



anses

# Caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante

## État des lieux des connaissances actuelles

Avis de l'Anses  
Rapport d'expertise collective

Juillet 2021



CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER



Le directeur général

Maisons-Alfort, le 19 juillet 2021

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

**relatif à la revue systématique de la littérature visant à dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.  
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.  
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.  
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).  
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Anses a été saisie le 3 janvier 2018 par la Direction Générale de la Santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : « revue systématique de la littérature visant à dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante ».

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

L'Agence a été saisie le 31 mai 2017, par la Direction générale de la santé (DGS), afin de i) réaliser une lecture critique des articles de Di Ciaula et Gennaro (2016) et Di Ciaula (2017)<sup>1</sup>, avançant que les risques de cancers gastro-intestinaux liés à l'ingestion d'amiante, en particulier par le biais de la consommation quotidienne d'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) circulant dans des canalisations en amiante-ciment, seraient sous-estimés, et ii) préconiser les éventuelles suites à donner à cette analyse d'articles en matière d'évaluation des risques sanitaires (saisine n°2017-SA-0138). Ces travaux, dont les principales conclusions et recommandations sont rappelées ci-dessous, ont été publiés sous forme de note d'Appui Scientifique et Technique (AST) en novembre 2017 (Anses 2017).

Concernant l'analyse critique des deux revues de la littérature de Di Ciaula *et al.*, l'Anses a souligné que celles-ci avaient été conduites selon une approche non systématique, sans

---

<sup>1</sup> L'article de 2017 expose quasiment les mêmes éléments que l'article de 2016 de façon plus structurée et détaillée.

description de la démarche adoptée pour la recherche et la sélection des études (bases de données documentaires explorées, années de recherche, intitulés des requêtes, méthode de sélection des articles, critères d'inclusion et d'exclusion etc.). Par ailleurs, la manière dont la qualité des études a été évaluée n'a pas été explicitée.

L'Anses a considéré que les arguments présentés n'apportaient pas d'éléments nouveaux par rapport à la monographie du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) sur le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion d'EDCH et le développement de cancers gastro-intestinaux (CIRC 2012). En effet, les études épidémiologiques spécifiques à l'ingestion d'EDCH et les études expérimentales sont relativement anciennes et peu nombreuses ; elles présentent des limites méthodologiques avec des résultats hétérogènes. Par ailleurs, les études récentes citées par Di Ciaula *et al.* qui apportent des preuves supplémentaires sur l'existence d'une relation entre l'exposition professionnelle à l'amiante et l'apparition de cancers digestifs ne permettent pas de conclure sur la part attribuable aux différentes voies d'exposition dans la survenue de ces cancers.

Compte tenu de ces éléments, l'Anses recommandait en 2017 de :

- Conduire une revue systématique de la littérature des études épidémiologiques évaluant l'exposition à l'amiante par ingestion d'EDCH, des études expérimentales relatives aux dangers liés à l'ingestion d'amiante et des études relatives aux mécanismes d'action de l'amiante en lien avec les voies d'exposition ;
- Documenter la contamination des EDCH françaises par l'amiante.

Du fait des enjeux sanitaires liés à l'amiante, la DGS a saisi l'Anses en janvier 2018 pour la réalisation d'une revue systématique de la littérature visant à dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante.

Le groupe de travail mis en place pour conduire cette expertise a formulé quatre questions clés permettant de répondre à cet objectif :

- Question clé 1 (QC1) : Quel est le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion, notamment d'eau, et les cancers digestifs (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas et péritoine), de l'ovaire et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), en se basant sur des études humaines ?
- Question clé 2 (QC2) : Quel est le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires et pancréas)<sup>2</sup> et les MICI ?
- Question clé 3 (QC3) : Quel est le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion et le développement de tumeurs digestives (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas et péritoine), de l'ovaire et les MICI en se basant sur des études chez l'animal ?
- Question clé 4 (QC4) : Les données cinétiques et mécanistiques du devenir des fibres dans l'organisme et de leur migration vers les organes digestifs (incluant la part inhalée ingérée secondairement, la translocation<sup>3</sup> et les mécanismes de cancérogénèse) supportent-elles les liens éventuels observés dans les QC1 et QC2 ?

Les travaux ont porté spécifiquement sur les événements sanitaires digestifs potentiellement liés à la voie d'exposition par ingestion (cancers digestifs et MICI) et ceux pour lesquels il

---

<sup>2</sup> Le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le mésothéliome péritonéal d'une part et les cancers de l'ovaire d'autre part est avéré selon les conclusions du CIRC (2012). Ces sites n'ont donc pas fait l'objet d'une nouvelle évaluation de la part du groupe de travail.

<sup>3</sup> Dans le cadre de cette expertise, le terme translocation implique le passage d'une barrière physiologique.

existe, dans la littérature scientifique, des preuves de cancérogénicité après inhalation (ovaire et péritoine) (CIRC 2012). Les cancers du larynx et du pharynx n'ont pas été considérés car ils relèvent davantage de la sphère oto-rhino-laryngologique. Chez l'animal, les résultats des études par ingestion portant sur d'autres effets que le développement de tumeurs digestives, de l'ovaire et les MICI, et les résultats des études par inhalation portant sur le développement de tumeurs digestives ont également été discutés par le groupe de travail.

La QC1 et la QC3 ont pour but de répondre directement à la question du danger lié à l'ingestion d'amiante. La QC2 peut fournir des données pertinentes quant aux effets de l'amiante ingéré secondairement lors d'une exposition par inhalation. En effet, différentes voies d'atteinte des organes digestifs sont possibles :

- Le passage direct des fibres vers le tractus gastro-intestinal *via* l'ingestion d'air (« aérophagie »<sup>4</sup>) contaminé et leur translocation vers les organes digestifs annexes à travers la barrière épithéliale du tractus gastro-intestinal ;
- La migration des fibres inhalées depuis l'appareil respiratoire vers les organes digestifs *via* deux mécanismes : la remontée mucociliaire suivie d'une déglutition et la translocation depuis le poumon profond vers le système lymphatique et sanguin.

La QC4 a pour objectif d'apporter des éléments sur le devenir des fibres dans l'organisme, en particulier d'identifier la voie de transfert majoritaire des fibres d'amiante inhalées vers les organes digestifs (intérêt pour la QC2) et de savoir si les mécanismes d'action de l'amiante au niveau du tractus gastro-intestinal ont des spécificités d'action par rapport à ce qui est connu pour le tractus respiratoire (intérêt pour les QC1 et QC3).

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Eaux ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) « Amiante ingestion ». Des experts rapporteurs externes au groupe de travail ont été nommés pour apporter un appui sur l'évaluation des publications examinant l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs. Les travaux ont été présentés au CES « Eaux » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques entre le 6 mars 2018 et le 6 avril 2021. Ils ont été adoptés par le CES « Eaux » réuni le 4 mai 2021.

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

---

<sup>4</sup> Dans la présente expertise, l'utilisation du terme « aérophagie » inclut la déglutition directe d'air et la déglutition des fibres déposées dans la bouche.

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT « AMIANTE INGESTION » ET DU CES « EAUX »

#### 3.1. Méthode d'expertise

Préalablement à la réalisation de sa revue systématique de la littérature, le groupe de travail a fait le point sur les revues de la littérature existantes portant sur le danger ou les risques liés à l'ingestion d'amiante, afin d'en connaître les conclusions et les limites. Parmi les treize revues identifiées, dix considèrent une littérature ancienne, publiée avant 1997. La plupart n'ont pas déployé de méthode de revue systématique de la littérature avec analyse du poids des preuves. Aucune n'a conclu de façon formelle sur le lien entre l'ingestion d'amiante *via* la consommation d'eau contaminée et les cancers du tractus gastro-intestinal.

Pour répondre aux trois premières questions de l'expertise visant à évaluer le lien entre l'ingestion ou l'inhalation d'amiante et les effets sanitaires digestifs, une revue systématique de la littérature avec analyse du poids des preuves a été conduite par le groupe de travail. C'est la méthode développée par l'*Office of Health Assessment and Translation* (OHAT) du *National Toxicology Program* (NTP) qui a été sélectionnée (NTP OHAT 2019). Cette approche se distingue positivement des autres démarches d'évaluation par sa grande directivité et sa transparence. Elle facilite également l'harmonisation des critères d'évaluation de la qualité des études et du poids des preuves, tant entre les différents experts qu'entre les différents corpus d'études. Les sept étapes de la méthode, appliquées de façon parallèle aux QC1, QC2 et QC3, sont présentées dans la Figure 1.

Pour répondre à la QC4 relative aux mécanismes d'action et à la toxico-cinétique de l'amiante, les deux premières étapes sont similaires (Figure 1). En revanche, les résultats des études considérées d'intérêt ont été analysés de façon narrative pour permettre notamment de discuter des associations observées dans les trois autres questions clés. Le traitement de la QC4 s'est également appuyé sur l'audition d'un expert et sur des modélisations pharmacocinétiques.

##### 3.1.1. Formulation des questions et développement du protocole

La première étape de l'expertise a abouti à une reformulation des questions clés telles que présentées ci-dessus. Cette étape s'est également appuyée sur la définition de critères PECOTS (Populations, Exposition, Compareurs, Évènements (*Outcomes*), Temps, Localisation (*Settings*)) pour chacune des questions clés.

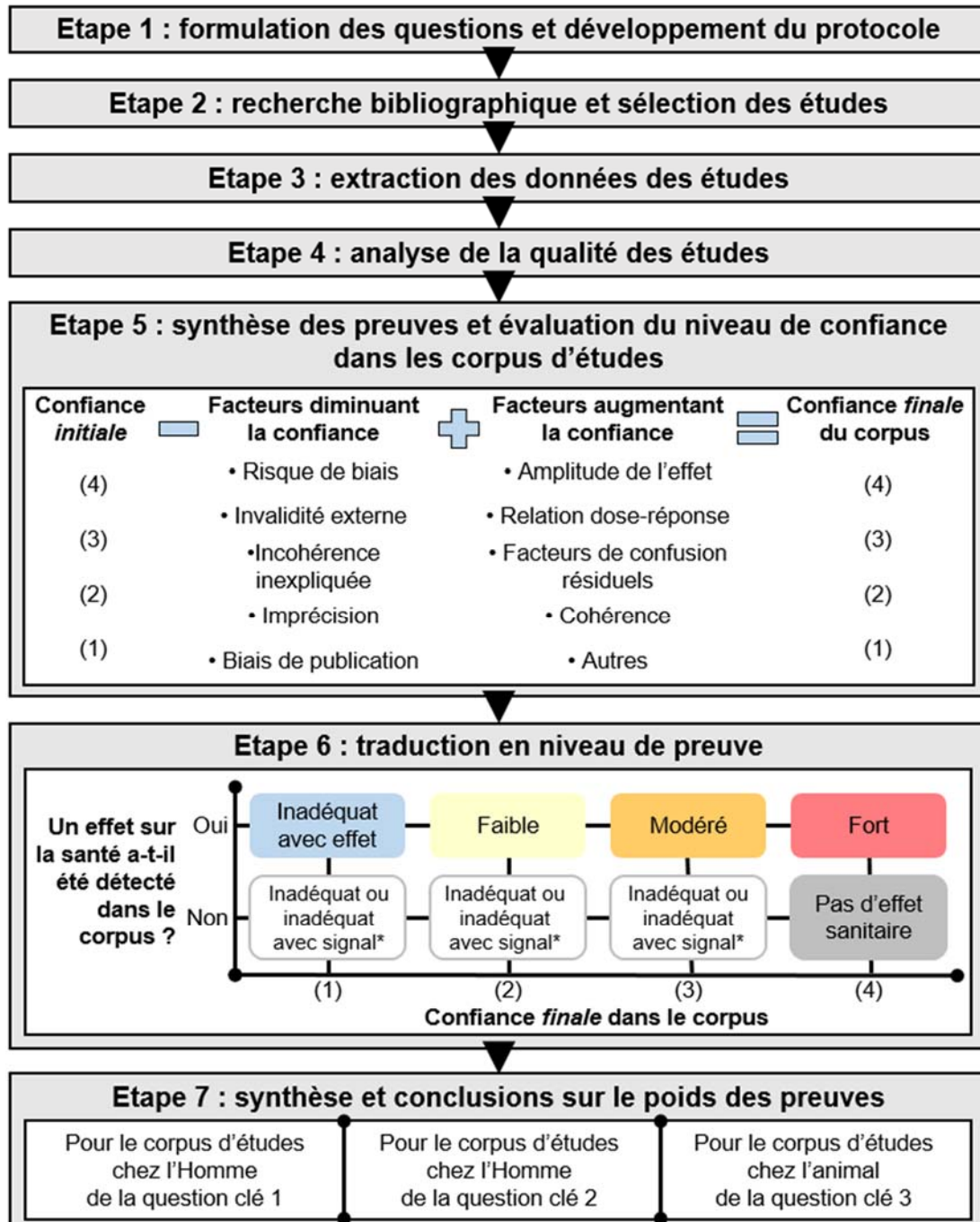
##### 3.1.2. Recherche bibliographique et sélection des études

Une recherche bibliographique sur les moteurs de recherche Pubmed et Scopus a permis l'identification de la littérature *a priori* d'intérêt pour répondre aux quatre questions clés. Les requêtes ont été exécutées en septembre 2018 et incluaient des concepts larges (ingestion, amiante, cancers) sans restriction à cette étape. Les références ont été retenues comme éligibles après un premier tri (en double lecture) sur les titres et résumés. Après l'évaluation du texte intégral, en double lecture, sur la base des critères PECOTS, 17 études<sup>5</sup> ont été considérées d'intérêt pour la QC1, 41 études<sup>5</sup> pour la QC2 et 19 études pour la QC3.

---

<sup>5</sup> Une étude regroupe les publications examinant la même population ou cohorte sur des périodes de temps différentes. Une étude peut ainsi s'appuyer sur une ou plusieurs publications.





\*Au sein du niveau de preuve « inadéquat », la notion de « signal » a été introduite secondairement par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui allaient dans le sens d'un effet sur la santé détecté, mais sans pouvoir conclure fermement en raison du nombre limité d'études et/ou de leurs limites méthodologiques.

Figure 1. Processus de l'approche adoptée par le groupe de travail pour l'évaluation du poids des preuves (adapté de NTP OHAT (2019))

### 3.1.3. Extraction des données et analyse de la qualité des études individuelles

Toutes les études ont été analysées par deux relecteurs (membres du groupe de travail et/ou rapporteurs extérieurs) afin d'en collecter les données descriptives et autres données clés, en suivant une grille de lecture adaptée de celle proposée par le NTP OHAT. Ces grilles synthétisent des informations concernant : les sujets (humains ou animaux), les méthodes

(protocole, durée de suivi, définition des événements de santé, méthode de caractérisation de l'exposition, analyses statistiques, etc.) et les principaux résultats et conclusions.

Le risque de biais a été évalué dans chaque étude en utilisant une adaptation de l'approche développée par le NTP OHAT. Cette méthode consiste en une grille de cotation permettant de coter parallèlement les risques de biais dans les études chez l'Homme et chez l'animal. La grille est composée de 15 questions classées en sept domaines (sélection, confusion, performance, attrition, détection, *reporting*, autres). Chaque question correspond à un potentiel risque de biais présent dans la publication. Le risque de biais de chaque étude a été évalué indépendamment par deux examinateurs (membres du groupe de travail et/ou rapporteurs extérieurs) puis discuté afin d'obtenir une cote finale.

Un niveau de confiance initial a été attribué à chaque étude en sommant les réponses à quatre questions (1 si oui, 0 si non) définissant des caractéristiques importantes liées au type de l'étude : l'exposition est-elle contrôlée ? L'exposition précède-t-elle l'effet ? Les données de l'effet sont-elles individuelles ? Existe-t-il un groupe de comparaison ? Les études expérimentales (expérimentation animale, essai clinique contrôlé, etc.) ont généralement un niveau de confiance initial maximal (4). Les études observationnelles ont un niveau de confiance initial généralement égal à 2 ou 3, qui n'excède jamais 3 en raison de l'absence d'exposition contrôlée.

#### **3.1.4. Synthèse des preuves et évaluation du niveau de confiance dans les corpus d'études**

Les études ont été regroupées en corpus d'études selon différents critères pour chaque question clé ; ces corpus ont été inclus dans un ensemble de lignes de preuves. Une ligne de preuve rassemble ainsi des informations intégrées, de même nature, pour répondre à l'objectif d'évaluation du poids des preuves contenues dans la littérature (Figure 1, étape 5). Les critères de regroupement des études en lignes de preuves sont les suivants :

- QC1 : site étudié (sites individuels et combinaisons, n=13), événement de santé étudié (incidence ou mortalité) et niveau de confiance initial. Au total, 33 lignes de preuves ont été créées à partir des 17 études incluses.
- QC2 : site étudié (tous sites individuels, n=9), événement de santé étudié (incidence ou mortalité) et niveau de confiance initial. Au total, 18 lignes de preuves ont été créées à partir des 41 études incluses.
- QC3 : voie d'administration (ingestion ou gavage), site étudié (sites individuels et combinaisons, n=10), espèce (rongeurs ou primates), type d'amiante (chrysotile ou amphiboles), durée d'exposition (administration unique ou chronique) et niveau de confiance initial. Au total, 75 lignes de preuves ont été créées à partir des 19 études incluses.

La qualité des corpus dans chacune des lignes de preuve a été évaluée sur la base de 10 facteurs proposés par le NTP OHAT et adaptés aux besoins du groupe de travail (Figure 1, étape 5). Ces facteurs représentent des éléments augmentant ou diminuant la confiance portée aux résultats du corpus d'études de la ligne de preuve. Le niveau de confiance final du corpus correspond au niveau de confiance initial auquel (i) est soustrait le nombre de facteurs de diminution de la confiance et (ii) est additionné le nombre de facteurs d'augmentation de la confiance. Quatre niveaux bornés sont utilisés pour désigner la confiance finale, de 1 (très faible) à 4 (élevée). Ces niveaux représentent une cotation de la qualité globale du corpus et indiquent, de manière synthétique, la confiance portée dans les résultats. Chaque ligne de



preuve a été évaluée, de manière indépendante, par un membre du groupe de travail puis discutée en plénier. Les décisions étaient actées après consensus.

Pour finir, dans chaque ligne de preuve, une conclusion a été tirée par le groupe de travail quant à la présence (ou non) d'un effet sur la santé détecté selon les résultats fournis par le corpus de la ligne.

### 3.1.5. Traduction en niveau de preuve

La conclusion de chaque ligne de preuve, appelée « niveau de preuve », combine le niveau de confiance final du corpus et la détection d'un effet sur la santé (Figure 1, étape 6). Il existe cinq niveaux de preuves : fort, modéré, faible, inadéquat et pas d'effet sanitaire. Le niveau de preuve caractérise la plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement de santé pour chaque ligne de preuves :

- Niveau de preuve « **fort** » : il y a une confiance forte dans les preuves apportées par le corpus pour soutenir l'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire.
- Niveau de preuve « **modéré** » : il y a une confiance modérée dans les preuves apportées par le corpus pour soutenir l'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire.
- Niveau de preuve « **faible** » : il y a une confiance faible dans les preuves apportées par le corpus pour soutenir l'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire.
- Niveau de preuve « **inadéquat** » : la confiance dans les preuves apportées par le corpus est insuffisante pour se prononcer sur l'association ou l'absence d'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire.
- Niveau de preuve « **pas d'effet sanitaire** » : il y a une confiance forte dans les preuves apportées par le corpus pour soutenir l'absence d'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire.

Les trois premiers niveaux de preuve (fort, modéré et faible) caractérisent directement le degré de plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire (en rouge, orange et jaune dans la Figure 1, étape 6). Le niveau de preuve « inadéquat » est employé quand la confiance dans le corpus est trop faible pour se prononcer sur la plausibilité de l'association (« inadéquat avec effet », en bleu dans la Figure 1, étape 6) ou pour soutenir l'absence d'association (« inadéquat », en blanc dans la Figure 1, étape 6). Au sein du niveau de preuve « inadéquat », la notion de « signal » a été introduite secondairement par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui allaient dans le sens d'un effet détecté sur la santé, mais sans pouvoir conclure fermement en raison du nombre limité d'études et/ou de leurs limites méthodologiques (« inadéquat avec signal », en blanc dans la Figure 1, étape 6). Le niveau de preuve « inadéquat avec signal » suggère la possibilité d'une association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire.

### 3.1.6. Synthèse et conclusions

Les conclusions consistent en la synthèse et la mise en perspective des résultats issus de l'évaluation du poids des preuves (QC1, QC2, QC3) et de la revue narrative de la littérature (QC4).

### 3.2. Principaux résultats de l'expertise

*Les résultats présentés dans le présent avis représentent une version synthétique de la revue de la littérature et de l'évaluation du poids des preuves menées par le groupe de travail. Le processus de traduction des niveaux de preuve d'effet de l'amiante par site de cancer est disponible dans son intégralité dans le rapport d'expertise collective.*

**Les principaux résultats de la présente expertise par questions clés sont synthétisés dans le Tableau 1.** Il est à noter qu'aucune publication examinant le lien entre l'exposition à l'amiante (par ingestion ou inhalation) et les MICI n'a été identifiée dans la littérature.

Les études épidémiologiques disponibles pour la QC1 portent exclusivement sur l'ingestion d'eau contaminée par l'amiante, d'origine anthropique (en lien avec les canalisations en amiante ciment ou une contamination industrielle) ou naturelle (affleurement rocheux). Les études d'expérimentation chez l'animal disponibles pour la QC3 examinent quant à elles différentes sources et voies d'exposition : ingestion d'aliments ou d'eau contaminée, gavage ou administration intra-gastrique.

**Les données des études épidémiologiques publiées à ce jour ayant évalué le risque de cancer lié à l'ingestion d'eau contaminée par l'amiante sont insuffisantes pour établir un lien formel entre la consommation de cette eau et un risque accru de cancer digestif (QC1) (niveaux de preuve tous « inadéquats »).** Cependant, le groupe de travail souligne :

- **Les limites méthodologiques liées au caractère ancien et au type d'études disponibles (principalement des études écologiques) qui ne sont pas adaptées à la démonstration d'un effet sur la santé ;**
- **L'existence de « signaux » au sein des niveaux de preuve « inadéquats », suggérant la possibilité d'une association, tant dans les corpus examinant l'incidence que dans ceux examinant la mortalité, et ce, pour plusieurs organes : œsophage, estomac, côlon (colorectal) et pancréas.**

Les données des études épidémiologiques examinant les effets sanitaires observés chez les travailleurs exposés à l'amiante (QC2) viennent en appui aux « signaux » mentionnés pour l'œsophage, l'estomac et le côlon (et colorectal) avec des niveaux de preuve faible à modéré pour ces trois organes. Ces résultats ne préjugent pas du mécanisme conduisant l'amiante à atteindre les organes digestifs après inhalation (remontée mucociliaire suivie de déglutition ou transport des fibres par voies hématogène ou lymphatique à partir du poumon).

**Les données des études d'expérimentation chez l'animal sont insuffisantes pour établir un lien entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs digestives ou de l'ovaire (QC3) (niveaux de preuve tous « inadéquats »).** Cependant, le groupe de travail souligne que :

- **Les limites méthodologiques sont nombreuses dans ces études, en lien notamment avec les modes d'administration (non comparables et discutables pour certaines études), le nombre et l'absence de justification des doses testées ou le nombre réduit d'animaux par groupes ;**
- **En outre, il existe un « signal » pour le côlon au sein du niveau de preuve « inadéquat ».**

Tableau 1. Niveaux de preuve obtenus suite à l'évaluation du poids des preuves et principales conclusions de la revue narrative de la littérature

Questions clés (QC)	Quel est le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion, notamment d'eau, et les cancers digestifs, de l'ovaire et les MICI, en se basant sur des études humaines ? (QC1)	Quel est le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion et le développement de tumeurs digestives, de l'ovaire et les MICI en se basant sur des études chez l'animal ? (QC3)	Quel est le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs et les MICI ? (QC2)	Les données cinétiques et mécanistiques du devenir des fibres dans l'organisme et de leur migration vers les organes digestifs supportent-elles les liens éventuels observés dans les autres questions clés ? (QC4)
<b>Méthode</b>	Revue systématique de la littérature et évaluation du poids des preuves			Revue narrative de la littérature
<b>Résultats</b>	Niveaux de preuve <sup>B</sup> de l'effet de l'amiante par site :			Principales conclusions :
Œsophage	Inadéquat avec signal* (n=9)	Inadéquat (n=15)	Modéré (n=23)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Données de biométrie chez l'Homme (rares) et chez l'animal en faveur d'un passage de la barrière gastro-intestinale après ingestion. Fraction supposée faible (comprise entre 1/1 000 et 1/100 000).</li> <li>Migration des fibres dans de multiples organes, y compris digestifs, après inhalation. Impossible de quantifier la fraction d'amiante ingérée secondairement après inhalation chez l'Homme.</li> <li>Impossibilité de conclure sur la voie d'atteinte majoritaire des organes digestifs suite à une exposition par inhalation : remontée mucociliaire et/ou translocation.</li> </ul> Dépend de nombreux facteurs relatifs aux sites de dépôt initial des fibres dans l'appareil respiratoire et aux dimensions des fibres.
Estomac	Inadéquat avec effet (n=15)	Inadéquat (n=15)	Faible (n=28)	
Intestin grêle	Inadéquat (n=5)	Inadéquat (n=15)	Inadéquat (n=3)	
Côlon	Inadéquat avec signal* (n=13)	Inadéquat avec signal* (n=17)	Modéré (n=17)	
Colorectal	Inadéquat (n=2)		Faible (n=17)	
Rectum	Inadéquat (n=14)	Inadéquat (n=14)	Inadéquat avec signal* (n=14)	
Foie	Inadéquat (n=6)	Inadéquat (n=16)	Inadéquat avec signal* (n=6)	
Voies biliaires	Inadéquat (n=6)	Inadéquat (n=14)	Inadéquat (n=3)	
Pancréas	Inadéquat avec signal* (n=14)	Inadéquat (n=15)	Inadéquat (n=11)	
Péritoine	Inadéquat (n=3)	Inadéquat (n=14)	(non étudié dans l'expertise)	
Système digestif <sup>A</sup>	Inadéquat (n=11)	(non étudié dans l'expertise)	(non étudié dans l'expertise)	
Ovaires	Inadéquat (n=4)	Inadéquat (n=10)	(non étudié dans l'expertise)	

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Aucune publication portant sur le lien entre l'exposition à l'amiante et les MICI n'a été recensée. A : incluant tractus gastro-intestinal. B : le niveau de preuve combine le niveau de confiance porté dans un corpus d'études à la présence (ou absence) d'un effet sur la santé détecté dans ce corpus (cf. Figure 1, étape 6 pour la définition des niveaux de preuve et le code couleur correspondant). Le niveau de preuve caractérise la plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement de santé d'intérêt. \* Au sein du niveau de preuve « inadéquat », la notion de « signal » a été introduite par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui allaient dans le sens d'un effet sur la santé, mais sans pouvoir conclure fermement. Le niveau de preuve « inadéquat avec signal » suggère ainsi la possibilité d'une association entre l'exposition et l'évènement sanitaire. n=nombre d'études incluses dans le corpus.

**D'autres tumeurs que digestives** ont été détectées dans les études par ingestion chez l'animal (kératoacanthomes cutanés, tumeurs des glandes clitoridiennes, adénomes et carcinomes des cellules C de la thyroïde, leucémies et adénomes des glandes surrénales). La portée de ces résultats a cependant été relativisée par leurs auteurs, notamment au regard des méthodes d'analyse statistique employées. Le groupe de travail estime que ces données ne permettent pas de conclure sur le lien entre l'ingestion d'amiante et le développement de ces tumeurs.

Parmi les nombreuses études d'expérimentation chez l'animal dans lesquelles les animaux étaient exposés **par inhalation** à l'amiante, seules quelques-unes ont examiné des sites digestifs. Aucune d'entre elles n'a rapporté d'augmentation significative de la fréquence des tumeurs digestives chez ces animaux exposés de façon chronique.

Les **études de biométrie** recensées chez l'Homme et chez l'animal sont en faveur d'un passage des fibres d'amiante à travers la barrière intestinale après ingestion, et d'une migration dans différents organes, y compris digestifs, après inhalation. En revanche, il n'est pas possible de déterminer, au vu des données disponibles, si la voie d'atteinte majoritaire des organes digestifs après inhalation est la remontée mucociliaire suivie de déglutition ou la translocation depuis le poumon profond vers la circulation sanguine et lymphatique. De plus, la fraction d'amiante atteignant le tractus digestif suite à une inhalation dans certaines situations d'expositions professionnelles ne peut être estimée quantitativement de façon fiable. Il en est de même pour l'estimation de la fraction d'amiante traversant la paroi gastro-intestinale, même si celle-ci est supposée faible (comprise entre 1/1 000 et 1/100 000 selon certains auteurs). Néanmoins, des auteurs estiment que la quantité d'amiante ingérée annuellement suite à une exposition par inhalation pourrait être du même ordre de grandeur que celle ingérée annuellement *via* la consommation d'eau contaminée, selon le scénario et les paramètres retenus. Enfin, quelques études indiquent que l'amiante ingéré est capable d'entraîner une toxicité cellulaire, associée ou non à une prolifération cellulaire, au niveau de certains organes digestifs.

### 3.3. Conclusions et discussion

**À la connaissance des membres du groupe de travail « Amiante ingestion » et du CES « Eaux », la présente expertise est la seule qui considère de façon aussi approfondie et transversale la question du danger lié à l'ingestion d'amiante, en s'appuyant sur une revue systématique de la littérature avec évaluation du poids des preuves des études relatives à l'ingestion d'amiante chez l'Homme et chez l'animal et des études en environnement professionnel chez l'Homme. Les données mécanistiques et toxicocinétiques recueillies permettent en outre de discuter des résultats issus de ces différents corpus de preuves.**

**Même si l'analyse réalisée dans la présente expertise n'a pas permis d'établir un lien formel entre l'ingestion d'amiante *via* la consommation d'eau contaminée et les cancers étudiés, le groupe de travail souligne que des « signaux » ont été observés au sein des niveaux de preuves « inadéquats », suggérant la possibilité d'une association pour le cancer de l'œsophage, de l'estomac et du côlon. Pour ces trois sites, des niveaux de preuve faible à modéré d'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante ont également été mis en évidence, pouvant soutenir les « signaux » mentionnés dans les études par ingestion. Un « signal » pour le cancer du côlon a également été observé dans les études d'expérimentation animale. Il existe de surcroît des arguments biométrie**

## **soutenant la plausibilité biologique de l'association entre amiante et tumeurs de l'œsophage, de l'estomac et du côlon.**

Néanmoins, plusieurs éléments incitent à la prudence dans l'interprétation de ces résultats.

Les limites intrinsèques des études épidémiologiques examinant l'ingestion d'eau contaminée par l'amiante, de type écologique pour la quasi-totalité d'entre elles, ne permettent pas de conclure sur la causalité de la relation entre ingestion d'amiante et survenue de cancers digestifs.

Les expositions concomitantes à d'autres substances que l'amiante ont été considérées par le groupe de travail tout au long du processus d'évaluation du poids des preuves chaque fois que les données rapportées dans les publications le permettaient. Toutefois, il ne peut être exclu que les niveaux de preuve observés pour l'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante soient le reflet d'expositions concomitantes à d'autres substances cancérogènes.

Dans les études d'expérimentation chez l'animal, le développement de tumeurs digestives est un événement rare rendant la mise en évidence de différences statistiquement significatives difficile lorsque les groupes (témoins et exposés) sont de taille réduite, ce qui est le cas de la majorité des études examinées.

Les dimensions des fibres dans les études épidémiologiques et d'expérimentation animale ne sont pas systématiquement renseignées et encore moins prises en compte dans les analyses. De ce fait, aucune conclusion ne peut être émise sur le lien entre la survenue de cancers digestifs et l'ingestion de fibres d'amiante en fonction de leurs dimensions. Dans les études expérimentales renseignant ce type de données, les fibres mesurées dans les tissus après ingestion sont généralement des fibres courtes, mais les données ne permettent pas de tirer une conclusion générale sur le passage des fibres en fonction de leurs dimensions. De la même manière, le type de fibres ingérées est généralement inconnu dans les études épidémiologiques, rendant impossible la formulation de conclusions spécifiques selon le type de fibres.

Les conditions d'exposition, le temps et la fréquence de contact des fibres avec le site d'intérêt diffèrent selon qu'un individu est exposé par ingestion d'eau contaminée ou par déglutition suite à la remontée mucociliaire. Pour l'œsophage, il est probable qu'une exposition professionnelle (flux semi-permanent lent lié au mécanisme de remontée mucociliaire puis déglutition) engendre, de fait, un temps de contact des fibres avec les tissus plus long que lors de l'ingestion d'eau (flux discontinu). La plupart des études expérimentales ont porté sur l'ingestion de nourriture additionnée de fibres d'amiante, ce qui diffère de l'ingestion d'eau considérée dans les études épidémiologiques et pourrait avoir un impact sur la disponibilité et le temps de résidence des fibres dans les différents organes du tractus gastro-intestinal (en particulier pour l'œsophage et l'estomac).

Au vu des données disponibles dans la littérature, il n'est pas possible de conclure formellement sur la voie d'atteinte majoritaire des organes digestifs suite à une exposition professionnelle par inhalation. Bien qu'une translocation des fibres depuis le poumon profond vers les organes digestifs *via* la circulation sanguine ou lymphatique soit possible, il est vraisemblable qu'une large part<sup>6</sup> de l'amiante inhalé atteigne le tractus digestif par ingestion secondaire (remontée mucociliaire puis déglutition). L'extrapolation des résultats obtenus pour des expositions en environnement professionnel (inhalation) à une exposition

---

<sup>6</sup> Dans la littérature, les estimations des fractions d'amiante dégluties après remontée mucociliaire varient de 16% à 100% de la quantité initialement inhalée. Ces dernières dépendent grandement de la dimension des fibres inhalées.

environnementale *via* la consommation d'eau (ingestion) est donc difficile et empreinte d'incertitudes.

En supposant que l'atteinte des organes digestifs se fasse principalement par remontée mucociliaire suivie de déglutition, les données issues de la littérature et les résultats des modèles pharmacocinétiques indiquent que la quantité de fibres ingérées annuellement suite à une exposition en environnement professionnel pourrait être du même ordre de grandeur que la quantité de fibres ingérées annuellement *via* la consommation d'eau contaminée. La comparaison des quantités de fibres ingérées *via* l'air et *via* la consommation d'eau doit néanmoins être réalisée avec prudence car les fibres présentes dans l'air et dans l'eau ont des caractéristiques morphologiques et dimensionnelles différentes.

### 3.4. Recommandations

Le groupe de travail rappelle qu'en 2017, le CES « Eaux » de l'Anses soulignait que l'établissement d'une valeur guide dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) n'aurait de sens que si la causalité entre une exposition par ingestion d'amiante et le développement de tumeurs était certaine ou probable (Anses 2017).

À ce stade, au vu des conclusions de la présente expertise et des limites des corpus d'études examinés, l'établissement d'une valeur guide fondée sur des critères sanitaires dans les EDCH n'est pas possible. Le groupe de travail n'a pas d'argument scientifique pour fixer un nombre maximal de fibres d'amiante par litre d'EDCH à ne pas dépasser, ni pour conclure sur un risque pour la santé des fibres selon leur taille ou leur type.

Cependant, un effet sur la santé ne pouvant être écarté, le groupe de travail émet, en premier lieu, des recommandations pour la surveillance des fibres d'amiante dans l'eau et pour la surveillance de la dégradation des canalisations en amiante-ciment. Ces données sont primordiales pour une meilleure caractérisation de l'exposition potentielle des populations, en vue notamment de la réalisation d'études épidémiologiques. Le groupe de travail émet également des recommandations relatives à l'amélioration des connaissances sur le danger que représente l'ingestion d'amiante.

#### 3.4.1. Recommandations relatives à la surveillance des fibres d'amiante dans l'eau

Pour rappel, il n'existe pas actuellement en France d'obligation réglementaire de rechercher les fibres d'amiante dans les EDCH, ni de recommandation sur les critères dimensionnels à prendre en compte pour les mesures de fibres d'amiante dans l'eau. La directive européenne UE 2020/2184 du 16 décembre 2020 relative à la qualité des EDCH ne mentionne pas, par ailleurs, l'amiante dans la liste de vigilance.

**En accord avec les recommandations faites en 2017 (Anses 2017), le groupe de travail souligne la nécessité de mesurer et caractériser les fibres d'amiante dans les EDCH susceptibles d'en contenir, en l'occurrence :**

- **Les EDCH distribuées par des canalisations en amiante-ciment ;**
- **Les EDCH produites à partir d'eaux brutes susceptibles de contenir des fibres d'amiante (origine naturelle ou anthropique) et qui ne subissent pas de traitement de clarification.**

Le groupe de travail partage ainsi la recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé qui, dans son projet de document de mise à jour des valeurs limites dans l'eau, préconise également de réaliser des campagnes d'analyses pour mettre à jour les données disponibles



de contamination des EDCH concernant les concentrations, tailles de fibres et types d'amiante dans l'eau provenant des canalisations en amiante-ciment anciennes (OMS 2020).

**La réalisation de telles mesures doit s'appuyer sur un protocole harmonisé et standardisé. La microscopie électronique à transmission analytique (META), qui est en France la méthode recommandée pour la surveillance des fibres d'amiante dans l'air, pourrait être mise en œuvre pour le mesurage des fibres d'amiante dans l'eau, en mentionnant différentes classes de longueur de fibres ( $\leq 5 \mu\text{m}$ ,  $5\text{-}10 \mu\text{m}$ ,  $> 10 \mu\text{m}$ ) dans les rapports d'analyse. De même, la détermination d'une stratégie d'échantillonnage est nécessaire afin de prendre en compte l'impact des fluctuations hydrauliques des réseaux sur les concentrations observées.**

**Le groupe de travail insiste sur la nécessité de communiquer les résultats obtenus aux administrations compétentes aux échelles régionale et nationale, afin qu'elles puissent être regroupées et exploitées à des fins d'étude ou de surveillance épidémiologiques.**

Comme mentionné dans les précédents travaux (Anses 2017), les risques d'émission de fibres à partir de canalisations en amiante-ciment dans les eaux distribuées restent faibles lorsque les canalisations sont installées dans des sols stables et non agressifs, et transportent une eau calcifiante<sup>7</sup>. Toutefois, ces risques ne peuvent pas être écartés en cas de canalisations très détériorées (friables).

De ce fait, par analogie avec ce qui a été recommandé pour l'évaluation de la détérioration des matériaux ou produits contenant de l'amiante dans les bâtiments et le relargage de fibres dans l'air (Afsset 2009), un suivi du relargage des fibres dans les EDCH par les canalisations en amiante-ciment est aussi recommandé.

**Ainsi, le groupe de travail recommande (i) de développer des techniques d'inspection en ligne non destructives permettant de connaître l'état de vétusté des canalisations en amiante-ciment (Leroy *et al.* 1996; van Laarhoven et Quintiliani 2020; White, Mordak et Wheeler 1988) et (ii) de mener des études afin de déterminer la concentration d'amiante dans l'eau qui pourrait témoigner d'une dégradation des matériaux, impliquant la réhabilitation ou le remplacement des canalisations incriminées le cas échéant.**

### **3.4.2. Recommandations pour l'amélioration des connaissances relatives à la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante**

La caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante repose sur la disponibilité de données de qualité dans les domaines mécanistiques, cinétiques, de l'expérimentation chez l'animal et épidémiologiques. Au vu des limites de la littérature identifiées dans la présente expertise et des incertitudes qui persistent en réponse à certaines interrogations, des efforts en matière d'acquisition de connaissances sont toujours nécessaires pour mieux comprendre le lien entre l'ingestion d'amiante et la survenue d'effets sur la santé et parvenir à caractériser le risque associé. L'amélioration des connaissances relatives à la caractérisation de ce risque sera en partie rendue possible par un effort de collecte et de mise à disposition des mesures des concentrations de fibres dans les réseaux de distribution d'eau.

Le groupe de travail recommande **d'évaluer la faisabilité de la réalisation** de nouvelles études ou de la mise à jour des études épidémiologiques existantes examinant l'ingestion

---

<sup>7</sup> En France, obligation de distribuer une EDCH à l'équilibre calco-carbonique, avec un pH compris entre 6,5 et 9 et une conductivité à 25°C comprise entre 200 et 1100  $\mu\text{S}/\text{cm}$  selon l'arrêté du 11 janvier 2007 (relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique).

d'amiante et, le cas échéant, de mener à bien ces études. Tous les types d'études épidémiologiques (écologiques, cas-témoins, cohortes ou études nichées) et d'expérimentations chez l'animal peuvent être considérées. Cependant, pour qu'elles soient pertinentes, elles devront s'assurer de réduire autant que possible les limites identifiées dans la littérature existante et de répondre aux critères de réalisation actuels.

- Ces nouvelles études épidémiologiques pourraient exploiter des bases de données contemporaines, permettant ainsi l'amélioration de la caractérisation de l'exposition (en lien par exemple avec la collecte des données de mesure résultant des recommandations précédentes) et de l'évènement de santé (en lien, par exemple, avec la couverture accrue des registres de cancers ou le croisement de plusieurs sources de données pour la définition des cas) en population générale. De telles études devraient, autant que possible, prendre en compte ou considérer la présence des facteurs individuels de confusion, ne serait-ce que de manière qualitative ou indirecte. Les évènements de santé d'intérêt prioritaire seraient ceux pour lesquels un « signal », témoignant de la possibilité d'une association, a été observé dans la littérature selon l'analyse de la présente expertise : cancers de l'œsophage, de l'estomac et du côlon.
- Avant d'envisager de mener de nouvelles études expérimentales chez l'animal, le groupe de travail recommande de mutualiser les données disponibles sur d'autres types de particules ayant des caractéristiques dimensionnelles similaires à l'amiante, ce qui pourrait, par analogie, apporter des informations utiles à la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante. Si de nouvelles études d'expérimentation chez l'animal doivent être conduites, elles devront disposer d'un nombre suffisant d'animaux par groupe et permettre l'étude de relations dose-réponse, dans le respect des mesures d'éthique.

Le groupe de travail recommande aussi **d'encourager la poursuite de la recherche sur les modes de migration** des fibres d'amiante ou de particules ayant des caractéristiques dimensionnelles similaires (nanofformes ou particules minérales allongées par exemple) vers les organes digestifs, après ingestion et inhalation, par la mise en œuvre de nouvelles études répondant aux standards de réalisation actuels. De telles études alimenteraient également les connaissances pour ces autres particules.

Le groupe de travail recommande également de **réaliser de nouvelles études de biométrie chez l'Homme** pour caractériser la charge en fibres d'amiante dans les organes digestifs grâce à des prélèvements au cours d'interventions chirurgicales chez des patients ayant eu une exposition professionnelle connue – comme cela est fait pour les cancers bronchiques.

Enfin, pour l'ensemble de ces recommandations visant l'amélioration des connaissances, le groupe de travail recommande de s'appuyer sur des **réseaux pluridisciplinaires internationaux** et de considérer leur mise en œuvre à l'échelle européenne ou plus largement internationale, incluant d'autres pays concernés ou s'interrogeant sur la problématique de l'amiante dans l'EDCH.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

La lecture critique des articles de Di Ciaula *et al.*, avançant que les risques sanitaires liés à l'ingestion d'amiante seraient sous-estimés, a donné lieu à une note d'AST de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, publiée en 2017. Dans cette note, l'agence considérait que les arguments présentés par les auteurs n'apportaient pas de nouveaux éléments par rapport à la monographie du CIRC (2012) et

recommandait de conduire une revue systématique de la littérature afin de mieux caractériser le danger que représente l'ingestion d'amiante, objet de la présente expertise.

L'Anses endosse l'analyse, les conclusions et les recommandations des experts du groupe de travail « Amiante ingestion » et du CES « Eaux » relatives à la revue systématique de la littérature visant à caractériser le danger lié à l'ingestion d'amiante.

L'agence rappelle que, bien que l'usage de l'amiante soit interdit en France depuis 1997, son utilisation passée dans la fabrication de canalisations en amiante-ciment et la présence d'affleurements naturels constituent des sources d'expositions potentielles de la population *via* la consommation d'eau.

Pour répondre à la question de la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante, l'expertise s'est appuyée sur une méthode d'évaluation du poids des preuves appliquée à une revue systématique de la littérature disponible sur les volets toxicologique et épidémiologique, accompagnée d'une revue de la littérature des études examinant la cinétique de l'amiante ; le cadre de travail proposé par le NTP OHAT (2019) a été adapté par le groupe de travail pour ses besoins spécifiques. Les niveaux de preuves obtenus caractérisent le niveau de plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et les différents événements de santé d'intérêt au travers de cinq catégories : fort, modéré, faible, inadéquat et pas d'effet sanitaire (NTP OHAT 2019). Au sein du niveau de preuve « inadéquat », la notion de « signal » a été introduite secondairement par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui allaient dans le sens d'un effet détecté sur la santé, mais sans pouvoir conclure fermement, suggérant ainsi la possibilité d'une association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire d'intérêt.

L'expertise ainsi menée conclut que les données des études épidémiologiques et expérimentales publiées à ce jour sont insuffisantes pour se prononcer sur la plausibilité de l'association entre l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs. Les niveaux de preuves inadéquats mis en évidence suggèrent néanmoins la possibilité d'une association entre l'ingestion d'amiante et les cancers de l'œsophage, de l'estomac et du côlon (colorectal). Pour ces trois sites, des niveaux de preuve faible à modéré d'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante sont également observés, lesquels ne préjugent cependant pas du mécanisme conduisant l'amiante à atteindre les organes digestifs après inhalation (remontée mucociliaire suivie de déglutition ou transport des fibres par voies hématogène ou lymphatique à partir du poumon).

Au vu des résultats, l'Agence souligne les recommandations du groupe de travail « Amiante ingestion » et du CES « Eaux » relatives à la surveillance de fibres d'amiante dans l'eau, en particulier :

- Dans la lignée des recommandations déjà émises en 2017 lors de la précédente saisine, la nécessité de mesurer et caractériser les fibres d'amiante dans les EDCH susceptibles d'en contenir, *via* des campagnes d'analyses ciblées. En lien étroit avec le besoin d'acquisition de nouvelles connaissances et l'objet de la saisine, ces résultats seront exploités à des fins d'étude ou de surveillance épidémiologiques.
- Le suivi de la dégradation des canalisations en amiante-ciment, impliquant leur réhabilitation ou leur remplacement le cas échéant.

Pour rappel, depuis 2014, les services publics d'eau potable doivent établir chaque année un descriptif détaillé des ouvrages de transport et de distribution de l'eau potable (articles L. 2224-7-1 et D. 2224-5-1 du code général des collectivités territoriales) précisant les linéaires de canalisations, l'année ou la période de pose, les informations disponibles sur les matériaux utilisés et les diamètres des canalisations. En outre, à la demande du ministère français de la

transition écologique et solidaire (MTES) et de l'Office français pour la biodiversité (OFB), l'Institut national de recherche en sciences et technologies pour l'environnement et l'agriculture (Irstea) a été mandaté pour mettre en place un dispositif permanent d'évaluation du patrimoine des réseaux d'eau potable à l'échelle des agences de l'eau (Husson *et al.* 2020). Ainsi, la localisation des canalisations en amiante-ciment devra être connue des personnes responsables de la production et de la distribution d'EDCH.

Enfin, les résultats de la présente expertise relatifs à l'exposition professionnelle à l'amiante pourront alimenter d'autres travaux en cours à l'Agence sur cette thématique.

Dr Roger Genet

## MOTS-CLÉS

Amiante, cancers digestifs, eau destinée à la consommation humaine (EDCH), effets sanitaires, évaluation du poids des preuves, ingestion.

*Asbestos, digestive cancers, drinking water, health effect, ingestion, weight of the evidence.*

## CITATION SUGGÉRÉE

Anses (2021). Revue systématique de la littérature visant à dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante (2018-SA-0001). Maisons-Alfort : Anses, 340 p.





---

**Revue systématique de la littérature visant à dresser un  
état des lieux des connaissances actuelles sur la  
caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante**

---

Saisine « n°2018-SA-0001 Amiante ingestion »

**RAPPORT  
d'expertise collective**

« CES Eaux »

« GT Amiante ingestion »

Mai 2021

**Citation suggérée**

---

Anses (2021). Revue systématique de la littérature visant à dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante (saisine 2018-SA-0001). Maisons-Alfort : Anses, 340 p.

**Mots clés**

---

Amiante, cancers digestifs, eau destinée à la consommation humaine (EDCH), effets sanitaires, évaluation du poids des preuves, ingestion.

**Keywords**

---

*Asbestos, digestive cancers, drinking water, health effect, ingestion, weight of the evidence.*

## Présentation des intervenants

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

### GRUPE DE TRAVAIL

---

#### Président

M. Jean-Claude PAIRON – Professeur des Universités - Praticien Hospitalier – Centre hospitalier intercommunal de Créteil – Médecine du travail, épidémiologie, toxicologie.

#### Membres

M. Patrick BROCHARD – Professeur des Universités – Université de Bordeaux et CHU de Bordeaux – Médecine du travail, épidémiologie, toxicologie.

Mme Bénédicte CLIN-GODARD – Professeur des Universités - Praticien Hospitalier – CHU de Caen – Médecine du travail, épidémiologie.

Mme Fleur DELVA – Praticien Hospitalier – Centre ARTEMIS CHU Bordeaux – Médecine, épidémiologie, santé publique.

Mme Isabelle DUBLINEAU – Chargée d'évaluation de la maîtrise des risques radiologiques et nucléaires – Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) – Toxicologie.

Mme Marie-Claude JAURAND – Directrice de recherche émérite – Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) – Toxicologie, biologie du cancer.

M. Olivier JOUBERT – Maître de conférences – Université de Lorraine – Toxicologie, sécurité sanitaire.

M. Patrick LEVALLOIS – Médecin spécialiste en santé publique – Institut national de santé publique du Québec – Médecine, épidémiologie, santé publique.

M. Sylvain MANFREDI – Professeur des universités – CHU de Dijon – Oncologie digestive.

M. Christophe TOURNIGAND – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – CHU Henri Mondor de Créteil – Oncologie digestive.

### COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

---

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

- CES « Eaux » au cours des réunions : 6 mars 2018, 5 février 2019, 1<sup>er</sup> octobre 2019, 7 janvier 2020, 7 avril 2020, 15 septembre 2020, 13 octobre 2020, 8 décembre 2020.

#### Président

M. Gilles BORNERT – Chef de service – Groupe vétérinaire des armées de Rennes – Microbiologie, réglementation, situations dégradées, water defense.

#### Vice-présidents

Mme Sophie AYRAULT – Chef d'équipe / Docteur habilité à diriger des recherches – Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies (CEA) – Géochimie des métaux dans l'environnement.

M. Yves LÉVI – Professeur de santé publique et environnement – Université Paris Sud – Santé publique, santé environnement, polluants émergents, évaluation de risques sanitaires, écologie microbienne.

## Membres

Mme Claire ALBASI – Directrice de recherche / Docteur ingénieur – UMR 5503, Laboratoire de génie chimique, CNRS-INPT-UPS, Toulouse – Produits et procédés de traitement de l'eau dont membranes, assainissement, chimie de l'eau, utilisation de ressources en eau alternatives.

Jean BARON – Responsable de département / Ingénieur de recherche – Eau de Paris – Matériaux au contact de l'eau, produits et procédés de traitement de l'eau (filiales de traitement), corrosion.

M. Jean-Luc BOUDENNE – Professeur – Université Aix-Marseille – Laboratoire Chimie de l'environnement – Métrologie des eaux, chimie et qualité des eaux.

Mme Corinne CABASSUD – Professeure – Institut national des sciences appliquées (INSA, Toulouse) – Laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés, UMR INSA-CNRS-INRA – Produits et procédés de traitement de l'eau dont membranes, chimie de l'eau.

Mme Véronique CARON – Expert médical en santé au travail – Institut national de recherche et de sécurité (INRS) – Médecin du travail en charge du risque biologique (zoonotique) et milieu de travail.

M. Jean CARRÉ – Retraité, Docteur en sciences – Hydrogéologie, ressources en eau, périmètres de protection des captages et expérience terrain.

Mme Hélène CELLE-JEANTON – Professeure – Université Franche-Comté – Hydrogéologie, hydrogéochemie.

M. Nicolas CIMETIERE – Enseignant chercheur – École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR) – Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

M. Christophe DAGOT – Professeur / Directeur de département – Université de Limoges - UMR Inserm 1092, RESINFIT – Antibiorésistance (intégrons, génie des procédés), qualité des effluents (antibiotiques et bactéries résistantes).

Mme Isabelle DUBLINEAU – Chargée de mission auprès du directeur de la radioprotection de l'Homme / Docteur habilité à diriger des recherches – Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) – Toxicologie, radioéléments.

M. Johnny GASPÉRI – Chercheur – Université Gustave Eiffel – Micropolluants organiques, eaux urbaines, eaux de surface, traitements des eaux usées.

M. Jean-Louis GONZALEZ – Chercheur habilité à diriger des recherches – Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (IFREMER) – Milieu marin, contaminants chimiques, spéciation, modélisation, échantillonnages passifs.

M. Jean-François HUMBERT – Directeur de recherche / Docteur habilité à diriger des recherches – UMR BIOENCO, Institut de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Paris – Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

M. Frédéric HUNEAU – Chef du département Géologie Hydrogéologie – Université de Corse – Hydrogéologie, hydrogéochemie.

M. Laurent MOULIN – Responsable du département recherche et développement – Eau de Paris – Microbiologie, virologie, traitements de désinfection, amibes.

M. Daniel PERDIZ – Maître de conférences / Pharmacien toxicologue – Université Paris 11 Sud – Toxicologie, génotoxicité, perturbateurs endocriniens dans l'eau.

Mme Fabienne PETIT – Enseignant chercheur / Professeur – Université de Rouen / UMR CNRS M2C – Écologie microbienne.

M. Mohamed SARAKHA – Professeur – Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, Université Blaise Pascal – Produits et procédés de traitement de l'eau, photochimie, oxydation avancée, chimie réactionnelle de l'eau.

Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Professeur – Université Clermont-Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand – Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Anne TOGOLA – Chef de projet de recherche – Bureau de recherche géologiques et minières (BRGM) – Micropolluants organiques, chimie analytique, eaux souterraines.

Mme Michèle TREMBLAY – Docteur en médecine spécialiste en santé communautaire / Médecin conseil en santé au travail et en maladies infectieuses – Institut de santé publique du Québec / Direction de santé publique de Montréal – Santé travail, microbiologie de l'eau.

Mme Michèle VIALETTE – Chef de service / Docteur habilité à diriger des recherches – Institut Pasteur de Lille – Microbiologie de l'eau dont virologie.

Mme Bénédicte WELTÉ – Retraitée, Docteur en sciences – Produits et procédés de traitement de l'eau (tous procédés, filières de traitement).

- CES « Eaux » au cours des réunions : 2 février 2021, 2 mars 2021, 6 avril 2021, 4 mai 2021

### **Président**

M. Gilles BORNERT – Chef de service – Groupe vétérinaire des armées de Rennes – Microbiologie, réglementation, situations dégradées, water defense.

### **Vice-présidents**

M. Jean-François HUMBERT – Directeur de recherche / Docteur habilité à diriger des recherches – UMR BIOENCO, Institut de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Paris – Microbiologie de l'eau dont cyanobactéries, écologie microbienne.

Mme Anne TOGOLA – Chef de projet de recherche – Bureau de recherche géologiques et minières (BRGM) – Micropolluants organiques, chimie analytique, eaux souterraines.

### **Membres**

M. Jean BARON – Responsable de département / Ingénieur de recherche – Eau de Paris – Matériaux au contact de l'eau, produits et procédés de traitement de l'eau (filières de traitement), corrosion.

M. Jean-Luc BOUDENNE – Professeur – Université Aix-Marseille – Laboratoire Chimie de l'environnement – Métrologie des eaux, chimie et qualité des eaux.

M. Nicolas CIMETIERE – Enseignant chercheur – École nationale supérieure de chimie de Rennes (ENSCR) – Analyse et traitement des eaux (EDCH, micropolluants organiques).

Bruno COULOMB – Maître de conférences – Université Aix-Marseille – Laboratoire Chimie de l'environnement – Contaminants chimiques, méthodes d'analyse, devenir des contaminants.

M. Christophe DAGOT – Professeur / Directeur de département – Université de Limoges - UMR Inserm 1092, RESINFIT – Antibiorésistance (intégrons, génie des procédés), qualité des effluents (antibiotiques et bactéries résistantes).

Mme Sabine DENOZ – Expert process et qualité de l'eau – La société wallonne des eaux – Produits et procédés de traitement de l'eau (EDCH), plans de gestion de la sécurité sanitaire des eaux (PGSSE), expertise technique.

Mme Isabelle DUBLINEAU – Chargée de mission auprès du directeur de la radioprotection de l'Homme / Docteur habilité à diriger des recherches – Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN) – Toxicologie, radioéléments.

M. Frédéric FEDER – Directeur de l'unité « Recyclage et risque » – Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD) – Géochimie, transfert des contaminants eau/sol/plante, évaluation des risques environnementaux, analyses des eaux, sols et végétaux, reuse, REUT.

M. Matthieu FOURNIER – Maître de conférences, habilitation à diriger des recherches (HDR) en Géosciences – Université Rouen Normandie – Hydrogéologie, hydrologie, EDCH, transfert et devenir des micro-organismes dans l'environnement, modélisation, risques sanitaires.

M. Stéphane GARNAUD-CORBEL – Chargé de mission recherche « Eau, biodiversité et aménagement urbain » – Office français de la biodiversité (OFB) – Assainissement, gestion intégrée des eaux pluviales, traitement des boues, utilisation d'eaux non conventionnelles.

Mme Nathalie GARREC – Ingénieur recherche expertise – Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB) – Microbiologie de l'eau, pathogènes opportunistes, efficacité des biocides.

M. Johnny GASPÉRI – Chercheur – Université Gustave Eiffel – Micropolluants organiques, eaux urbaines, eaux de surface, traitements des eaux usées.

M. Julio GONÇALVÈS – Professeur – Centre européen de recherche et d'enseignement en géosciences de l'environnement (CEREGE), Aix en Provence – Hydrogéologie, ressources en eaux, transfert de contaminants dans les nappes, modélisation, recharge.

M. Jean-Louis GONZALEZ – Chercheur habilité à diriger des recherches – Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (IFREMER) – Milieu marin, contaminants chimiques, spéciation, modélisation, échantillonnages passifs.

M. Olivier HORNER – Directeur de la Formation – École nationale supérieure de chimie de Paris (ENSCP), ChimieParisTech – Chimie de l'eau, traitement des eaux.

M. Michel JOYEUX – Retraité, Docteur en Médecine, Docteur en Sciences – Médecine, toxicologie, évaluation quantitative du risque sanitaire, méthodes d'analyse des dangers, chimie de l'eau, produits et procédés de traitement des EDCH, santé environnement.

M. Jérôme LABANOWSKI – Chargé de recherche CNRS – Université de Poitiers - UMR CNRS 7285 IC2MP – École Nationale Supérieure d'Ingénieurs de Poitiers – Qualité des effluents, biofilm en rivière, sédiments, devenir des contaminants effluents-rivière.

Mme Sophie LARDY-FONTAN – Chef de projet en métrologie – LNE, Paris – Métrologie, chimie analytique, micropolluants, ultratrace, assurance qualité/contrôle qualité (QA/QC).

Mme Françoise LUCAS – Enseignant-chercheur – Université Paris-Est Créteil – Virologie, écologie microbienne, indicateurs de contamination fécale, bactériophages, mycobactéries, virus entériques, eaux usées et pluviales.

M. Christophe MECHOUK – Chef de division « Études et construction » – Service de l'eau de la ville de Lausanne – Ingénierie de l'eau (eau potable, eaux usées, eau de process, piscine), traitement de l'eau (procédés), physico-chimie et microbiologie de l'eau, micropolluants.

M. Laurent MOULIN – Responsable du département recherche et développement – Eau de Paris – Microbiologie, virologie, traitements de désinfection, amibes.

M. Damien MOULY – Epidémiologiste, responsable d'unité, en charge de surveillance des épidémies d'origine hydrique – Santé Publique France – Risques infectieux, risques chimiques, PGSSE, épidémiologie, évaluation des risques sanitaires, expologie, surveillance, alerte.

Mme Fabienne PETIT – Enseignant chercheur / Professeur – Université de Rouen / UMR CNRS M2C – Écologie microbienne.

Mme Catherine QUIBLIER – Maître de Conférences Université Paris Diderot, HDR – Museum National d'Histoire Naturelle – Écologie et toxicité des cyanobactéries planctoniques et benthiques, surveillance.

Mme Pauline ROUSSEAU-GUEUTIN – Enseignante chercheuse en hydrogéologie – École des hautes études en santé publique (EHESP) – Hydrogéologie, hydrologie, transferts des contaminants, périmètres de protection de captage, PGSSE.



Mme Marie-Pierre SAUVANT-ROCHAT – Professeur – Université Clermont-Auvergne / Faculté de Pharmacie, Clermont-Ferrand – Santé publique et environnement, épidémiologie, évaluation de risques sanitaires.

Mme Michèle TREMBLAY – Docteur en médecine spécialiste en santé communautaire / Médecin conseil en santé au travail et en maladies infectieuses – Institut de santé publique du Québec / Direction de santé publique de Montréal – Santé travail, microbiologie de l'eau.

---

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

Mme Lauren ARPIN-PONT – Coordinateur d'expertise collective – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau – Direction de l'évaluation des risques – Anses.

Mme Emmanuelle DURAND – Coordinateur d'expertise collective – Unité d'évaluation des risques liés à l'air – Direction de l'évaluation des risques – Anses.

Mme Margaux SANCHEZ – Coordinateur d'expertise collective – Unité d'évaluation des risques liés à l'air – Direction de l'évaluation des risques – Anses.

### **Contribution scientifique**

Mme Lauren ARPIN-PONT – Coordinateur d'expertise collective – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau – Direction de l'évaluation des risques – Anses.

M. Guillaume BOULANGER – Adjoint à la Cheffe d'unité – Unité d'évaluation des risques liés à l'air – Direction de l'évaluation des risques – Anses

Mme Emmanuelle DURAND – Coordinateur d'expertise collective – Unité d'évaluation des risques liés à l'air – Direction de l'évaluation des risques – Anses.

Mme Anne NOVELLI – Adjointe à la Cheffe d'unité – Unité d'évaluation des risques liés à l'eau – Direction de l'évaluation des risques – Anses.

Mme Margaux SANCHEZ – Coordinateur d'expertise collective – Unité d'évaluation des risques liés à l'air – Direction de l'évaluation des risques – Anses.

### **Secrétariat administratif**

Mme Virginie SADÉ – Anses.

---

## **AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES**

---

M. Roland MASSE – Médecin toxicologue (retraité) du CEA, membre de l'Académie de Médecine, membre de l'Académie des Technologies.

---

## **CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU(X) COLLECTIF(S)**

---

**Rapporteurs nommés pour la contribution aux travaux du groupe de travail sur l'évaluation des publications examinant l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs :**

Mme Mélissa MACALLI – Infirmière, doctorante en épidémiologie (Université de Bordeaux, Inserm BPH U1219) – Spécialités : épidémiologie.

M. Guyguy MANANGAMA DUKI – Médecin, doctorant en épidémiologie (Université de Bordeaux) – Spécialités : épidémiologie.

M. Gérard NGUETA – Chercheur post-doctoral (Centre Interuniversitaire de Cardiologie et de Pneumologie, Université Laval, Québec) – Spécialités : épidémiologie.

## SOMMAIRE

<b>Présentation des intervenants</b> .....	<b>3</b>
<b>Sigles et abréviations</b> .....	<b>13</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>15</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>18</b>
<b>1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise</b> .....	<b>19</b>
1.1 Contexte.....	19
1.2 Objet de la saisine.....	20
1.2.1 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre.....	20
1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts.....	21
<b>2 Synthèse des revues de la littérature disponibles sur le danger ou les risques liés à l'ingestion d'amiante</b> .....	<b>22</b>
<b>3 Cadrage et méthode d'expertise</b> .....	<b>28</b>
3.1 Cadrage de l'expertise.....	28
3.1.1 Définition de l'amiante.....	28
3.1.2 Evènements de santé d'intérêt.....	30
3.1.3 Formulation des questions.....	30
3.2 Développement de la méthode d'expertise pour les questions clés 1, 2 et 3.....	33
3.2.1 Choix de la méthode d'expertise de revue systématique et d'évaluation du poids des preuves.....	33
3.2.2 Recherche bibliographique et sélection des études pour inclusion.....	35
3.2.3 Extraction des données.....	45
3.2.4 Analyse de la qualité des études individuelles.....	48
3.2.5 Synthèse des preuves et évaluation du niveau de confiance pour les questions clés 1, 2 et 3.....	52
3.2.6 Traduction en niveau de preuve.....	63
3.2.7 Synthèse et conclusions sur le poids des preuves des effets sanitaires de l'ingestion d'amiante.....	64
3.3 Choix de la méthode d'expertise pour la question clé 4.....	64
3.4 Conclusions, synthèse.....	65
<b>4 Mécanismes d'action et toxicocinétique</b> .....	<b>66</b>
4.1 Mécanismes d'action de l'amiante.....	66
4.1.1 Généralités sur les mécanismes d'action de l'amiante.....	66
4.1.2 Mécanismes d'action spécifiques à l'ingestion et aux organes digestifs.....	68
4.2 Absorption et distribution de l'amiante suite à une exposition par inhalation ou par ingestion.....	71
4.2.1 Dépôt des fibres dans l'appareil respiratoire.....	71
4.2.2 Données de biométrie chez l'Homme.....	75

4.2.3	Données de biométrie chez l'animal .....	82
4.2.4	Données issues des connaissances en dynamique des fluides (modèles théoriques) sur la translocation des fibres .....	94
4.2.5	Modèles pharmacocinétiques .....	95
4.3	Littérature estimant la quantité d'amiante transférée vers les organes digestifs après inhalation .....	100
4.4	Synthèse des données disponibles et hypothèses sur la voie majoritaire d'atteinte des organes digestifs, y compris du tube digestif .....	104
<b>5</b>	<b>Revue systématique des études épidémiologiques portant sur l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs et de l'ovaire .....</b>	<b>107</b>
5.1	Description des études incluses .....	107
5.1.1	Description .....	107
5.1.2	Cotation des risques de biais et confiance initiale .....	114
5.2	Niveaux de preuve de l'effet de l'ingestion d'amiante pour les cancers digestifs et le cancer de l'ovaire .....	116
5.2.1	Œsophage .....	118
5.2.2	Estomac .....	119
5.2.3	Intestin grêle .....	120
5.2.4	Côlon .....	121
5.2.5	Rectum .....	123
5.2.6	Colorectal .....	124
5.2.7	Foie .....	124
5.2.8	Voies biliaires .....	125
5.2.9	Foie ou voies biliaires (combinés) .....	126
5.2.10	Pancréas .....	126
5.2.11	Péritoine .....	128
5.2.12	Système digestif (divers sites combinés) .....	129
5.2.13	Ovaire .....	130
<b>6</b>	<b>Revue systématique des études épidémiologiques portant sur l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs .....</b>	<b>131</b>
6.1	Description des publications incluses .....	131
6.1.1	Description .....	131
6.1.2	Cotation des risques de biais .....	140
6.2	Niveaux de preuve de l'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante pour les cancers digestifs .....	142
6.2.1	Œsophage .....	145
6.2.2	Estomac .....	146
6.2.3	Intestin grêle .....	148
6.2.4	Côlon .....	149
6.2.5	Rectum .....	150

6.2.6	Colorectal.....	151
6.2.7	Foie.....	153
6.2.8	Voies biliaires.....	154
6.2.9	Pancréas.....	154
<b>7</b>	<b>Revue systématique des études expérimentales chez l'animal portant sur l'ingestion d'amiante.....</b>	<b>156</b>
7.1	Revue systématique et évaluation du poids des preuves des études expérimentales examinant l'ingestion d'amiante et les tumeurs digestives et de l'ovaire .....	156
7.1.1	Description.....	156
7.1.2	Cotation des risques de biais et confiance initiale .....	161
7.1.3	Cas particulier des études NTP.....	162
7.1.4	Niveau de preuve de l'effet de l'ingestion d'amiante dans les études expérimentales par site (digestifs et de l'ovaire) .....	162
7.2	Revue systématique des études expérimentales sur l'ingestion d'amiante et les effets non digestifs .....	184
7.2.1	Études portant sur les tumeurs non digestives .....	184
7.2.2	Études portant sur les effets non cancérogènes.....	188
<b>8</b>	<b>Discussion et conclusions .....</b>	<b>191</b>
8.1	Récapitulatif des objectifs et de la méthode.....	191
8.2	Principaux résultats .....	192
8.3	Discussion des résultats.....	195
8.4	Forces et limites de la méthode.....	196
8.4.1	Corpus examinés .....	196
8.4.2	Évaluation du poids des preuves .....	198
8.4.3	Interprétation des niveaux de preuve .....	199
8.5	Apport de la présente expertise .....	199
8.6	Conclusions.....	201
<b>9</b>	<b>Recommandations du groupe de travail.....</b>	<b>202</b>
9.1	Recommandations relatives à la surveillance des fibres d'amiante dans l'eau .....	202
9.2	Recommandations pour l'amélioration des connaissances relatives à la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante .....	203
<b>10</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>205</b>
	<b>Annexe 1 : Lettre de saisine.....</b>	<b>233</b>
	<b>Annexe 2 : Etiologie et facteurs de risques des cancers digestifs, du cancer de l'ovaire et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....</b>	<b>234</b>
	<b>Annexe 3 : Publications d'intérêt identifiées a priori par le groupe de travail.....</b>	<b>251</b>
	<b>Annexe 4 : Description détaillée des publications d'intérêt a priori pour la question clé 2</b>	<b>254</b>
	<b>Annexe 5 : Publications d'intérêt supplémentaires identifiées par le groupe de travail après la requête Pubmed/Scopus .....</b>	<b>262</b>

<b>Annexe 6 : Guides généraux définis pour le remplissage de l'outil de cotation des risques de biais .....</b>	<b>263</b>
<b>Annexe 7 : Trame et compte rendu de l'audition de Roland Masse .....</b>	<b>269</b>
<b>Annexe 8 : Etudes de biométrie chez l'animal .....</b>	<b>282</b>
<b>Annexe 9 : Études incluses dans les lignes de preuves des questions clés 1, 2 et 3 .....</b>	<b>289</b>
<b>Annexe 10 : Lignes de preuves pour répondre à la question clé 1 .....</b>	<b>294</b>
<b>Annexe 11 : Lignes de preuves pour répondre à la question clé 2 .....</b>	<b>308</b>
<b>Annexe 12 : Lignes de preuves pour répondre à la question clé 3 .....</b>	<b>320</b>



## Sigles et abréviations

ACF : *Aberrant Crypt Foci* (foyer de cryptes aberrantes)

ATSDR : *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (Agence européenne pour l'enregistrement des substances toxiques et des maladies associées)

ADN : acide désoxyribonucléique

AWWA : *American Water Works Association* (Association américaine des ouvrages hydrauliques)

AST : appui scientifique et technique

CES : comité d'experts spécialisé

CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique (en anglais : ICPR)

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer (en anglais : IARC)

DGS : Direction Générale de la Santé

DHHS : *Department of Health and Human Services (US)* (Département de la santé et des services sociaux, États-Unis)

EC : élément conceptuel

EDAX : *energy dispersive x-ray analysis* (analyse rayons-X à dispersion d'énergie)

EDCH : eau destinée à la consommation humaine

FIOH : *Finnish Institute of Occupational Health* (Institut finlandais de la santé au travail)

GRADE : *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HR : *hazard ratio* (rapport de risque)

HRTM : *Human Respiratory Tract Model* (modèle respiratoire de la CIPR)

IC : intervalle de confiance

ICD : *International classification of diseases* (classification internationale des maladies)

IMC : indice de masse corporelle

IOM : *Institute of Medicine (US)* (Académie nationale de médecine, États Unis)

MEB : microscopie électronique à balayage

MEE : matrice emploi exposition

MER : méthodologie d'évaluation des risques

MET : microscopie électronique à transmission

META : microscopie électronique à transmission analytique

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MO : microscopie optique

NA : non applicable

NR : non renseigné ou non rapporté

NRC : *National Research Council (US)* (Conseil national de la recherche des États-Unis)

NTC : nanotubes de carbone

NTP : *National Toxicology Program (US)* (Programme national de toxicologie)

OHAT : *Office of Health Assessment and Translation (US)*

OR : *odds ratio* (rapport de cote)

PBPK : *Physiologically based pharmacokinetic* (modèle pharmacocinétique physiologique)

PECOTS : *Participants, Exposure, Comparison, Outcomes, Time, Settings* (Populations, Exposition, Comparateurs, Evènements, Temps, Localisation).

QC : question clé

RNS : *reactive nitrogen species* (Espèces Réactives dérivées de l'Azote)

ROS : *reactive oxygen species* (Espèces Réactives dérivées de l'oxygène)

RR : risque relatif

SIR : *standardized incidence ratio* (ratio standardisé d'incidence)

SMR : *standardized mortality ratio* (ratio standardisé de mortalité)

TGI : tractus gastro-intestinal

UICC : *Union for International Cancer Control* (Union pour la lutte Internationale Contre le Cancer)

US EPA : *United States Environmental Protection Agency* (Agence américaine de protection de l'environnement)

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales conclusions des revues disponibles dans la littérature sur les effets de l'amiante par ingestion .....	23
Tableau 2 : Minéraux qualifiés d'amiante : composition chimique et numéro CAS (Anses 2015) ..	29
Tableau 3 : Critères PECOTS pour l'évaluation du danger lié à une exposition à l'amiante par ingestion .....	32
Tableau 4 : Synthèse des évaluations de l'IOM, du CIRC et du FIOH sur le lien entre exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs .....	36
Tableau 5 : Requêtes retenues pour les recherches bibliographiques des questions clés 1 et 2...	37
Tableau 6 : Requêtes retenues pour les recherches bibliographiques de la question clé 3 .....	38
Tableau 7 : Critères considérés dans l'évaluation des publications pour inclusion dans le corpus de la question clé 1 .....	39
Tableau 8 : Critères considérés pour l'inclusion des publications dans le corpus de la question clé 2 (phase 2) .....	41
Tableau 9 : Critères différenciés par site de cancer d'intérêt pour l'inclusion des publications dans le corpus de la question clé 2 (phase 3).....	42
Tableau 10 : Critères considérés pour l'inclusion des publications dans le corpus de la question clé 3 .....	44
Tableau 11 : Grille d'extraction des données descriptives pour les études épidémiologiques .....	46
Tableau 12 : Grille d'extraction des données descriptives pour les études d'expérimentation chez l'animal .....	47
Tableau 13 : Applicabilité par type d'études des questions de l'outil de cotation pour l'évaluation des risques de biais (NTP OHAT 2019).....	49
Tableau 14 : Cotations des risques de biais en réponse aux questions de la grille de cotation .....	50
Tableau 15 : Définition du niveau de confiance initial des études individuelles .....	51
Tableau 16 : Critères de constitution des lignes de preuve des études expérimentales chez l'animal (question clé 3) .....	53
Tableau 17 : Recommandations pour l'évaluation du facteur « risque de biais » (NTP OHAT 2019) .....	56
Tableau 18 : Recommandations pour l'évaluation du facteur « incohérence inexplicée » (NTP OHAT 2019).....	57
Tableau 19 : Recommandations pour l'évaluation du critère « imprécision » (NTP OHAT 2019) ..	59
Tableau 20 : Synthèse des méthodes d'expertise mises en œuvre pour répondre aux 4 questions clés .....	65
Tableau 21 : Synthèse des études de biométrie chez l'Homme (par ordre chronologique) – organes extra-pulmonaires .....	78
Tableau 22 : Synthèse des résultats des études de biométrie chez l'animal par ingestion .....	88
Tableau 23 : Résultats des modélisations CIPR – nombre de fibres inhalées par jour de travail selon différents scénarios de concentrations dans l'air .....	99
Tableau 24 : Résultats obtenus pour le scénario : travailleur exposé pendant 1 an à 1 000 f/L, activité physique légère, Dae=0,15 µm .....	99
Tableau 25 : Résultats obtenus pour le scénario : travailleur exposé pendant 10 ans à 100 000 f/L, activité physique intense, Dae=4,5 µm.....	100

Tableau 26 : Estimations des quantités d'amiante ingérées annuellement suite à une exposition <i>via</i> l'air (issues de Rowe (1983)) .....	102
Tableau 27 : Estimations des quantités d'amiante ingérées annuellement <i>via</i> la consommation d'eau (issues de Rowe (1983)) .....	103
Tableau 28 : Description des 17 études examinant l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs et de l'ovaire (question clé 1) – classement par type de contamination de l'eau.....	109
Tableau 29 : Cotation des risques de biais pour les 17 études incluses dans le corpus examinant le lien entre l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs et de l'ovaire (question clé 1) .....	115
Tableau 30 : Tableau synthétique des résultats quantitatifs disponibles dans les études examinant l'ingestion d'amiante et l'incidence (I) et la mortalité (M) des sites de cancers d'intérêt (question clé 1) – classement par type de contamination de l'eau.....	117
Tableau 31 : Description des 41 études examinant l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs (question clé 2) – classement par type d'industrie .....	133
Tableau 32 : Cotation des risques de biais pour les 41 études incluses dans le corpus examinant le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs (question clé 2) .....	141
Tableau 33 : Tableau synthétique des résultats quantitatifs disponibles dans les études épidémiologiques examinant l'exposition professionnelle à l'amiante et l'incidence (I) et la mortalité (M) des sites de cancers d'intérêt (question clé 2) .....	143
Tableau 34 : Description synthétique des 19 études incluses dans le corpus d'études expérimentales évaluant le lien entre l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs et de l'ovaire chez l'animal (question clé 3) .....	158
Tableau 35 : Cotation des risques de biais, classement en TIER et niveau de confiance initial pour les 19 études expérimentales chez l'animal (question clé 3).....	161
Tableau 36 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs de l'œsophage .....	163
Tableau 37 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs de l'estomac.....	165
Tableau 38 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs de l'intestin grêle .....	167
Tableau 39 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs du côlon et tumeurs colorectales – Exposition chronique et sub-chronique .....	169
Tableau 40 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs du côlon – Exposition aiguë.....	169
Tableau 41 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs du rectum .....	172
Tableau 42 : Synthèse des lignes de preuve - Tumeurs du foie .....	174
Tableau 43 : Synthèse des lignes de preuve - Tumeurs des voies biliaires.....	176
Tableau 44 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs du pancréas .....	178
Tableau 45 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs du péritoine .....	180
Tableau 46 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs de la cavité péritonéale .....	180
Tableau 47 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs de l'ovaire.....	182
Tableau 48 : Synthèse de l'évaluation des niveaux de preuve sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs digestives et de tumeurs de l'ovaire (question clé 3) .....	184
Tableau 49 : Synthèse des résultats des études NTP par ingestion sur les tumeurs non digestives .....	186
Tableau 50 : Niveaux de preuves obtenus (modéré, faible, inadéquat avec signal, inadéquat) suite à l'évaluation du poids des preuves et principales conclusions de la revue narrative de la littérature .....	194
Tableau 51 : Publications d'intérêt identifiées <i>a priori</i> par le groupe de travail pour répondre aux questions clés .....	251

Tableau 52 : Méta-analyses et revues de la littérature existantes sur l'exposition professionnelle à l'amiante identifiées par le groupe de travail pour répondre à la question clé 2.....	256
Tableau 53 : Résultats de la cotation R-AMSTAR pour les 5 revues de la littérature et méta-analyse publiées après l'évaluation du CIRC (2012) .....	261
Tableau 54 : Guides généraux définis pour certaines questions de l'outil de cotation des risques de biais pour les études expérimentales .....	263
Tableau 55 : Guides généraux définis pour certaines questions de l'outil de cotation des risques de biais pour les études épidémiologiques.....	265
Tableau 56 : Cotation de l'évaluation de l'exposition dans les études épidémiologiques et applicabilité selon design d'étude.....	268
Tableau 57 : Description des protocoles des 19 études de biométrie chez l'animal recensées dans la littérature, visant à identifier les dimensions des fibres d'amiante dans différents tissus après ingestion .....	282

## Liste des figures

Figure 1 : Démarche générale d'évaluation du poids des preuves (Anses 2016) .....	28
Figure 2 : Schéma conceptuel des questions clés (QC) et éléments contextuels (EC) pour l'évaluation du danger lié à une exposition à l'amiante par ingestion .....	32
Figure 3 : Processus de l'approche adoptée par le groupe de travail pour l'évaluation du poids des preuves (adapté de NTP OHAT (2019)).....	34
Figure 4 : Diagramme de flux de la constitution du corpus d'études épidémiologiques examinant l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs d'intérêt (question clé 1) .....	40
Figure 5 : Principe général de sélection des articles pour la question clé 2 en fonction des données existantes (évaluation du CIRC, méta-analyses ou revues de la littérature).....	42
Figure 6 : Diagramme de flux de la constitution du corpus d'études épidémiologiques examinant les expositions professionnelles et les cancers digestifs d'intérêt (question clé 2).....	43
Figure 7 : Diagramme de flux de la constitution du corpus d'études expérimentales chez l'animal (question clé 3) .....	44
Figure 8 : Logique de regroupement des publications (A) en corpus dans les lignes de preuve (B) selon l'évènement sanitaire d'intérêt, le site de cancer étudié et le niveau de confiance initial .....	52
Figure 9 : Cotation du niveau de confiance final du corpus d'après le niveau de confiance initial des études et des facteurs augmentant et diminuant ce niveau de confiance.....	54
Figure 10 : Processus d'évaluation des lignes de preuves dans la présente expertise pour obtenir le niveau de confiance final.....	55
Figure 11 : Définition du niveau de preuve d'effet sur un évènement sanitaire à partir de la combinaison du niveau de confiance final du corpus et de la décision de détection d'un effet sur la santé.....	63
Figure 12 : Prédiction du dépôt total et régional des particules dans les voies respiratoires chez l'Homme en fonction de la taille des particules (Witschger et Fabries 2005) .....	72
Figure 13 : Dépôt total de sphères (rapport d'allongement $\beta=1$ ) et de fibres d'amiante (rapports d'allongement $\beta=10$ et $\beta=100$ ) dans le tractus respiratoire humain selon le diamètre physique (Sturm 2009) .....	73
Figure 14 : Fractions de dépôt de sphères (rapport d'allongement $\beta=1$ ) et fibres ( $\beta=10$ et $\beta=100$ ) pour différents diamètres physiques ( $D=0,1 \mu\text{m}$ , $1 \mu\text{m}$ et $10 \mu\text{m}$ ) dans trois régions du poumon : la région extra thoracique (ET), les bronches et la région bronchiolaire+alvéolaire (Sturm 2009) .....	74
Figure 15 : Diagramme montrant les voies de translocation primaire (flèches noires) et secondaire (flèches blanches) des fibres d'amiante (Miserocchi <i>et al.</i> 2008).....	95
Figure 16 : Clairance mécanique dans le modèle respiratoire humain de la CIPR (ICRP 1994).....	97
Figure 17 : Synthèse des données disponibles sur les voies d'atteinte des organes digestifs après inhalation des fibres d'amiante.....	105

# 1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

## 1.1 Contexte

Deux articles de Di Ciaula *et al.* publiés en 2016 et 2017 avancent que les risques de cancers gastro-intestinaux liés à l'ingestion d'amiante, en particulier par le biais de la consommation quotidienne d'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) circulant dans des canalisations en amiante-ciment, seraient sous-estimés (Di Ciaula 2017; Di Ciaula et Gennaro 2016)<sup>1</sup>. Selon les auteurs, certaines données expérimentales, épidémiologiques et physiopathologiques seraient suffisamment convaincantes pour recommander des mesures de prévention (surveillance de la présence de fibres dans les réseaux d'eau potable, proposition de norme, etc.).

L'amiante est un minéral formé naturellement dans les roches, qui a été utilisé dans les années 1970 pour la fabrication de conduites d'eau en amiante-ciment. La présence de fibres d'amiante dans l'eau peut également résulter de contaminations naturelles *via* l'érosion de roches ou de la contamination de la ressource en eau à partir de décharges industrielles ou domestiques (cf. paragraphe 3.1.1).

L'Agence a été saisie le 31 mai 2017, par la Direction générale de la santé (DGS), afin de réaliser une lecture critique des deux articles de Di Ciaula *et al.* et préconiser les éventuelles suites à donner à cette analyse d'articles en matière d'évaluation des risques sanitaires (saisine 2017-SA-0138).

Afin de répondre à cette demande, l'Agence a mandaté des experts rapporteurs dont les travaux ont été adoptés par le comité d'experts spécialisé (CES) « Eaux ». Ces travaux, dont les principales conclusions et recommandations sont rappelées ci-dessous, ont été publiés sous forme de note d'Appui Scientifique et Technique (AST) en novembre 2017 (Anses 2017).

En complément de l'analyse critique des données présentées dans les deux articles, une revue bibliométrique a été conduite à l'occasion de ces travaux pour évaluer l'exhaustivité des données présentées et documenter les niveaux de contamination des eaux par les fibres d'amiante (Anses 2017).

Les données de contamination des EDCH acheminées par des canalisations en amiante-ciment, disponibles dans la littérature, rapportent des concentrations en fibres d'amiante très variables allant de « non détecté » à plus de  $1.10^9$  fibres par litre (f/L) dans les cas extrêmes de canalisations très dégradées (Anses 2017). Ces études de dénombrement ont principalement été conduites à l'étranger et il existe très peu de données françaises publiées (Anses 2017). La nouvelle étude sur le patrimoine de canalisations en France (Husson *et al.* 2020) confirme les données de l'étude Cador (2002), seule étude disponible au moment de l'expertise de 2017 : les canalisations en amiante-ciment représenteraient 4% du réseau public de distribution d'EDCH. En outre, cette étude montre des disparités régionales importantes. Les canalisations en amiante-ciment représenteraient jusqu'à 22% des conduites (8 550 km) dans le bassin hydrographique Artois-Picardie, bassin le plus concerné<sup>2</sup> (Husson *et al.* 2020).

Concernant l'analyse critique des deux revues de la littérature de Di Ciaula *et al.*, l'Anses a souligné que celles-ci avaient été conduites selon une approche non systématique, sans description de la démarche adoptée pour la recherche et la sélection des études (bases de données documentaires explorées, années de recherche, intitulés des requêtes, méthode de sélection des articles, critères

<sup>1</sup> L'article de 2017 expose quasiment les mêmes éléments que l'article de 2016 de façon plus structurée et détaillée.

<sup>2</sup> Départements du Nord, du Pas-de-Calais, de la Somme et une partie des départements de l'Aisne et de l'Oise.



d'inclusion et d'exclusion, etc.). Par ailleurs, la manière dont la qualité des études et le poids des preuves ont été évalués n'a pas été explicitée.

L'Anses a considéré que les arguments présentés n'apportaient pas d'éléments nouveaux par rapport à la monographie du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC 2012) sur le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion d'EDCH et le développement de cancers gastro-intestinaux. En effet, les études épidémiologiques spécifiques à l'ingestion d'EDCH et les études expérimentales sont relativement anciennes et peu nombreuses ; elles présentent des limites méthodologiques (par exemple, dose et voie d'administration de l'amiante dans certaines études chez l'animal ou prise en compte inadéquate de facteurs de confusion dans les études épidémiologiques) avec des résultats hétérogènes. Par ailleurs, les études récentes citées dans les revues de Di Ciaula *et al.* qui apportent des preuves supplémentaires sur l'existence d'une relation entre l'exposition professionnelle à l'amiante et l'apparition de cancers digestifs ne permettent pas de conclure sur la part attribuable aux différentes voies d'exposition dans la survenue de ces cancers.

Compte tenu de ces éléments, l'Agence recommandait de :

- Conduire une revue systématique de la littérature des études épidémiologiques évaluant l'exposition à l'amiante par ingestion d'EDCH, des études expérimentales relatives aux dangers liés à l'ingestion d'amiante et des études relatives aux mécanismes d'action de l'amiante en lien avec les voies d'exposition ;
- Documenter la contamination des EDCH françaises par l'amiante.

Du fait des enjeux sanitaires liés à l'amiante, la DGS a souhaité que l'Anses initie, dès 2018, une revue systématique de la littérature concernant uniquement le premier point évoqué ci-dessus.

## 1.2 Objet de la saisine

La saisine de la DGS est intitulée « Revue systématique de la littérature relative aux risques liés à l'ingestion d'amiante, notamment *via* l'eau ».

Du fait de l'absence de données récentes de contamination de l'eau en France, le titre de la saisine a été reformulé lors de l'étape de cadrage en « Revue systématique de la littérature visant à dresser un état des lieux des connaissances actuelles sur la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante ». Les objectifs spécifiques sont de conduire une revue systématique de la littérature scientifique, portant sur :

- Les études épidémiologiques évaluant le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion et les cancers digestifs (incidence ou mortalité) ;
- Les études épidémiologiques évaluant le lien entre exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs ;
- Les études d'expérimentations chez l'animal portant sur l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs ;
- Les études relatives aux mécanismes d'action de l'amiante en lien avec une exposition par ingestion, ou spécifiques des organes digestifs quelle que soit la voie d'exposition.

Préalablement à la réalisation de cette revue systématique de la littérature, le groupe de travail a fait le point sur les revues de la littérature existantes portant sur le danger lié à l'ingestion d'amiante, afin d'en connaître les conclusions et les limites (cf. chapitre 2).

### 1.2.1 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au groupe de travail « Amiante ingestion », rattaché au comité d'experts spécialisé « Eaux ». Trois experts rapporteurs externes au groupe de travail ont



été nommés pour apporter un appui sur l'évaluation des publications examinant l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs.

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

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

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) ».

### **1.3 Prévention des risques de conflits d'intérêts**

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

## 2 Synthèse des revues de la littérature disponibles sur le danger ou les risques liés à l'ingestion d'amiante

Ce chapitre présente une synthèse des rapports institutionnels et des publications scientifiques ayant réalisé une revue de la littérature examinant le danger et les risques liés à l'ingestion d'amiante.

L'objectif de ce chapitre est de déterminer si la question du danger lié à l'ingestion d'amiante a déjà été traitée et quel est le niveau de preuve éventuel. L'analyse des méthodes et conclusions des revues existantes a permis d'identifier la nature du travail nécessaire (complémentaire ou complet) et de formuler les questions spécifiques de la présente expertise.

Certaines revues de la littérature étaient connues *a priori* des membres du groupe de travail ou de l'Anses. Les autres ont été identifiées par le biais d'une recherche bibliographique sur PubMed et Scopus à l'aide des mots clés suivants : *asbestos*, amosite, crocidolite, anthophyllite, tremolite, actinolite, chrysotile, amphibole, serpentine, *drinking water*, ingestion, cancer, *health*, *adverse effects*. Aucune restriction temporelle n'a été appliquée. L'ensemble des revues pour lesquelles le texte intégral était disponible ont été considérées<sup>3</sup>. Ces termes sont les mêmes que ceux utilisés pour l'identification des publications pour la question clé 1 de la présente expertise (cf. paragraphe 3.2.2.2.1).

Quinze articles ou rapports présentant une revue de la littérature abordant l'objectif général de la présente expertise ont ainsi été identifiés (Cantor 1997\*; Cheng *et al.* 2020; CIRC 2012\*; DHHS 1987; Di Ciaula 2017; Di Ciaula et Gennaro 2016; Erdreich 1983; Kanarek 1989\*; Kuschner *et al.* 1974; Marsh 1983; Millette *et al.* 1981; Morris 1995; NRC 1983\*; US EPA 1988; OMS 2020). Les références annotées d'un astérisque (\*) étaient notamment citées dans les revues de Di Ciaula (2017) et Di Ciaula et Gennaro (2016).

Les principales conclusions de ces revues sont présentées par ordre chronologique dans le Tableau 1. Ces revues n'utilisent pas de méthodologie de revue systématique pour aboutir à une conclusion. En effet, il s'agit pour la plupart de synthèses narratives non systématiques n'incluant pas d'analyse de la qualité des études considérées. Certaines méthodes pour l'identification et la sélection des études sont cependant détaillées, notamment celle de Cheng *et al.* (2020).

Ces revues de la littérature répondent à des objectifs variés :

- Évaluer les dangers et/ou les risques sanitaires liés à l'ingestion d'amiante, principalement *via* la consommation d'eau ;
- Proposer des valeurs limites en amiante dans l'eau destinée à être consommée ;
- Promouvoir la réglementation et le contrôle des fibres d'amiante dans le réseau d'eau potable.

Elles incluent des études épidémiologiques sur l'ingestion d'amiante ; certaines mettent en perspective les résultats de ces études avec ceux d'études *in vivo* et *in vitro* et ceux d'études épidémiologiques conduites en environnement professionnel. Il est à noter que la question des risques liés à l'ingestion d'amiante *via* l'eau semble avoir été soulevée pour la première fois après l'observation d'excès de cancers gastro-intestinaux chez les travailleurs exposés à l'amiante *via* l'air (US EPA 1988).

<sup>3</sup> Seul le résumé était disponible pour Valić et Beritic-Stahuljak (1993). Cette revue n'a donc pas été considérée par le groupe de travail.

Tableau 1 : Principales conclusions des revues disponibles dans la littérature sur les effets de l'amiante par ingestion

Revue et méthode	Objectifs	Études épidémiologiques sur l'ingestion d'amiante considérées (détails des références en pied de tableau)	Autres études considérées (et objectifs)	Conclusions de la revue
Kuschner <i>et al.</i> (1974) (AWWA) (revue narrative)	Analyse de la littérature existante sur les effets biologiques de l'amiante, analyse du danger et des risques sanitaires liés à la présence d'amiante dans l'eau, formulation de recommandations de recherche.	Non détaillé (comptes rendus de meetings)		Il n'y a pas de preuves que l'amiante induise des fibroses au niveau du tractus gastro-intestinal, contrairement aux effets induits au niveau pulmonaire. Il y a suffisamment de preuves pour soutenir l'hypothèse que l'exposition professionnelle à l'amiante induit un risque de cancers gastro-intestinaux. Les auteurs supposent que cela est lié à l'ingestion d'amiante comme conséquence de l'exposition professionnelle (i.e. <i>via</i> l'air). Un excès de mésothéliomes péritonéaux est également observé dans la plupart des cohortes professionnelles. Même si cela peut être le cas, il n'est pas certain que cela soit causé par l'amiante ingéré. Il n'y a pas de preuves que la présence de tuyaux en amiante-ciment entraîne un risque pour la santé <i>via</i> l'ingestion d'amiante. Si l'on compare les doses possiblement ingérées par les travailleurs et induisant un risque, aux doses ingérées par la population générale <i>via</i> la consommation d'eau, le risque pour la population générale est faible, voire quasi nul.
Millette <i>et al.</i> (1981) (revue narrative)	Analyse de la littérature existante sur le danger et les risques liés à la présence d'amiante dans l'eau.	(2) (3) (5) (6) (7)	Discussion des résultats d'études épidémiologiques professionnelles et d'études <i>in vivo/in vitro</i>	La présence d'amiante dans l'eau doit être contrôlée (filtration, restriction de l'utilisation d'amiante-ciment) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il existe des preuves chez l'Homme d'une relation entre la présence de fibres d'amiante dans l'eau et l'augmentation du risque cancérigène. Il existe des preuves que l'amiante ingéré pénètre le tractus gastro-intestinal ;</li> <li>• Les résultats des études épidémiologiques en milieu professionnel indiquant des excès de cancers gastro-intestinaux doivent être pris en compte.</li> </ul>
Erdreich (1983) (revue narrative)	Comparaison des études épidémiologiques sur l'ingestion d'amiante en vue de leur utilisation en évaluation des risques	(1) (2) (3) (4) (6) (7) (8) (13) (14)		Les résultats des études chez l'Homme par ingestion sont contradictoires dans leur capacité à détecter un risque lié à une exposition chronique à de faibles concentrations. Les deux études sélectionnées sur leur validité scientifique et leur puissance statistique afin de déterminer si elles avaient le potentiel de détecter le risque prédit par la valeur limite en amiante dans l'eau proposée par l'EPA ne permettent pas d'évaluer de façon quantitative un niveau de risque. En raison de la puissance statistique limitée et des biais inhérents à la conception des études, il n'est pas possible de déterminer de niveaux d'exposition à risque ou sans risque. Les études épidémiologiques par ingestion suggèrent que le risque par ingestion d'amiante n'est pas supérieur à celui observé dans les études par inhalation, et qu'il pourrait être inférieur. En raison du grand nombre d'individus potentiellement exposés à l'amiante tout au long de leur vie, même de faibles augmentations des risques relatifs sont importantes ; par conséquent, des mesures visant à réduire l'exposition sont toujours indiquées. Pour résoudre la question du risque pour la santé humaine lié à l'ingestion d'amiante <i>via</i> l'eau, il serait nécessaire d'examiner les données pharmacocinétiques et expérimentales et, si ces dernières ne permettent pas d'appuyer l'association entre cancer et ingestion d'amiante, de conduire des études épidémiologiques supplémentaires.
Marsh (1983) (revue narrative, analyse de la qualité des études incluses)	Analyse critique des principales études épidémiologiques portant sur les effets sanitaires de l'amiante par ingestion	(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13)		Bien que des études montrent un lien entre l'ingestion d'amiante <i>via</i> la consommation d'eau et la mortalité ou l'incidence de cancers de l'œsophage, de l'intestin grêle, de l'estomac, du côlon, du rectum, de la vésicule biliaire, du pancréas, du péritoine, et d'autres organes (reins, cerveau, thyroïde, sang), les auteurs n'ont pas trouvé d'associations cohérentes entre les études. Les données analysées ne permettent pas d'établir un niveau de risque.
National Research Council (1983) (revue narrative)	Évaluation du risque cancérigène lié à l'ingestion d'amiante ; proposition d'une valeur limite en amiante dans l'eau.	(1) (2) (4) (6) (13)	Les résultats d'études professionnelles sont utilisés pour la construction d'une valeur limite en amiante dans l'eau (conversion d'une dose inhalée en dose ingérée). Une revue des données <i>in vivo/in vitro</i> est réalisée.	Plusieurs études montrent des excès de cancers gastro-intestinaux chez des travailleurs exposés <i>via</i> l'air à l'amiante. Les résultats de ces études ont servi de base pour la construction d'une valeur limite en amiante dans l'eau. Toutes les études épidémiologiques sur l'ingestion d'amiante présentent des limites. Néanmoins, les risques estimés à partir de ces études sont relativement compatibles avec les estimations de risques issues des études chez les travailleurs. Les études chez l'animal ne permettent pas de confirmer le risque cancérigène lié à l'ingestion d'amiante. Des travaux complémentaires pour comprendre les résultats contradictoires des études conduites en environnement professionnel s'imposent. Valeurs limites dans l'eau proposées : concentration en amiante de 0,11.10 <sup>6</sup> f/L pour les hommes et de 0,17.10 <sup>6</sup> f/L pour les femmes en considérant un excès de risque vie entière de 10 <sup>-5</sup> pour le développement de cancer associé à l'ingestion d'eau de boisson à partir d'une extrapolation de la déglutition de fibres chez les travailleurs exposés par voie aérienne.
DHHS (1987) (revue narrative)	Évaluation des données disponibles pour la conduite d'une évaluation des risques sanitaires.	(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (13) (14) (15) (16)	Revue et analyse des études <i>in vivo/in vitro</i> . Mise en perspective avec les données issues des études professionnelles.	Les conclusions du DHHS sont les suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il n'est pas possible d'évaluer les risques liés à l'ingestion d'amiante ;</li> <li>• De nouvelles études épidémiologiques seraient coûteuses pour atteindre une puissance statistique suffisante pour détecter des excès de cancers en population générale ;</li> <li>• Les études les plus pertinentes à conduire sont des études toxicologiques visant à déterminer le devenir biologique de l'amiante inhalé et ingéré secondairement <i>versus</i> l'amiante ingéré directement.</li> </ul> Le DHHS considère que le risque de cancers associé à l'ingestion d'amiante ne doit pas être perçu comme une priorité en termes de santé publique (aux États-Unis). Cependant, le DHHS estime que ce risque potentiel ne devrait pas être négligé, et que l'exposition à l'amiante par ingestion devrait être éliminée dès que possible.

Revue et méthode	Objectifs	Études épidémiologiques sur l'ingestion d'amiante considérées (détails des références en pied de tableau)	Autres études considérées (et objectifs)	Conclusions de la revue
US EPA (1988) (revue narrative)	Proposition d'une valeur limite en amiante dans l'eau.	(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14)	Les résultats d'études professionnelles sont utilisés pour la construction d'une valeur limite en amiante dans l'eau (conversion d'une dose inhalée en dose ingérée). Une revue des données <i>in vivo/in vitro</i> est réalisée.	Les preuves disponibles de la cancérogénicité de l'amiante par inhalation sont solides chez l'Homme, avec des données montrant l'existence d'une relation dose-réponse. Pour une exposition par ingestion, les données disponibles sont également considérées solides sur la base d'études par inhalation chez l'Homme et de quelques observations suggérées par des études chez l'Homme par ingestion. Quelques réponses positives chez le rat indiquent que l'amiante pourrait être cancérogène chez l'Homme par voie orale. Cependant, les données pour évaluer le risque cancérogène lié à l'ingestion d'amiante sont bien moins fiables et pertinentes que celles disponibles pour l'inhalation. Concernant les études épidémiologiques par ingestion, l'analyse de l'EPA rejoint celle de Marsh 1983. Les limites les plus importantes sont liées au type d'études réalisées (à savoir des enquêtes écologiques) qui ne permet pas conclure en termes étiologiques sur les effets sanitaires de l'amiante ingéré. Une valeur limite dans l'eau est proposée à $7.10^6$ fibres ( $L > 10 \mu m$ ) par L. Il est à noter que les premiers travaux de l'EPA sur la proposition de valeur limite en amiante dans l'eau datent de 1980 (US EPA 1980).
Kanarek (1989) (revue narrative)	Évaluation des études épidémiologiques sur l'ingestion d'amiante.	(1) (2) (3) (4) (6) (7) (8) (10) (12) (13) (16) (20)	Mise en perspective des résultats avec les données issues des études professionnelles.	Des études ont montré des associations entre l'exposition par ingestion d'amiante et l'incidence ou la mortalité par cancers gastro-intestinaux et d'autres organes (prostate, reins, cerveau, thyroïde, poumons). Chaque étude présente des faiblesses méthodologiques qui limitent la possibilité d'évaluer le risque lié à l'ingestion d'amiante. De façon générale, les résultats des études divergent mais les associations entre ingestion d'amiante et cancers de l'estomac et du pancréas sont cohérentes entre les études.
Morris (1995) (revue narrative)	Évaluation des risques liés à la consommation d'eau. Revue des données liées à la présence d'agents cancérogènes, dont l'amiante, dans l'eau.	(4) (6) (16) (17) (21)		Le risque associé à l'amiante dans l'eau n'apparaît pas être un risque important.
Cantor (1997) (revue narrative)	Évaluation des risques cancérogènes liés à la consommation d'eau. Revue des données liées à la présence d'agents cancérogènes, dont l'amiante, dans l'eau.	(1) (2) (3) (4) (6) (7) (8) (10) (13) (14) (16) (21) (22) (17) (18)		Les données épidémiologiques ne sont pas adéquates pour évaluer les risques cancérogènes liés à la présence d'amiante dans l'eau de consommation. Des études montrent des risques élevés pour les cancers gastriques, rénaux et pancréatiques, ce qui justifie des investigations plus poussées.
CIRC (2012) (revue narrative)	Mise à jour de l'évaluation du poids des preuves de la cancérogénicité de l'amiante	(2) (3) (8) (13) (17) (19) (dans les chapitres relatifs aux cancers de l'estomac et cancers colorectaux)		Aucune conclusion spécifique n'a été formulée sur l'ingestion d'amiante.
Di Ciaula et Gennaro (2016); Di Ciaula (2017) (revues narratives)	Évaluation des risques liés à l'ingestion d'amiante <i>via</i> l'eau. Justifier le besoin de contrôler la présence d'amiante dans l'eau.	(2) (3) (6) (8) (13) (16) (17) (18) (19)	Discussion des résultats d'études professionnelles récentes mettant en évidence des excès de cancers gastro-intestinaux, et de certaines études <i>in vivo</i> ou <i>in vitro</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un lien a été établi entre l'ingestion d'amiante <i>via</i> la consommation d'eau et la survenue de cancers à différents niveaux du tractus gastro-intestinal et du foie. Les données issues des études chez l'animal et des études épidémiologiques, en plus d'un effet direct, suggèrent que l'amiante ingéré pourrait être un co-cancérogène d'autres agents présents dans l'eau ;</li> <li>• Malgré l'existence de résultats contradictoires (principalement liés à des difficultés méthodologiques), des études chez l'Homme rapportent une association entre ingestion d'amiante et incidence/mortalité par cancers gastro-intestinaux ;</li> <li>• Un seuil (concentration « acceptable » en amiante dans l'eau) n'a pas été identifié. Des incertitudes existent sur la fenêtre d'exposition à l'amiante par ingestion et de développement de cancers, considérant que l'exposition environnementale peut être précoce (vie fœtale) ;</li> <li>• Malgré les données scientifiques, les réglementations en vigueur peuvent ne pas être protectrices pour les populations exposées ;</li> <li>• Des études complémentaires sont nécessaires. Cependant, les données disponibles justifient dès à présent la mise en place de plans de surveillance et devraient conduire les pays n'ayant pas de valeur limite pour l'amiante dans l'eau à en adopter une.</li> </ul>

Revue et méthode	Objectifs	Études épidémiologiques sur l'ingestion d'amiante considérées (détails des références en pied de tableau)	Autres études considérées (et objectifs)	Conclusions de la revue
Cheng <i>et al.</i> (2020)	Analyse actualisée des études humaines et animales sur l'ingestion d'amiante	(1) (2) (3) (4) (6) (7) (8) (10) (12) (13) (16) (17) (18) (19) (21) (23) (24).	Discussion des résultats de 23 études d'expérimentations animales par ingestion.	Dans l'ensemble, les preuves que les fibres d'amiante provoquent des cancers spécifiques au niveau de l'appareil digestif sont limitées. Les études chez l'animal échouent à rapporter des effets cancérigènes gastro-intestinaux après l'ingestion de divers types de fibres d'amiante. La majorité des études épidémiologiques ont fait état d'une augmentation statistiquement significative des cancers gastro-intestinaux, mais ces résultats n'étaient pas concluants en raison du manque de cohérence des résultats dans la littérature, des facteurs de confusion existants et des limites des études. Ainsi, il n'y a pas suffisamment de preuves d'une relation de cause à effet entre l'ingestion d'amiante et l'augmentation de l'incidence des cancers gastro-intestinaux. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour remédier aux limites méthodologiques des études actuelles et clarifier l'association et la relation dose-réponse entre l'ingestion d'amiante et les cancers. Des études complémentaires prenant en compte des biais potentiels ou facteurs de confusion seraient nécessaires pour établir une relation causale (petite taille de l'échantillon, période de temps trop courte pour l'observation des événements de santé, biais de sélection ou absence d'antécédents d'exposition individuelle).

(1) Masson, McKay et Miller (1974) ; (2) Levy et al. (1976) ; (3) Wigle (1977) ; (4) Harrington et al. (1978) ; (5) Severson (1979) ; (6) Kanarek et al. (1980) ; (7) Meigs et al. (1980) ; (8) Conforti et al. (1981) ; (9) Sadler et al. (1981) ; (10) Sigurdson et al. (1981) ; (11) Tarter (1981) ; (12) Toft et al. (1981) ; (13) Polissar et al. (1982) ; (14) Millette et al. (1983) ; (15) Tarter, Cooper et Freeman (1983) ; (16) Polissar, Severson et Boatman (1984) ; (17) Howe et al. (1989) ; (18) Andersen, Glatte et Johansen (1993) ; (19) Kjaerheim et al. (2005) ; (20) Sigurdson (1983) ; (21) Sadler et al. (1984) ; (22) Wigle et al. (1986) ; (23) Browne et al. (2005) ; (24) Polissar, Severson et Boatman (1983a).



Globalement, ces revues s'accordent sur le fait que, bien que certaines études épidémiologiques mettent en évidence des excès de cancers gastro-intestinaux voire d'autres sites digestifs chez des populations exposées à l'amiante *via* la consommation d'eau, il n'est pas possible de conclure formellement sur le lien de causalité ou d'établir un niveau de risque associé à l'ingestion d'amiante, du fait de limites et faiblesses méthodologiques.

L'analyse la plus détaillée de ces limites a été réalisée par Marsh (1983) (analyse critique de 13 études épidémiologiques sur l'ingestion d'amiante conduites dans 5 zones géographiques des États-Unis pour la détermination de limites de qualité dans l'eau), reprise par l'US EPA (1988). Plus récemment, les mêmes points sont soulignés dans la synthèse de Cheng *et al.* (2020). Ces limites concernent les aspects suivants :

- Le type d'études (types écologique<sup>4</sup>), avec une absence d'évaluation des niveaux d'exposition individuels, mais l'utilisation de données agrégées pour l'établissement de corrélations géographiques ;
- La période de temps ou durée étudiée, insuffisante pour l'étude des effets cancérogènes (dont la période de latence est supposée longue) ;
- La qualité des données issues des certificats de décès ;
- La durée et/ou l'intensité de l'exposition (supposée faible) ;
- La présence de facteurs non pris en compte dans l'analyse, notamment ethnique, emploi, statut socio-économique et habitudes personnelles, qui peuvent jouer le rôle de facteurs de confusion<sup>5</sup> lors de la recherche d'une association ;
- L'absence de donnée ou des données incomplètes sur la relation dose-réponse ;
- La multiplicité des tests statistiques réalisés ;
- Le manque de statistiques descriptives ou l'utilisation de procédures non adaptées à la question du risque associé à l'ingestion d'amiante ;
- L'absence de données historiques d'exposition à l'amiante.

L'estimation du risque induit par la présence d'amiante dans l'eau et les actions à mener varient selon les auteurs. Ainsi, Kuschner *et al.* (1974) et Morris (1995) considèrent que le risque cancérogène pour la population générale est faible, même dans des situations où des concentrations élevées en amiante sont mesurées dans l'eau. Le DHHS (1987) considère également que ce risque n'est pas une priorité de santé publique aux États-Unis. Cependant, le DHHS (1987) estime que ce risque potentiel ne devrait pas être négligé et invite, d'une part, à mener des études toxicologiques complémentaires et, d'autre part, à éliminer les sources d'exposition à l'amiante par ingestion.

Pour d'autres auteurs, les données disponibles chez l'Homme et l'animal justifient un contrôle plus strict de l'amiante dans l'eau et le remplacement des canalisations en amiante-ciment (Di Ciaula et Gennaro 2016; Di Ciaula 2017; Millette *et al.* 1981).

Les données issues des études en milieu professionnel apportent des éléments complémentaires sur le lien entre exposition à l'amiante (*via* l'air) et l'incidence ou la mortalité par cancers gastro-intestinaux. Une large partie de l'amiante inhalée pourrait en effet être éliminée du tractus respiratoire et déglutie vers le tractus gastro-intestinal. Cependant, il n'est pas démontré que les cancers gastro-intestinaux observés chez les travailleurs sont liés à l'ingestion de fibres précédemment inhalées ou à un autre mécanisme (DHHS 1987).

Du fait des limites des études épidémiologiques visant à préciser le risque associé à l'ingestion d'amiante *via* l'eau, les valeurs limites en amiante dans l'eau encore en vigueur aux États-Unis

<sup>4</sup> Une étude écologique est une étude épidémiologique dans laquelle les données sont recueillies et analysées à l'échelle d'une population (par exemple, prévalence du cancer du côlon en France) et non à l'échelle de l'individu.

<sup>5</sup> Une variable est considérée facteur de confusion si elle est liée à la fois à l'exposition d'intérêt et à la maladie d'intérêt chez les personnes non exposées. Plusieurs facteurs individuels (sociaux, culturels et comportementaux) peuvent jouer ce rôle dans l'étude de l'association entre l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs.

ont été construites à partir des résultats d'études chez l'animal par ingestion (US EPA 1988) ou d'études conduites chez les populations de travailleurs montrant des excès de cancers gastro-intestinaux et en extrapolant les doses ingérées à partir des doses inhalées (National Research Council 1983). Cependant, ces auteurs mentionnent le fait que l'extrapolation des données issues d'études professionnelles à une exposition environnementale présente certaines limites en raison de différences entre la voie d'exposition principale, le type d'amiante, les doses d'exposition, etc.

## 3 Cadrage et méthode d'expertise

Au vu des limites identifiées dans les revues de la littérature présentées dans le chapitre 2, le groupe de travail a décidé de mettre en place une revue systématique de la littérature avec évaluation du poids des preuves, en suivant une méthode précise, décrite dans le présent rapport. Suivant les recommandations du groupe de travail « méthodologie d'évaluation des risques » (MER) (Anses 2016), le groupe a appliqué une méthode d'évaluation du poids des preuves comprenant plusieurs étapes : la planification, l'établissement des lignes de preuves, l'intégration des lignes de preuves et l'expression du poids des preuves.

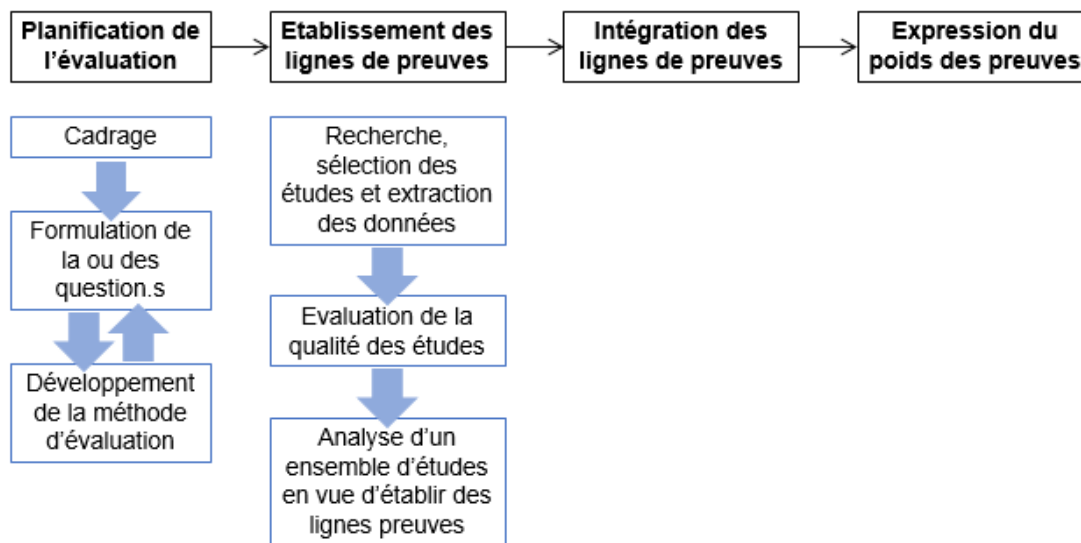


Figure 1 : Démarche générale d'évaluation du poids des preuves (Anses 2016)

### 3.1 Cadrage de l'expertise

#### 3.1.1 Définition de l'amiante

L'amiante est un terme générique qui désigne six minéraux naturels, de types silicates hydratés, répartis en deux groupes qui se distinguent par leurs propriétés physiques et chimiques : les serpentines et les amphiboles. Sa valeur commerciale lui est conférée par différentes propriétés particulières, telles qu'une faible conductivité électrique et thermique, une bonne stabilité chimique, une durabilité, une haute résistance à la traction, une flexibilité, etc. Le Tableau 2 donne la liste des six minéraux silicatés asbestiformes réglementés en tant qu'amiante avec leur composition chimique et leur numéro CAS.

**La présente expertise englobe, sans distinction, les deux groupes d'amiantes serpentines (chrysotile) et amphiboles (actinolite, anthophyllite, trémolite, amosite et crocidolite).**

Dans son expertise de 2015, l'Anses définit également les Particules Minérales Allongées (PMA) comme toute particule minérale ayant un rapport d'allongement supérieur à 3 (Longueur/Diamètre  $\geq 3$ ) sans tenir compte de son origine asbestiforme ou non asbestiforme<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Le terme asbestiforme fait référence à une morphologie provenant d'une cristallisation naturelle et unidimensionnelle d'un minéral donnant des fibres ayant l'apparence de cheveux (fibres longues et filiformes) (Anses 2015). Le terme non asbestiforme se rapporte à tout minéral qui n'est pas asbestiforme. Les variétés



Tableau 2 : Minéraux qualifiés d'amiante : composition chimique et numéro CAS (Anses 2015)

Variétés amiantes (N° CAS)	Composition chimique
<b>Groupe des serpentines</b>	
Chrysotile (12001-29-5)	$[Mg_3Si_2O_5(OH)_4]$
<b>Groupe des amphiboles</b>	
Amiante actinolite (77536-66-4)	$[Ca_2(Mg, Fe^{2+})_5Si_8O_{22}(OH)_2]$
Amiante anthophyllite (77536-67-5)	$[(Mg, Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2]$
Amiante trémolite (77536-68-6)	$[Ca_2Mg_5Si_8O_{22}(OH)_2]$
Amosite (12172-73-5)	$[(Mg, Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2]$
Crocidolite (12001-28-4)	$Na_2(Fe^{2+}, Mg)_3Fe^{3+}_2Si_8O_{22}(OH)_2$

La liste des espèces minérales prises en compte dans l'expertise de 2015 avait été élargie à d'autres amphiboles calciques et calco-sodiques, en raison de leur composition chimique proche de celle des amphiboles amiantes et d'effets sur la santé similaires à ceux de l'amiante décrits dans la littérature. Certaines études épidémiologiques prises en compte dans la présente expertise s'intéressent à ces PMA d'amphiboles.

#### Origine, usages et sources de contamination de l'eau

Ces minéraux sont présents naturellement dans certaines roches sous forme de fibres. Les fibres d'amiante ont été exploitées et ajoutées intentionnellement à certains matériaux manufacturés du fait de propriétés particulières.

Dans l'eau, la présence de fibres d'amiante peut avoir plusieurs origines (Anses 2017) :

- Une origine naturelle liée à l'érosion des roches contenant de l'amiante ;
- Une origine anthropique : l'amiante a été notamment utilisé pour la fabrication de tuiles et de conduites de distribution d'eau jusque dans les années 1970.

Par ailleurs, l'amiante pourrait aussi provenir de la contamination de la ressource en eau à partir de décharges industrielles ou domestiques.

Ainsi, les EDCH peuvent contenir des fibres d'amiante provenant :

- De la ressource, eau superficielle (rivières ou lacs) et eau souterraine drainant des terrains naturels contenant de l'amiante, des décharges contaminées ou de l'eau de pluie collectée sur une toiture comportant des tuiles en amiante-ciment ;
- Du réseau de distribution, si celui-ci comporte des conduites en amiante-ciment.

#### Dimensions des fibres d'amiante

Dans l'air, en France, les dimensions des fibres d'amiante prises en compte dans la réglementation relative à la contamination de l'air par l'amiante<sup>7</sup> sont celles définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS 1998), c'est-à-dire un diamètre (D) <3 µm, une longueur (L) ≥5 µm et un rapport d'allongement (L/D) ≥3.

minérales non asbestiformes ne se développent pas de façon unidimensionnelle en longues fibres, mais plutôt de façon bi ou tridimensionnelle (Anses 2015).

<sup>7</sup> Arrêté du 19 août 2011 relatif aux modalités de réalisation des mesures d'empoussièrement dans l'air des immeubles bâtis. Arrêté du 14 août 2012 relatif aux conditions de mesurage des niveaux d'empoussièrement, aux conditions de contrôle du respect de la valeur limite d'exposition professionnelle aux fibres d'amiante et aux conditions d'accréditation des organismes procédant à ces mesurages.

**En revanche, aucun document ne fixe les critères dimensionnels à prendre en compte pour les fibres d'amiante dans l'eau, ce qui rend la comparaison d'une étude à l'autre difficile.**

### 3.1.2 Evènements de santé d'intérêt

Les évènements de santé ciblés dans la présente expertise sont :

- Les cancers d'organes concernés directement dans la digestion c'est-à-dire les organes du tractus gastro-intestinal (TGI) : œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, ou leur combinaison (colorectal) ;
- Les cancers d'organes digestifs annexes (foie, voies biliaires, pancréas) ou leur combinaison (foie et voies biliaires, œsophage et estomac, etc.) ;
- Les mésothéliomes péritonéaux, compte tenu de leur proximité avec les organes digestifs et du lien de causalité établi par le CIRC (2012) dans les études professionnelles (par inhalation) ;
- Les cancers de l'ovaire, du fait de leur proximité avec le péritoine et du lien de causalité établi par le CIRC (2012) dans les études professionnelles (par inhalation) ;
- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont également d'intérêt ; en effet, ce sont des états inflammatoires chroniques considérés comme des états précancéreux (principalement la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique).

Les évènements de santé retenus dans cette expertise sont ceux potentiellement liés à la voie d'exposition par ingestion et ceux pour lesquels il existe des preuves de cancérogénicité après inhalation dans la littérature (CIRC 2012). Les revues de la littérature sur le danger lié à l'ingestion d'amiante portent également sur les cancers gastro-intestinaux (cf. chapitre 2). Les cancers du larynx et du pharynx n'ont pas été retenus car ils relèvent davantage de la sphère ORL. Enfin, aucune autre pathologie non cancéreuse chez l'Homme n'a été identifiée comme pertinente par le groupe de travail.

Le terme de « cancers digestifs » est préféré à celui de « cancers du TGI » dans la suite du rapport car il englobe le foie, la vésicule biliaire et le pancréas en plus des organes du TGI.

L'étiologie et les facteurs de risque de ces cancers sont présentés et discutés en Annexe 2.

### 3.1.3 Formulation des questions

#### 3.1.3.1 Questions clés

Quatre questions clés ont été formulées :

- Question clé 1 (QC1) : Quel est le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion, notamment d'eau, et les cancers digestifs (œsophage, côlon, rectum, intestin grêle, estomac, foie, voies biliaires, péritoine et pancréas), de l'ovaire et les MICI, en se basant sur des études humaines ?
- Question clé 2 (QC2) : Quel est le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs (œsophage, côlon, rectum, intestin grêle, estomac, foie, voies biliaires et pancréas) et les MICI ? Le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le mésothéliome péritonéal d'une part et les cancers de l'ovaire d'autre part est avéré selon les conclusions du CIRC (2012). Ces sites n'ont donc pas fait l'objet d'une nouvelle évaluation de la part du groupe de travail.
- Question clé 3 (QC3) : Quel est le lien entre exposition à l'amiante par ingestion et le développement de tumeurs digestives (œsophage, côlon, rectum, intestin grêle,

estomac, foie, voies biliaires, péritoine et pancréas), de tumeurs de l'ovaire et les MICI en se basant sur des études chez l'animal ?

- Question clé 4 (QC4) : Les données cinétiques et mécanistiques du devenir des fibres dans l'organisme et de leur migration vers les organes digestifs (incluant la part inhalée ingérée secondairement, la translocation et les mécanismes de cancérogénèse) supportent-elles les liens éventuels observés dans les QC1 et QC2 ? Dans le cadre de cette expertise, le terme translocation implique le passage d'une barrière physiologique.

La première et la troisième questions clés répondent directement à la question principale de la présente expertise. La question clé 2 a été considérée car les études professionnelles pourraient fournir des données pertinentes quant aux effets de l'amiante ingéré secondairement lors d'une exposition par inhalation. D'ailleurs, historiquement, la question des risques liés à l'ingestion d'amiante semble avoir été soulevée pour la première fois après l'observation d'excès de cancers gastro-intestinaux chez les travailleurs exposés à l'amiante *via* l'air. Enfin, les études de cinétique examinant le devenir des fibres dans l'organisme pourraient permettre une estimation de la dose inhalée, une extrapolation de la dose ingérée secondairement, et fournir des informations sur les effets digestifs observés, afin de mieux comprendre ou interpréter les résultats obtenus pour la question clé 2.

Chez l'animal, les résultats des études par ingestion portant sur d'autres effets que le développement de tumeurs digestives, de l'ovaire et les MICI, et les résultats des études par inhalation portant sur le développement de tumeurs digestives ont également été discutés par le groupe de travail.

Afin de faciliter l'interprétation des différents éléments de réponse apportés par les questions clés, des éléments contextuels (EC) ont également été définis :

- EC 1 : Quelles sont les contributions des différentes voies d'exposition potentielles des organes digestifs à l'amiante ?
- EC 2 : Quelles sont les facteurs de risque des cancers digestifs (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas, et péritoine) ?
- EC 3 : Quels sont les principaux facteurs de confusion, biais et limites à prendre en compte dans les analyses examinant la relation (ou association) entre amiante et cancers digestifs ? Quels sont les potentiels facteurs modificateurs de cette relation (association) : type de contamination, type de fibres, co-exposition à d'autres contaminants, etc. ?

Les questions clés et éléments contextuels sont représentés en Figure 2.

### 3.1.3.2 Critères PECOTS

La formulation de la question consiste à remplir la structure d'information PECOTS (Populations, Exposition, Comparateurs, Evènements (*Outcomes* en anglais), Temps, Localisation (*Settings*)). Ces critères ont permis d'identifier les points d'intérêt de la présente expertise et de structurer la méthode de revue de la littérature. Ils s'expriment en termes de populations d'études, d'expositions ciblées, de groupes de comparaison utilisés, d'évènements néfastes pour la santé, de durée d'exposition et de localisations. Les critères PECOTS présentés dans le Tableau 3 sont généraux et visent à répondre à l'objectif de caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante chez l'Homme, en s'appuyant sur des études chez l'Homme, chez l'animal, mécanistiques et cinétiques. Les critères formulés spécifiquement pour chaque question clé sont précisés en paragraphe 3.2.2.4.

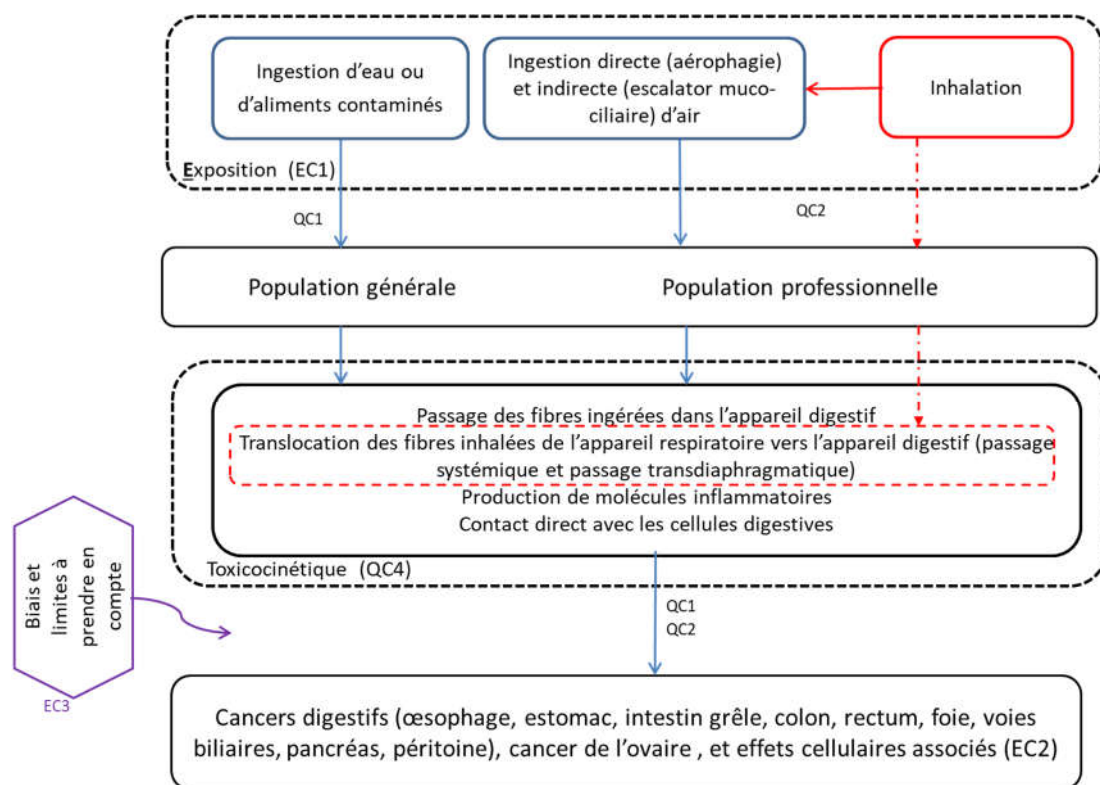


Figure 2 : Schéma conceptuel des questions clés (QC) et éléments contextuels (EC) pour l'évaluation du danger lié à une exposition à l'amiante par ingestion

Tableau 3 : Critères PECOTS pour l'évaluation du danger lié à une exposition à l'amiante par ingestion

	Etudes chez l'Homme	Etudes chez l'animal
<b>Populations</b>	Population générale et professionnelle : sans restriction d'âge ou de sexe ou de date de l'exposition ou de survenue des effets	Animaux de laboratoire : sans restriction d'âge ou de sexe ou de date de l'exposition ou de survenue des effets
<b>Expositions</b>	Amiante (chrysotile, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite et anthophyllite) par ingestion directe (eau ou aliments contaminés, aérophagie) ou indirecte (remontée mucociliaire de fibres inhalées puis déglutition) ou translocation de fibres inhalées de l'appareil respiratoire vers l'appareil digestif (par passage systémique ou passage transdiaphragmatique)	
<b>Comparateurs</b>	Absence d'exposition à l'amiante ou exposition moindre à l'amiante	
<b>Événements néfastes pour la santé</b>	Survenue de cancer digestif (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas, et péritoine), MICI et cancer de l'ovaire associée à l'exposition d'amiante par ingestion primaire, ingestion secondaire, ou translocation suite à l'inhalation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets cliniques : développement de tumeurs digestives et de l'ovaire, MICI.</li> <li>• Effets cellulaires (études mécanistiques) : altérations histologiques, cytotoxicité, génotoxicité, mutagénicité.</li> <li>• Évènements cinétiques (translocation des fibres).</li> </ul>
<b>Paramètres temporels d'exposition</b>	Exposition à long terme (mois, années), période d'exposition	Exposition à court ou long terme, période d'induction
<b>Localisations</b>	Toutes localisations géographiques	

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

## 3.2 Développement de la méthode d'expertise pour les questions clés 1, 2 et 3

### 3.2.1 Choix de la méthode d'expertise de revue systématique et d'évaluation du poids des preuves

Après revue des conclusions du rapport groupe de travail MER sur le poids des preuves (Anses 2016) et prise en compte de l'expérience du groupe de travail « particules de l'air ambiant » (Anses 2019), le groupe de travail « amiante ingestion » a retenu la méthode développée par l'*Office of Health Assessment and Translation (OHAT)* du *National Toxicology Program (NTP)* américain pour mener à bien son évaluation du poids des preuves (NTP OHAT 2019; Rooney *et al.* 2014). La méthode OHAT propose un certain nombre d'améliorations des méthodologies existantes, notamment celle du groupe de travail GRADE<sup>8</sup>, afin de mieux répondre à la nécessité d'intégrer les données provenant de multiples sources de preuves (humaines, animales) et se concentrer sur des études observationnelles chez l'Homme plutôt que des essais cliniques randomisés. Le groupe de travail « amiante ingestion » a adapté la méthodologie aux besoins spécifiques de son expertise (grilles, critères évalués, etc.).

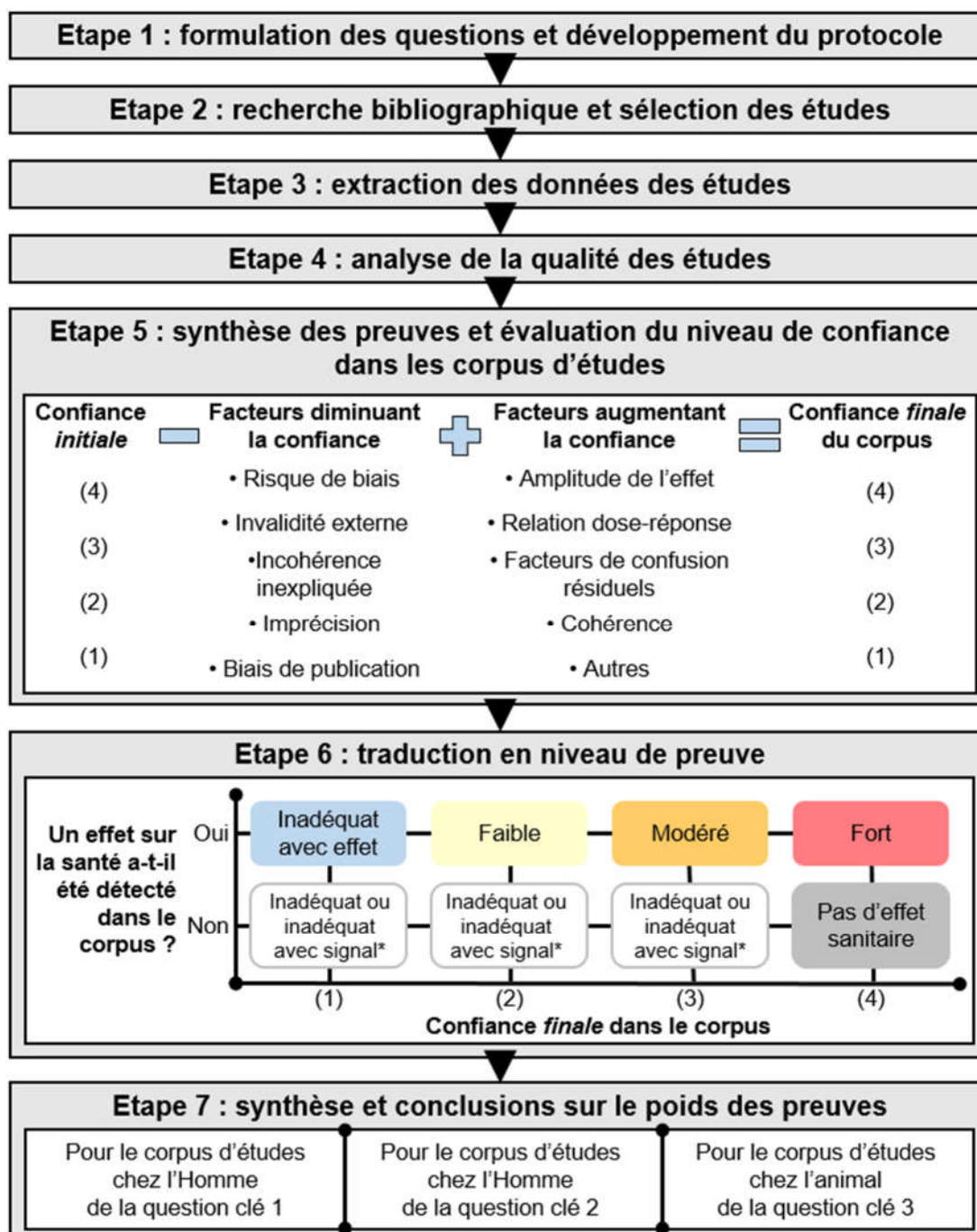
Le guide du NTP pour utiliser l'approche OHAT afin de réaliser une revue systématique et l'intégration de la preuve est bien adapté aux problématiques santé-environnement (NTP OHAT 2019). Cette méthodologie d'évaluation du poids des preuves se distingue positivement des autres par sa grande directivité et sa transparence, de la formulation des questions à la formulation des conclusions, ce qui la rend reproductible et renforce les conclusions obtenues. De plus, l'approche OHAT intègre les études observationnelles épidémiologiques et d'expérimentations chez l'animal de manière parallèle tout au long du processus, jusqu'à la dernière étape. Les conclusions ainsi obtenues peuvent notamment être combinées de manière standardisée. Enfin, l'approche assure l'harmonisation des critères d'évaluation de la qualité des études et du poids des preuves, tant entre les différents experts qu'entre les différents corpus d'études (humaines et animales). Cependant, les forces que confèrent l'approche OHAT nécessitent un temps long d'appropriation et de mise en œuvre de la méthodologie.

Le processus de la méthode de l'OHAT comprend 7 étapes qui ont été adaptées par le groupe de travail pour ses besoins spécifiques (Figure 3) (NTP OHAT 2019; Rooney *et al.* 2014) ; elles sont décrites en détail dans les paragraphes suivants.

---

<sup>8</sup> Le groupe de travail international GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) s'est constitué en 2000, sous la forme d'une collaboration informelle, pour améliorer le système de gradation de la preuve dans le domaine de la santé humaine. Les recommandations GRADE pour l'évaluation de la qualité des preuves contenues dans la littérature s'appliquent majoritairement à des questions cliniques (sur le diagnostic, le dépistage, la prévention ou les traitements) mais certains aspects peuvent toutefois être adaptés à d'autres objectifs (Balshem *et al.* 2011; Guyatt *et al.* 2011).





\*Au sein du niveau de preuve « inadéquat », la notion de « signal » a été introduite secondairement par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui allaient dans le sens d'un effet sur la santé, mais sans pouvoir conclure fermement, en raison du nombre limité d'études et/ou de leurs limites méthodologiques (cf. paragraphe 3.2.6).

**Figure 3 : Processus de l'approche adoptée par le groupe de travail pour l'évaluation du poids des preuves (adapté de NTP OHAT (2019))**

Après une phase de formulation des questions (cf. paragraphe 3.1.3) et de développement de la méthode, les publications d'intérêt ont été recherchées et sélectionnées sur la base de critères explicites, répondant directement à la ou aux questions identifiées à l'étape précédente. Ces publications ont été décrites, leurs données extraites, puis leur qualité a été évaluée sur la base des cotations des risques de biais potentiels et du niveau de confiance dans les résultats. Les publications, jusque-là considérées individuellement, ont ensuite été regroupées en corpus selon les variables d'intérêt examinées dans chacune (type d'exposition, site de cancer, espèces, etc.). Ces corpus ont été répartis dans des lignes de

preuve, rassemblant des informations homogènes, de même nature, avec le même objectif. Ce sont ces lignes qui permettent l'évaluation du poids de la preuve.

**Cette méthode a été appliquée aux trois premières questions clés de l'expertise. La méthode d'expertise pour la question clé 4 est décrite dans le paragraphe 3.3. A la différence des trois autres questions clés, elle n'a pas pour objectif d'établir un lien de causalité nécessitant la mise en œuvre d'une évaluation du poids des preuves.**

### 3.2.2 Recherche bibliographique et sélection des études pour inclusion

#### 3.2.2.1 Identification de publications d'intérêt *a priori*

Les connaissances déjà accumulées sur le sujet, notamment grâce à la revue bibliométrique réalisée par l'Anses en 2017 (Anses 2017), ont permis d'identifier des publications *a priori* d'intérêt pour la revue de la littérature. La liste de ces publications est présentée en Annexe 3. Les mots-clés, l'indexation et le référencement de ces publications ont donné des indications sur les critères de recherche bibliographique à mener, notamment sur les requêtes conceptuelles, en vue de l'interrogation des bases de données bibliographiques. Il est possible que certaines des publications identifiées *a priori* n'aient finalement pas été intégrées lors de l'étape de sélection du fait qu'elles ne correspondaient pas aux critères d'inclusion définis spécifiquement pour chaque question clé.

##### 3.2.2.1.1 *Question clé 1 : études épidémiologiques portant sur l'exposition à l'amiante par ingestion*

Neuf publications d'intérêt ont été identifiées à l'occasion de la revue bibliométrique réalisée par l'Anses en 2017 (Annexe 3). Certaines de ces études ont été identifiées à partir des articles de Di Ciaula *et al.*, objets de l'expertise de 2017 (cf. chapitre 2).

##### 3.2.2.1.2 *Question clé 2 : études épidémiologiques portant sur l'exposition professionnelle à l'amiante*

Trois rapports d'instituts nationaux et internationaux (CIRC 2012; IOM 2006; FIOH 2014) et plusieurs revues de la littérature évaluant le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les événements de santé d'intérêt dans l'expertise ont été identifiés par le groupe de travail (Annexe 3 et Annexe 4). Ces rapports et revues de la littérature étaient connus *a priori* des membres du groupe de travail ou ont été identifiés par le biais d'une recherche bibliographique. Les conclusions de ces trois rapports institutionnels sont synthétisées dans le Tableau 4. Ces rapports et revues de la littérature ont été exploités pour la sélection des études à inclure dans le corpus de la question clé 2 (cf. chapitre 3.2.2.4.2).

##### 3.2.2.1.3 *Question clé 3 : études chez l'animal*

Dix-neuf publications d'intérêt ont été identifiées à l'occasion d'une revue bibliométrique réalisée par l'Anses en 2017 (Annexe 3).

**Tableau 4 : Synthèse des évaluations de l'IOM, du CIRC et du FIOH sur le lien entre exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs**

Site	Organisme	Type de revue	Conclusions sur la relation causale (formulation originale)
Œsophage	IOM (2006)	Systematique	Données inadéquates ( <i>inadequate evidence</i> )
	CIRC (2012)	Narrative	Pas d'évaluation de la causalité
Estomac	IOM (2006)	Systematique	Données limitées ( <i>suggestive but not sufficient</i> )
	CIRC (2012)	Narrative	Données limitées ( <i>suggestive but not sufficient</i> )
	FIOH (2014)	Narrative	Raisonnement probable ( <i>stomach cancer is classified as reasonably anticipated to be caused by asbestos</i> )
Côlon et rectum	CIRC (2012)	Narrative	Données limitées ( <i>suggestive but not sufficient</i> )
	FIOH (2014)	Narrative	Raisonnement probable ( <i>colorectal cancer is classified as reasonably anticipated to be caused by asbestos</i> )
	IOM (2006)	Systematique	Données limitées ( <i>suggestive but not sufficient</i> )

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer ; FIOH : Finnish Institute of Occupational Health ; IOM : Institute of Medicine (US).

### 3.2.2.2 Requêtes conceptuelles sous Pubmed et Scopus

En vue de recueillir des données originales, des requêtes conceptuelles sur les moteurs de recherche Pubmed et Scopus ont été définies et exécutées. Les mêmes requêtes ont été utilisées pour les questions clés 1 et 2 relatives aux données épidémiologiques ; une sélection plus fine a été faite à l'étape suivante. Comme le préconisent les recommandations OHAT, la requête finale permet de retrouver toutes les publications identifiées *a priori*. Les résultats des requêtes Pubmed et Scopus ont été fusionnés et les doublons ont été supprimés.

#### 3.2.2.2.1 *Questions clés 1 et 2 : études épidémiologiques examinant l'ingestion d'amiante et l'exposition professionnelle à l'amiante*

Plusieurs requêtes ont été testées par le groupe de travail. Les requêtes finalement retenues dans Pubmed et Scopus incluent toutes deux la notion d'amiante (et le type de fibres) et se différencient sur les concepts secondaires considérés : l'ingestion et la santé en général pour la première vs. les cancers digestifs d'intérêt pour la seconde (Tableau 5). Même si les concepts peuvent se recouper, la première requête cible plus particulièrement la question clé 1 tandis que la seconde vise la question clé 2. En septembre 2018, 4 049 références uniques (i.e. sans doublons) ont été identifiées dans les deux moteurs de recherche à partir de ces requêtes. Un premier tri en double lecture sur la base du titre et du résumé a permis d'isoler 44 publications potentiellement pertinentes pour la question clé 1 et 683 publications potentiellement pertinentes pour la question clé 2.



Tableau 5 : Requêtes retenues pour les recherches bibliographiques des questions clés 1 et 2

	Requêtes détaillées	N résultats en septembre 2018
Pubmed	(asbsestos[Title/Abstract] OR asbestos[MeSH Terms] OR amosite[Title/Abstract] OR crocidolite[Title/Abstract] OR anthophyllite[Title/Abstract] OR tremolite[Title/Abstract] OR actinolite[Title/Abstract] OR chrysotile[Title/Abstract] OR amphibole[Title/Abstract] OR serpentine[Title/Abstract]) AND (drinking water[Title/Abstract] OR drinking water[MeSH Terms] OR "ingest*" [Title/Abstract] OR ingestion[MeSH Terms] OR "diet") AND (cancer OR health OR "adverse effects")	274
	(asbsestos[Title/Abstract] OR asbestos[MeSH Terms] OR amosite[Title/Abstract] OR crocidolite[Title/Abstract] OR anthophyllite[Title/Abstract] OR tremolite[Title/Abstract] OR actinolite[Title/Abstract] OR chrysotile[Title/Abstract] OR amphibole[Title/Abstract] OR serpentine[Title/Abstract]) AND (gastric cancer[Title/Abstract] OR gastrointestinal cancer[Title/Abstract] OR digestive cancer[Title/Abstract] OR stomach cancer[Title/Abstract] OR colon cancer[Title/Abstract] OR colorectal cancer[Title/Abstract] OR rectal cancer[Title/Abstract] OR pancreas cancer[Title/Abstract] OR pancreatic cancer[Title/Abstract] OR esophagus cancer[Title/Abstract] OR esophageal cancer[Title/Abstract] OR gallbladder cancer[Title/Abstract] OR liver cancer [Title/abstract] OR small bowel cancer [Title/abstract] OR mortality[Title/Abstract] OR cancer of digestive system[MeSH Terms] OR cancer of the digestive system[MeSH Terms] OR cancer, digestive system[MeSH Terms] OR death[Title/Abstract])	2 302
	((asbestos[MeSH Terms]) OR (asbestos[Title/Abstract]) OR (chrysotile[Title/Abstract]) OR (amosite[Title/Abstract]) OR (actinolite[Title/Abstract]) OR (tremolite[Title/Abstract]) OR (anthophyllite[Title/Abstract]) OR (grunerite[Title/Abstract]) OR (riebeckite[Title/Abstract])) AND ((Crohn's disease[MeSH Terms]) OR (Crohn's enteritis[MeSH Terms]) OR (Crohn Disease[MeSH Terms]) OR (Crohn[Title/Abstract]) OR (inflammatory bowel disease[MeSH Terms]) OR (inflammatory bowel disease[Title/Abstract]) OR (ulcerative colitis[MeSH Terms]) OR (ulcerative colitis[Title/Abstract]))	9
Scopus	TITLE-ABS-KEY (asbestos OR amosite OR crocidolite OR anthophyllite OR tremolite OR actinolite OR chrysotile OR amphibole OR serpentine) AND TITLE-ABS-KEY ("drinking water" OR "ingest*" OR "diet") AND TITLE-ABS-KEY (cancer OR health OR "adverse effects")	93
	TITLE-ABS-KEY ( asbestos OR amosite OR crocidolite OR anthophyllite OR tremolite OR actinolite OR chrysotile OR amphibole OR serpentine ) AND TITLE-ABS-KEY ( "gastric cancer" OR "gastrointestinal cancer" OR "digestive cancer" OR "stomach cancer" OR "colon cancer" OR "colorectal cancer" OR "rectal cancer" OR "pancreas cancer" OR "pancreatic cancer" OR "liver cancer" OR "esophagus cancer" OR "oesophageal cancer" OR "gallbladder cancer" OR "small bowel cancer" OR "mortality" OR "death" )	3 070
	TITLE-ABS-KEY ( asbestos OR amosite OR crocidolite OR anthophyllite OR tremolite OR actinolite OR chrysotile OR amphibole OR serpentine ) AND TITLE-ABS-KEY ( "Crohn's disease" OR "Crohn's enteritis" OR "Crohn Disease" OR "Crohn" OR "inflammatory bowel disease" OR "inflammatory bowel disease" OR "ulcerative colitis" OR "ulcerative colitis")	22

### 3.2.2.2.2 Question clé 3 : études chez l'animal

Après plusieurs tests, les membres du groupe de travail ont adopté une requête conceptuelle combinant les notions d'amiante (et types de fibres) et d'animaux d'expérimentation à la notion de voie (orale) ou de santé (en général ou par organe d'intérêt) (Tableau 6). En novembre 2018, cette requête a permis d'identifier 665 références uniques (i.e. sans doublons) d'intérêt pour la question clé 3.

**Tableau 6 : Requêtes retenues pour les recherches bibliographiques de la question clé 3**

	Requête	Champs concernés	N résultats en novembre 2018
Pubmed	((asbestos or amphibole or chrysotile or actinolite or anthophyllite or tremolite or amosite or crocidolite) and (rats or rat or hamsters or hamster or mice or mouse or rabbit or rabbits or pig or pigs) and (oral or orally or ingested or ingestion or diet or uptake or feed or food or feeding or intake or gavage or intragastric or gastric or beverage or "drinking water" )) OR ((asbestos or amphibole or chrysotile or actinolite or anthophyllite or tremolite or amosite or crocidolite) and (rats or rat or hamsters or hamster or mice or mouse) and (digestive or colon or stomach or colorectum or colorectal or gastric or gastrointestinal or rectum or rectal or liver or hepatic or pancreas or pancreatic or esophagus or gallbladder or intestine or intestinal or colonic or peritoneum or peritoneal or "inflammatory bowel disease" or "Crohn disease" or "ulcerative colitis" or ovary or ovaries or ovarian))	Tous	507
Scopus	((asbestos or amphibole or chrysotile or actinolite or anthophyllite or tremolite or amosite or crocidolite) and (rats or rat or hamsters or hamster or mice or mouse) and (digestive or colon or stomach or colorectum or colorectal or gastric or gastrointestinal or rectum or rectal or liver or hepatic or pancreas or pancreatic or esophagus or gallbladder or intestine or intestinal or colonic or peritoneum or peritoneal or "inflammatory bowel disease" or "Crohn disease" or "ulcerative colitis" or ovary or ovaries or ovarian))	Titre, résumé, mots clés	600

### 3.2.2.3 Identification de publications d'intérêt supplémentaires

Des publications issues d'autres sources ont été identifiées par le groupe de travail et les coordinateurs et ajoutées au corpus d'études :

- En analysant la liste des références des publications d'intérêt incluses lors des étapes précédentes (l'origine de ces articles a été tracée comme « autres sources ») ;
- Pour les études épidémiologiques par ingestion et les études expérimentales, en révisant minutieusement les références des revues de la littérature sur le sujet ;
- Pour les études épidémiologiques par ingestion et les études expérimentales, les études publiées dans une langue autre qu'anglaise et française jugées pertinentes sur la base du titre et du résumé ont été traduites pour être analysées sur la base de la lecture du corps de l'article ;
- En examinant les données publiques des rapports institutionnels déjà publiés.

Ces 14 publications d'intérêt supplémentaires sont listées en Annexe 5. Les lettres, les commentaires, les données non publiées et les résumés de conférence n'ont pas été examinés.

### 3.2.2.4 Sélection des publications pour inclusion

Dans un premier temps, la sélection des articles a été réalisée sur la base de la lecture du titre et du résumé pour tous les articles identifiés grâce à la recherche dans les bases de données – et après suppression des doublons. La sélection a été effectuée par deux relecteurs, membres du groupe de travail, qualifiés pour la question traitée : des médecins et/ou épidémiologistes pour les questions clés 1 (amiante par ingestion) et 2 (exposition professionnelle à l'amiante) et des toxicologues expérimentaux pour la question clé 3 (amiante par ingestion ou inhalation dans les études expérimentales).

Les articles ont été inclus sur la base de la lecture du titre et du résumé, puis du texte intégral, selon les critères définis par le groupe de travail. Les processus de sélection sont détaillés pour chaque question clé dans les paragraphes suivants. La justification de l'inclusion/exclusion des articles a été tracée dans des tableaux de synthèse. Lorsque des désaccords étaient identifiés à cette phase, une discussion entre les deux relecteurs était initiée afin de les résoudre.

### 3.2.2.4.1 Question clé 1 : études épidémiologiques portant sur l'exposition à l'amiante par ingestion

À partir des requêtes définies précédemment (cf. paragraphe 3.2.2.2.1), 4 049 références sans doublons ont été identifiées par les bases Pubmed et Scopus. Après un premier tri en double lecture sur le titre et le résumé, 44 références ont été retenues comme éligibles au corpus d'études de la question clé 1. À cette étape, 13 revues de la littérature ont été identifiées (cf. chapitre 2). La seconde phase de tri, sur la base du texte intégral et des critères d'inclusion/exclusion définis par le groupe de travail (Tableau 7), a permis de retenir 27 références d'intérêt examinant le lien entre ingestion d'amiante *via* l'eau ou les aliments et les cancers d'intérêt dans l'expertise. Les références examinant la même population ou la même zone sur différentes périodes de temps ont ensuite été regroupées ; **après regroupement, 17 études ont ainsi été retenus pour répondre à la question clé 1.** Ce processus de sélection est illustré dans la Figure 4.

Tableau 7 : Critères considérés dans l'évaluation des publications pour inclusion dans le corpus de la question clé 1

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<b>Types d'études à inclure</b>	Études de cohortes, études cas-témoins, études transversales	Études cliniques, communications, lettres, posters, abstracts, revues de la littérature, méta-analyses, études chez l'animal
<b>Langues</b>	Toutes les langues	Aucun
<b>Population d'étude</b>	Populations générale (incluant populations sensibles) ou professionnelle exposées à l'amiante par ingestion d'eau contaminée	Population professionnelle exposée à l'amiante par inhalation
<b>Expositions</b>	Données mesurées ou données non mesurées (avec une hypothèse ou probabilité forte d'occurrence) de l'exposition à l'amiante par ingestion <i>via</i> l'eau ou les aliments	Aucun
<b>Comparateurs</b>	Absence ou hypothèse forte d'absence d'exposition à l'amiante par ingestion d'eau ou d'aliments	
<b>Evènements néfastes</b>	Cancers digestifs (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas, péritoine et leur combinaison), cancer des ovaires et MICI	Autres évènements
<b>Paramètres temporels d'exposition</b>	Exposition long terme (années)	

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

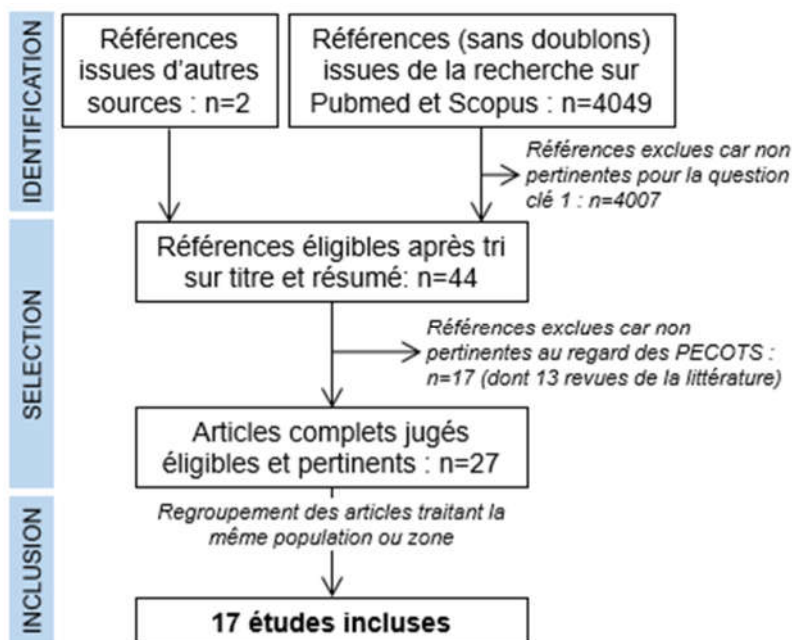


Figure 4 : Diagramme de flux de la constitution du corpus d'études épidémiologiques examinant l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs d'intérêt (question clé 1)

#### 3.2.2.4.2 Question clé 2 : études épidémiologiques portant sur l'exposition professionnelle à l'amiante

À partir des requêtes définies précédemment (cf. paragraphe 3.2.2.2.1), 4 049 références sans doublons ont été identifiées par les bases Pubmed et Scopus. Après un premier tri en double lecture sur le titre et le résumé, 683 références ont été retenues comme éligibles au corpus d'études de la question clé 2 examinant l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers d'intérêt dans la présente expertise. La seconde phase de tri, sur la base du texte intégral et des critères d'inclusion/exclusion définis par le groupe de travail (Tableau 8), a permis de retenir 316 références.

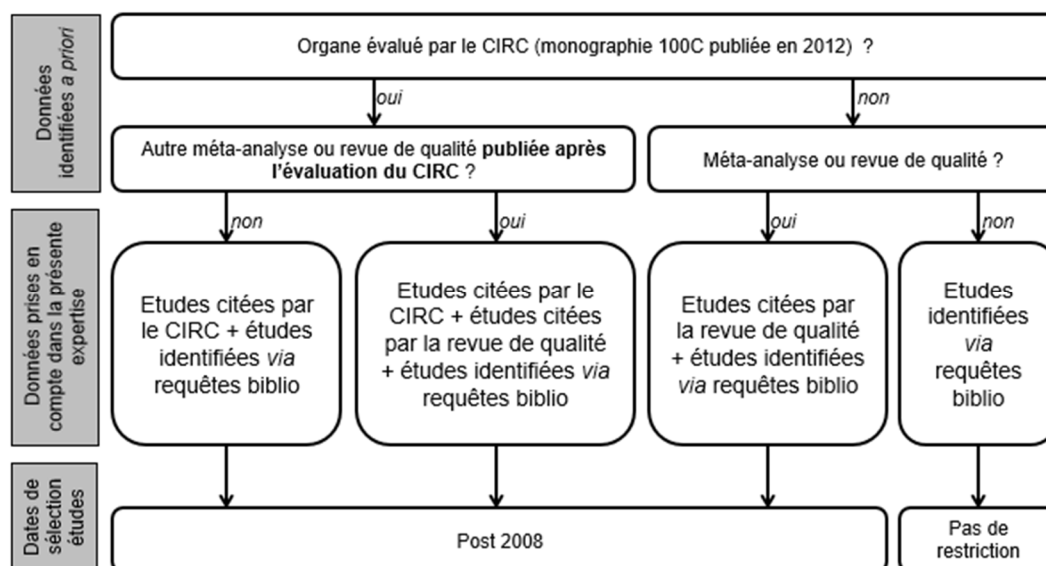
Compte tenu du nombre important d'études identifiées (n=316) et de la lourdeur attendue du processus d'évaluation du poids des preuves, une troisième phase de tri reposant sur la date de publication a été effectuée. Celle-ci différencie les critères d'inclusion selon les sites de cancers examinés, en fonction des données existantes dans la littérature identifiée *a priori* (cf. paragraphe 3.2.2.1.2). L'évaluation du CIRC en 2012 a été considérée comme une publication de référence dans l'évaluation de la cancérogénicité de l'amiante, et a donc été utilisée comme point de départ pour certains sites de cancers. D'autres méta-analyses ou revues de la littérature publiées après la monographie 100C du CIRC ou concernant des organes non examinés par le CIRC ont également été considérées. Ces dernières ont été sélectionnées sur la base d'une analyse de leur qualité méthodologique *via* la mise en œuvre de la méthode R-AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*), un outil de mesure servant à évaluer la qualité des revues systématiques (Shea *et al.* 2007). Les modalités de mise en œuvre de cette méthode par le groupe de travail ainsi que ses résultats sont présentées en Annexe 4.

Tableau 8 : Critères considérés pour l'inclusion des publications dans le corpus de la question clé 2 (phase 2)

	Critères inclusion	Critères exclusion
<b>Types d'études à inclure</b>	Articles : études de cohortes, études cas témoins, études transversales	Études cliniques, communications, lettres, posters, abstracts, méta-analyses, revues de la littérature, études chez l'animal
<b>Langues</b>	Anglais et français	Autres
<b>Population d'étude</b>	Population professionnelle	
<b>Expositions</b>	Données d'exposition permettant d'objectiver l'exposition professionnelle à l'amiante, cotée selon 5 critères de qualité croissante*	Absence de données permettant d'objectiver l'exposition à l'amiante
<b>Comparateurs</b>	Absence d'exposition à l'amiante ou exposition moindre à l'amiante au sein d'une analyse statistique incluant un calcul de SMR, SIR, RR, OR, etc.	Analyse statistique type PMR
<b>Evènements néfastes</b>	Cancers digestifs (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas, et leur combinaison) et MICI	Autres évènements
<b>Paramètres temporels d'exposition</b>	Exposition long terme (mois, années)	

*MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; SMR : Ratio Standardisé de Mortalité ; SIR : Ratio Standardisé d'Incidence ; PMR : Ration de Mortalité Proportionnelle ; RR : Risque Relatif ; OR : Odds Ratio. \*Les détails de la cotation de la qualité de l'évaluation de l'exposition est disponible en Annexe 6.*

Le principe général de sélection des articles en fonction des données disponibles (évaluation du CIRC et/ou autres méta-analyse ou revue de la littérature) est présenté dans la Figure 5. Ainsi, pour certains sites cibles, seuls les articles cités par le CIRC ou publiés après 2008 (i.e. non inclus dans la revue du CIRC) ou cités par les méta-analyses ou revues publiées depuis 2012 ont été inclus dans le corpus de la question clé 2. Pour les sites non étudiés dans la littérature identifiée *a priori*, toutes les publications ont été incluses sans restriction de date. Le résultat de cette sélection est visible, pour chaque site de cancer, dans le Tableau 9. À ce stade, 169 publications ont été retenues par le groupe de travail.



CIRC : centre international de recherche sur le cancer.

Figure 5 : Principe général de sélection des articles pour la question clé 2 en fonction des données existantes (évaluation du CIRC, méta-analyses ou revues de la littérature)

Tableau 9 : Critères différenciés par site de cancer d'intérêt pour l'inclusion des publications dans le corpus de la question clé 2 (phase 3)

Site de cancer	Causalité de la relation avec l'exposition professionnelle à l'amiante selon le CIRC (2012)	Revue et/ou méta-analyse retenue (selon cotation R-AMSTAR)	Critères d'inclusion des publications (→N publications incluses)
Estomac	« Données limitées »	Fortunato et Rushton (2015)	Études citées dans CIRC (2012) + études citées dans Fortunato et Rushton (2015) + études publiées après 2008 (i.e. non citées par CIRC (2012) → <b>N=99</b>
Oesophage	Études citées mais causalité non évaluée	Li, Tang et Wang (2016)	Études citées dans CIRC (2012) + études citées dans Li, Tang et Wang (2016) + études publiées après 2008 (i.e. non citées par CIRC (2012) → <b>N=65</b>
Côlon et rectum	« Données limitées »	Aucune	Études citées dans CIRC (2012) + études publiées après 2008 (i.e. non citées par CIRC (2012) → <b>N=86</b>
Foie, voies biliaires, et intestin grêle	Non évaluée	Aucune	Études publiées, sans restriction de dates → <b>N=32</b> (intestin grêle), <b>84</b> (foie), <b>46</b> (voies biliaires)
Pancréas	Non évaluée	Aucune	Études publiées, sans restriction de dates → <b>N=86</b>

CIRC : centre international de recherche sur le cancer.

Une étape finale de sélection a été appliquée. Trente-six références ont été exclues car l'exposition professionnelle à l'amiante n'y était pas directement caractérisée mais uniquement mentionnée comme facteur de risque potentiel (au sein d'une catégorie de métier par exemple). Une revue de la littérature et une analyse « poolée » de cohortes existantes, non détectées précédemment, ont été exclues à ce stade, tout comme une publication appliquant



une méthode statistique non pertinente au regard des critères PECOTS (calcul d'un taux de mortalité proportionnel). Douze publications ont ensuite été exclues en raison de leur caractérisation limitée de l'exposition, de leur trop faible niveau d'exposition à l'amiante ou de la forte probabilité de co-expositions à d'autres substances (par exemple, la silice) sans considération dans les analyses statistiques.

Finalement, 118 références ont été retenues pour répondre à la question clé 2 relative à l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs. Les références examinant la même population sur différentes périodes de temps ont ensuite été regroupées ; **après regroupement, 93 études ont ainsi été retenues pour répondre à la question clé 2**. Le processus de sélection est illustré en Figure 6.

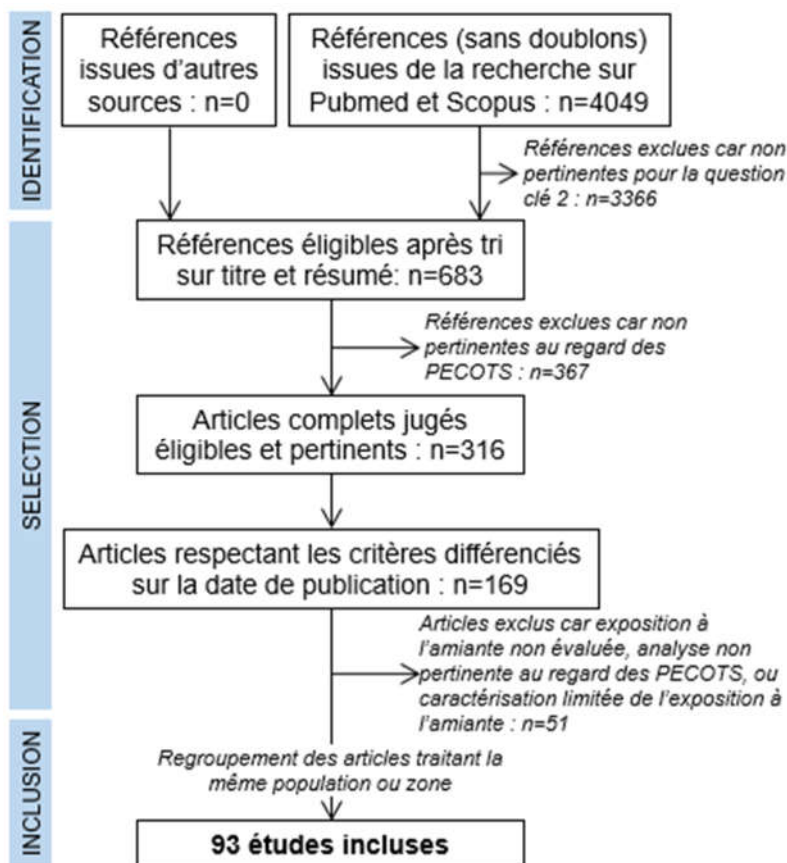


Figure 6 : Diagramme de flux de la constitution du corpus d'études épidémiologiques examinant les expositions professionnelles et les cancers digestifs d'intérêt (question clé 2)

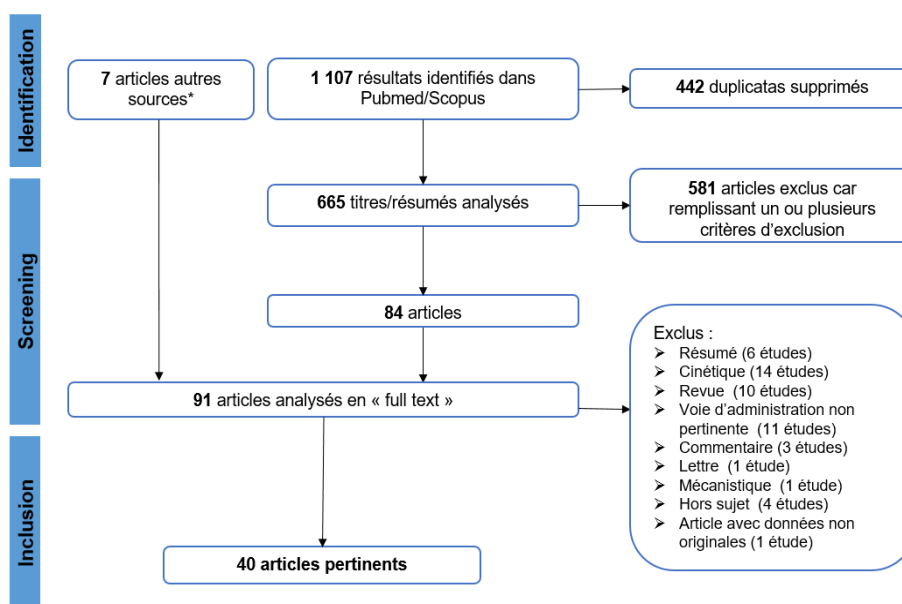
### 3.2.2.4.3 Question clé 3 : études expérimentales chez l'animal

A partir des requêtes définies précédemment (cf. paragraphe 3.2.2.2.2), 665 références sans doublons ont été identifiées par les bases Pubmed et Scopus. Après un premier tri en double lecture sur le titre et le résumé, 84 références ont été retenues comme éligibles au corpus d'études de la question clé 3. La seconde phase de tri, sur la base du texte intégral et des critères d'inclusion/exclusion définis par le groupe de travail (Tableau 10), a permis de retenir 40 références (Figure 7). Il est à noter que deux publications datant de 1983 (McConnell *et al.* 1983a; McConnell *et al.* 1983b) n'ont pas été intégrées dans l'analyse du poids des preuves, car elles intègrent les résultats des études publiées dans les rapports NTP de 1983, 1990a, 1990b, 1990c. **Ces 40 publications ont ainsi été retenues pour répondre à la question clé 3.**

Tableau 10 : Critères considérés pour l'inclusion des publications dans le corpus de la question clé 3

	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Type de publication	Articles internationaux, articles originaux	Revue, résumé, présentation ou poster de conférence, commentaire
Populations	Études <i>in vivo</i> . Animaux de laboratoire appartenant aux mammifères. Pas de restriction d'âge, de sexe, de période d'exposition ou de survenue des effets.	Études <i>in vitro</i> , animaux non mammifères.
Expositions	Exposition à l'amiante basée sur la dose ou la concentration administrée, tous types d'amiante. <u>ET</u> voie d'administration orale : gavage, intra-gastrique, et inhalation seulement si effets digestifs ou ovaire étudiés.	Études d'exposition de mélanges de substances avec de l'amiante. <u>OU</u> voie d'administration intrapéritonéale, intrascrotale, et inhalation si effets autres que digestifs/ovaire étudiés. <u>OU</u> études <i>in vitro</i> ou cinétiques. <u>OU</u> études d'efficacité de traitement de cancers induits par l'amiante.
Comparateurs	Témoin négatif.	
Évènements néfastes	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Effets primaires après ingestion</u> : tous types.</li> <li>● <u>Effets primaires après inhalation</u> : digestifs (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon rectum, foie, voies biliaires, pancréas, et péritoine) et MICI.</li> <li>● <u>Effets secondaires après ingestion</u> : altérations histologiques, cytotoxicité, génotoxicité, mutagénicité.</li> </ul>	Effets primaires autres que digestifs quand la voie est l'inhalation. Transfert de fibres dans les organes en l'absence de données pathologiques (comptage de fibres).
Paramètres temporels d'exposition	Sans restriction.	

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.



\* Liste de références d'articles analysés

Figure 7 : Diagramme de flux de la constitution du corpus d'études expérimentales chez l'animal (question clé 3)



### 3.2.3 Extraction des données

Pour chacune des études incluses, deux examinateurs (parmi les membres du groupe de travail ou rapporteurs extérieurs) ont été désignés pour extraire les données descriptives et autres données clés. Le format utilisé pour les grilles de lecture et d'extraction est celui recommandé par l'OHAT (NTP OHAT 2019) ; il est présenté dans les Tableau 11 et Tableau 12 pour les études épidémiologiques et les études d'expérimentation chez l'animal, respectivement. Le premier examinateur remplissait la grille tandis que le second vérifiait les informations extraites afin de s'assurer de la complétude et de la précision des éléments renseignés. Au besoin, des informations additionnelles étaient ajoutées par le deuxième examinateur.

Ces grilles de lecture incluent des informations minimales à renseigner lors de l'extraction des données. Les données ainsi extraites permettent de caractériser les types d'études et de synthétiser les résultats afin de faciliter l'évaluation de la validité interne (cf. paragraphe 3.2.4). La population étudiée, les méthodes, les conflits d'intérêt, les principaux résultats, et l'analyse statistique ont été rapportés. En cas d'informations manquantes dans les publications, les auteurs n'ont pas été recontactés.

Une phase initiale de familiarisation de l'outil a été menée en amont sur un nombre restreint d'études ; elle a été réalisée par tous les membres impliqués dans l'extraction des données. Cette phase avait pour objectif de lever certains doutes concernant la méthode de collecte et les informations à collecter afin d'harmoniser l'extraction des données.

Certaines données quantitatives (par exemple, données d'exposition ou de résultats) ont été extraites. La combinaison de ces résultats en une ou plusieurs méta-analyses a été écartée par le groupe de travail en raison de la grande hétérogénéité des types d'études, de la période de publication tronquée dans le cas de la question clé 2 et du manque de ressources pour effectuer une telle analyse.

Les données extraites ont été stockées dans un fichier Excel® (un classeur par étude évaluée). Les publications regroupées (par exemple, la mise à jour de résultats d'études de cohorte) ont été considérés ensemble lors du remplissage de la grille de lecture. Les éléments d'extraction des données sont répertoriés séparément pour les études épidémiologiques et pour les études d'expérimentation chez l'animal. Ils sont hébergés sur le serveur de l'Anses et peuvent être téléchargés ([LIEN VERS SUPPLEMENT grilles description des études](#)).

Tableau 11 : Grille d'extraction des données descriptives pour les études épidémiologiques

Financement	Source(s) de financement
	Conflits d'intérêt rapportés par les auteurs ( <i>biais de reporting</i> )
Sujets	Population étudiée (nom, description)
	Dates de l'étude et période d'échantillonnage
	Géographie (pays, région, état, etc.)
	Démographie (sexe, ethnicité, âge)
Sujets	Nombre de sujets : ciblés, recrutés, effectif final, groupe d'analyse, taux de participation, suivi, etc. Indiquer le nombre total de sujets et le nombre de sujets inclus dans l'analyse ( <i>biais de données manquantes</i> )
	Critères d'inclusion ou d'exclusion, stratégie de recrutement, nombre de sujets inclus pour le calcul du nombre de cas observé ou attendu, et nombre de sujets exclus de l'analyse
	Description du groupe de référence ( <i>biais de sélection</i> ). Pour le calcul de SMR ou SIR, le groupe de référence est celui considéré pour le calcul du nombre de cas attendus.
Méthodes	Design d'étude (ex : cohorte prospective ou rétrospective, cas-témoins, cas-témoins nichée, série temporelle, transversale, etc.)
	Durée du suivi ( <i>biais d'information</i> )
	Durée de l'exposition (court terme, long terme, court et long terme)
	Catégorie(s) d'effet(s) sanitaire(s) (ex : cancers, affections respiratoires, affections digestives...) et évènement(s) sanitaire(s) étudiés (mortalité ou morbidité/incidence)
	Effet(s) sanitaire(s) ciblé(s) dans l'expertise (cancer de l'œsophage, cancer de l'estomac, cancer de l'intestin grêle, cancer du côlon, cancer du rectum, cancer colorectal, cancer hépatique, cancer des voies biliaires, cancer du pancréas, mésothéliome péritonéal, cancer de l'ovaire) ( <i>biais de reporting</i> )
	Autre(s) effet(s) sanitaire(s) étudié(s), notamment les affections liées à l'amiante (mésothéliome pleural, asbestose, cancer pulmonaire, cancer du larynx, mortalité toutes causes, autres cancers, autres affections respiratoires, etc.)
	Diagnostic/méthodes de mesure de l'effet sanitaire (données individuelles, données populationnelles, diagnostic, classification CMI et version, etc.)
	Facteurs de confusion/modification pris en compte (ou non) dans l'analyse (âge, sexe, tabac, alcool, alimentation, surpoids, obésité, activité physique, etc.) ( <i>biais de confusion</i> )
	Substance(s) (chrysotile, amosite, crocidolite, amiante actinolite, amiante anthophyllite, amiante trémolite, type d'amiante non précisé)
	Évaluation de l'exposition : niveau individuel, semi-individuel, régional, adresse de résidence, personnelle, mesurée, modèle complexe, etc. Pour les études professionnelles, ajouter la cotation de 1 à 5* décrivant la qualité de l'évaluation ( <i>biais d'information</i> )
Résultats	Évaluation de l'exposition - détails méthodologiques (ex : métrologie, limite de détection, modèle, unité en concentration, etc.)
	Méthodes statistiques : calcul d'un SMR ou d'un SIR, régression de Cox, logistique, linéaire, etc.) ( <i>biais d'information</i> )
	Niveaux d'exposition (ex : moyenne, médiane, 25 <sup>ième</sup> /75 <sup>ième</sup> percentile, min/max, etc.), intervalle ou catégorisations des niveaux d'exposition, nombre de cas exposés
	Résultats statistiques pour les effets sanitaires ciblés dans l'expertise (ex : cancers avec association positive/nulle/négative significative/non significative, SMR ou odds ratios ou risques relatifs correspondants, etc.)
Autres	Puissance statistique (si pas présentée dans l'étude, indiquer « non renseignée »)
	Dose-réponse pour les effets sanitaires ciblés dans l'expertise (oui ou non) (ex : analyse de tendance)
Autres	Informations supplémentaires transmises par les auteurs, conversions de résultats statistiques, etc.

SMR : Ratio Standardisé de Mortalité ; SIR : Ratio Standardisé d'Incidence ; CMI : Classification internationale des maladies. \*Les détails de la cotation de la qualité de l'évaluation de l'exposition est disponible en Annexe 6.

Tableau 12 : Grille d'extraction des données descriptives pour les études d'expérimentation chez l'animal

Financement	Source(s) de financement
	Conflits d'intérêt rapportés par les auteurs ( <i>biais de reporting</i> )
Modèle animal	Sexe
	Espèce(s)
	Souche
	Origine des animaux
	Age ou période de vie pour l'exposition
	Age ou période de vie pour l'évaluation de l'effet
	Période de suivi
Traitement	Régime alimentaire et information sur l'élevage (ex : nom/source d'alimentation)
	Substances (type d'amiante)
	Origine (UICC ou autre)
	Co-exposition
	Pureté des substances, conditionnement des particules (en solution, extraction, etc.) ( <i>biais d'information</i> )
	Niveau de dose ou concentration
	Granulométrie (dimensions, distribution)
	Autres détails liés à la dose (ex : dose administrée vérifiée par la mesure, information sur la dosimétrie interne) ( <i>biais d'information</i> )
	Véhicule utilisé pour les animaux exposés et groupe contrôle
	Voies d'administration (inhalation, intra gastrique, ingestion <i>via</i> l'alimentation ou l'eau de boisson) ( <i>biais d'information</i> )
Méthodes	Durée et fréquence des dosages (ex : heures, jours, semaines, jours/semaine)
	Design d'étude (ex : traitement unique, aigu, chronique, multigénérationnel, développementale, autre)
	Conformité aux lignes directrices (ex US EPA, OCDE, NTP ou autre pour le design d'étude, conditions BPL, conditions non BPL mais cohérence avec une ligne directrice ou avec une publication revue par les pairs)
	Nombre d'animaux par groupe (et nombre de mères par groupe dans les études développementales) ( <i>biais de données manquantes</i> )
	Procédure de randomisation, dissimulation des répartitions, évaluation en aveugle des effets ( <i>biais de sélection</i> )
	Méthode de contrôle des effets portée dans les études développementales ( <i>biais d'information</i> )
	Utilisation de contrôles négatifs
	Utilisation de contrôles traités par le véhicule seul
	Utilisation de contrôles non traités
	Catégorie d'effet sanitaire recherché
	Evènement de santé
	Technique ou champ d'investigation (ex : analyse microscopique)
	Diagnostic ou méthode de mesure de l'évènement de santé ( <i>biais d'information</i> )
	Organe ciblé
Méthodes statistiques ( <i>biais d'information</i> )	
Résultats	Présentation données mécanistiques ?
	Mesures effet : Effets cliniques (ex : significatif ou non significatif, valeur de p, moyenne, médiane, fréquence et mesures de précision ou variance, etc.)
	Puissance statistique
	Dose-réponse (ex : analyse de tendance)
Autres	Données sur concentration interne, toxicocinétiques ou toxicodynamiques (quand rapportées)
	Informations supplémentaires transmises par les auteurs, conversions de résultats statistiques, etc.

UICC : Union Internationale Contre le Cancer ; US EPA : United-States Environmental Protection Agency (Agence de protection de l'environnement, États-Unis) ; OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques ; NTP : National Toxicology Program ; BPL : Bonnes pratiques de laboratoire.

### 3.2.4 Analyse de la qualité des études individuelles

#### 3.2.4.1 Cotation des risques de biais

Le risque de biais a été évalué dans chaque publication en utilisant une adaptation de l'approche développée par l'OHAT. Cette méthode consiste en une grille de cotation permettant de coter parallèlement les risques de biais provenant d'études chez l'Homme et d'études chez l'animal, tout en facilitant la prise en compte du risque de biais grâce à des termes et des catégories communs (NTP OHAT 2019). La grille de cotation des risques de biais utilisée par le groupe de travail est la même que celle utilisée dans une précédente expertise Anses (Anses 2019).

La grille est composée d'un ensemble de 15 questions, classées en 7 domaines. Chaque question correspond à un potentiel risque de biais présent dans la publication. L'objectif est ici de prendre en compte l'ensemble des biais qu'il est possible de rencontrer dans des études humaines et d'expérimentation chez l'animal. Une grille de cotation est remplie pour chaque étude. L'outil inclut une combinaison des 11 questions proposées par l'OHAT (NTP OHAT 2019) et de 4 questions supplémentaires ajoutées par le groupe de travail (Tableau 13). Le design de l'étude détermine le sous-ensemble de questions d'intérêt pour évaluer les risques de biais.

Chaque étude a été évaluée indépendamment par deux examinateurs (membres du groupe de travail ou rapporteurs extérieurs – mêmes binômes que pour la grille de lecture, cf. paragraphe 3.2.3), qui ont répondu à toutes les questions sur le risque de biais en utilisant l'une des six options du Tableau 14 (++, +, NR, -, --, NA). L'option de cotation NR (Non Renseigné) s'applique quand les informations nécessaires pour répondre à la question sont manquantes dans la publication et équivaut à un risque de biais « probablement fort ». Les procédures non rapportées dans l'étude sont supposées ne pas avoir été menées, à moins que cela puisse être déduit de manière directe, ce qui est assimilé à la cotation NR. La dernière option (NA : non applicable) s'applique lorsque la question n'est pas applicable au type de l'étude considérée (Tableau 13).

Tableau 13 : Applicabilité par type d'études des questions de l'outil de cotation pour l'évaluation des risques de biais (NTP OHAT 2019)

Domaines	Questions	Expérimentation animale	Essais cliniques contrôlés	Cohorte	Cas-témoin	Transversale
Sélection	1. La dose administrée ou le niveau d'exposition ont-ils été correctement randomisés ?	x	x			
	2. La répartition dans les groupes d'étude a-t-elle été correctement dissimulée ?	x	x			
	3. La comparabilité des groupes est-elle adéquate ?	x†		x	x	x
Confusion	4. Le type de l'étude ou l'analyse prennent-ils en compte les facteurs de confusion importants et les variables modifiantes ?	x†		x	x	x
	5. Les chercheurs ont-ils ajusté ou contrôlé d'autres expositions qui peuvent <i>a priori</i> biaiser les résultats ?*	x†		x	x	x
Performance	6. Les conditions expérimentales sont-elles identiques dans les différents groupes ?	x				
	7. Les écarts au protocole d'étude ont-ils un impact sur les résultats ?*	x	x			
	8. Les groupes d'études ont-ils été maintenus en aveugle pour les personnels de recherche et les sujets humains durant l'étude ?	x	x			
Attrition	9. Y-a-t-il une attrition ou exclusion qui pourrait modifier les résultats de l'analyse ?	x	x	x	x	x
Détection	10. L'évaluation de l'évènement de santé est-il réalisé en aveugle (niveau d'exposition et groupe d'étude non connu) ?*	x	x	x	x	x
	11. Les variables de confusion sont-elles évaluées de façon cohérente entre les différents groupes en utilisant des mesures valides et fiables ?*	x	x	x	x	x
	12. Peut-on être confiant sur la caractérisation de l'exposition ?	x	x	x	x	x
	13. Peut-on être confiant sur l'évaluation de l'évènement de santé ?	x	x	x	x	x
Reporting	14. Tous les évènements de santé mesurés ont-ils été rapportés ?	x	x	x	x	x
Autre	15. Y-a-t-il d'autres menaces potentielles pour la validité interne (méthodes statistiques appropriées, etc.) ?	x	x	x	x	x

Certaines reformulations ont été effectuées pour correspondre aux besoins du groupe de travail pour l'évaluation des études d'expérimentation chez l'animal, sans changer le sens de la question initiale. \* Ces questions ont été ajoutées par le groupe de travail. † Dans la présente expertise, ces questions ont été considérées dans l'évaluation des études d'expérimentation chez l'animal (contrairement à ce qui était proposé par le NTP OHAT).

Tableau 14 : Cotations des risques de biais en réponse aux questions de la grille de cotation

++	Risque de biais <b>définitivement faible</b> : Il y a une preuve directe de pratiques à risque de biais faible
+	Risque de biais <b>probablement faible</b> : Il y a une preuve indirecte de pratiques à risque de biais faible OU il est supposé que les déviations de pratiques à risque de biais faible pour ces critères durant l'étude ne biaisent pas les résultats, y compris considérant les direction et magnitude de biais
- ou NR	Risque de biais <b>probablement fort</b> : Il y a une preuve indirecte de pratiques à haut risque de biais OU il n'y a pas d'information suffisante (non rapporté ou NR) à propos de pratiques à risque de biais
--	Risque de biais <b>définitivement fort</b> : Il y a une preuve directe de pratiques à haut risque de biais
NA	Non applicable au design de l'étude

Les membres du groupe de travail et les rapporteurs extérieurs ont été formés à la mise en œuvre de la grille lors d'une phase pilote visant à clarifier les critères de cotation. Afin de faciliter et d'uniformiser les cotations entre les évaluateurs, des aide-mémoires propres à certaines sous-questions ont été discutés et définis par le groupe de travail, intégrant des indications non exhaustives sur les facteurs augmentant et réduisant le risque de biais. Ces aide-mémoires, définis séparément pour les études humaines et les études d'expérimentation chez l'animal, sont consultables en Annexe 6.

Le groupe de travail n'a pas élaboré en amont de protocole plus détaillé, rendant la distinction entre les cotations « ++ » et « + », et « - » et « -- » difficile dans certains cas. Toute divergence entre les cotations des deux évaluateurs a été résolue par le biais de discussions incluant si besoin l'ensemble des membres du groupe de travail, afin d'atteindre une cote finale de risque de biais pour chaque question. Les grilles de cotation finales ont été stockées dans un classeur Excel®.

Comme le préconise l'OHAT, plusieurs questions de l'outil de cotation ont été considérées comme des questions déterminantes dans l'évaluation des études, car les biais correspondants pouvaient avoir un impact plus important sur l'interprétation des résultats issus des publications concernées. Ces questions sont utilisées pour classer les études en trois catégories ou *Tiers* (terme dédié proposé par l'OHAT) reflétant leur qualité croissante, allant de *Tier 1* pour celles ayant le plus faible risque de biais au *Tier 3* pour celles ayant le plus fort risque de biais.

Pour les **études épidémiologiques**, les quatre questions déterminantes portent sur la confusion due à des facteurs individuels, la confusion due à d'autres expositions (que l'amiante) environnementales ou professionnelles, la caractérisation de l'exposition à l'amiante et la caractérisation de l'évènement de santé d'intérêt (incidence ou mortalité par cancer). Les *Tiers* sont définis tels que :

- *Tier 1* : les études avec un risque de biais probablement ou définitivement faible pour toutes les questions déterminantes ;
- *Tier 2* : les études ni *Tier 1* ni *Tier 3* ;
- *Tier 3* : les études avec un risque de biais probablement ou définitivement fort pour  $\geq 50\%$  des questions déterminantes.

Pour les **études expérimentales chez l'animal**, les trois questions déterminantes identifiées par le groupe de travail sont relatives à la comparabilité des groupes, la confiance dans la caractérisation de l'exposition et la confiance dans l'évaluation de l'évènement de santé. A l'initiative du groupe de travail, des niveaux supplémentaires de *Tiers* ont été définis afin de pouvoir distinguer plus précisément la qualité des publications :

- *Tier 1* : les études pour lesquelles les 3 questions majeures sont notées « + » ou « ++ », et plus de la moitié des autres questions sont notées « + » ou « ++ » ;
- *Tier 2a* : les études non classées *Tier 1* pour lesquelles au moins 2 des 3 questions majeures sont notées « + » ou « ++ », quelle que soit la cotation des autres questions ;
- *Tier 2b* : les études pour lesquelles 1 des 3 questions majeures est notée « + » ou « ++ », quelle que soit la cotation des autres questions ;
- *Tier 3a* : les études pour lesquelles les 3 questions majeures sont notées « – » ou « – – », et plus de la moitié des autres questions sont notées « + » ou « ++ » ;
- *Tier 3b* : les études pour lesquelles les 3 questions majeures sont notées « – » ou « – – », et plus de la moitié des autres questions sont notées « – » ou « – – ».

### 3.2.4.2 Définition du niveau de confiance initial

Le niveau de confiance initial de chaque publication a été coté en répondant à quatre questions définissant des caractéristiques clés en termes de design d'étude (Tableau 15). Ces questions sont indépendantes de l'outil de cotation des risques de biais évoqué précédemment.

**Tableau 15 : Définition du niveau de confiance initial des études individuelles**

---

Exposition contrôlée ? (0 : non ; 1 : oui)

---

Exposition précédant l'effet ? (0 : non ; 1 : oui)

---

Données individuelles pour l'effet ? (0 : non ; 1 : oui)

---

Groupe de comparaison ? (0 : non ; 1 : oui)

---

**Confiance initiale ?** = somme des réponses aux 4 questions avec l'interprétation :

- ≤ 1 | niveau de confiance **très faible**
  - = 2 | niveau de confiance **faible**
  - = 3 | niveau de confiance **modéré**
  - = 4 | niveau de confiance **élevé**
- 

Ce niveau de confiance initial représente la confiance portée dans les résultats pour établir la véritable association (causale) entre l'exposition d'intérêt et l'effet sur la santé d'intérêt. Il varie de 1 (niveau de confiance très bas) à 4 (niveau de confiance élevé). Chaque étude se voit attribuer un niveau de confiance initial. Les études expérimentales (expérimentation chez l'animal, essai clinique contrôlé, etc.) ont systématiquement un niveau de confiance initial « élevé » ; les études observationnelles ont un niveau de confiance initial généralement « faible » ou « modéré », qui ne peut excéder le niveau « modéré » (car absence d'exposition contrôlée).

**Le niveau de confiance initial et la cotation des risques de biais reflètent la qualité individuelle des publications incluses dans les corpus d'études des questions clés 1, 2, et 3. Ces indicateurs de qualité ne prennent cependant pas en compte les risques de biais différenciés au sein d'un corpus d'études examinant un même évènement sanitaire donné. Ces différences ont été prises en compte dans l'étape suivante qui considère, cette fois, l'ensemble d'un corpus d'études dans le processus d'évaluation de la qualité.**



### 3.2.5 Synthèse des preuves et évaluation du niveau de confiance pour les questions clés 1, 2 et 3

#### 3.2.5.1 Création des lignes de preuves

Les études ont été regroupées en corpus d'études dans un ensemble de lignes de preuves selon différents critères pour chaque question clé ; la Figure 8 en présente la logique. Une ligne de preuve rassemble ainsi des informations de même nature, intégrées pour répondre à l'objectif d'évaluation du poids des preuves contenues dans la littérature.

		Type d'exposition	Evènement sanitaire	Site de cancer			
<b>A</b>	Publication	Niveau de confiance initial	Ingestion (...)	Incidence	Mortalité	V <sub>1</sub>	V <sub>2</sub> V <sub>3</sub> ...
	A	2	x	x	x	x	x
	B	3	x		x		x x
	C	2	x	x	x	x	x x x

Type d'exposition	Evènement sanitaire	Site de cancer	Niveau de confiance initial	Corpus
Ingestion	Incidence	V <sub>1</sub>	2	A, C
Ingestion	Incidence	V <sub>2</sub>	2	A, C
Ingestion	Incidence	V <sub>3</sub>	2	C
Ingestion	Mortalité	V <sub>1</sub>	2	A, C
Ingestion	Mortalité	V <sub>2</sub>	3	B
Ingestion	Mortalité	V <sub>2</sub>	2	A, C
Ingestion	Mortalité	V <sub>3</sub>	2	C
Ingestion	Mortalité	V <sub>3</sub>	3	B

Le cas des études épidémiologiques examinant l'ingestion d'amiante est présenté comme exemple. Les critères de regroupement sont différents pour les études épidémiologiques examinant l'exposition professionnelle à l'amiante et pour les études d'expérimentation chez l'animal (cf. paragraphe 3.2.5.1).

**Figure 8 : Logique de regroupement des publications (A) en corpus dans les lignes de preuve (B) selon l'évènement sanitaire d'intérêt, le site de cancer étudié et le niveau de confiance initial**

Les critères de regroupement des publications épidémiologiques incluses pour répondre à la **question clé 1** sont le site de cancer étudié (tous sites et leur combinaison parmi ceux d'intérêt dans l'expertise, cf. paragraphe 3.1.2), l'évènement de santé étudié (incidence du cancer ou décès par cancer) et le niveau de confiance initial. La cotation des risques de biais n'est pas utilisée dans la création des lignes de preuves mais servira à leur évaluation à l'étape suivante. Ainsi, **33 lignes de preuves** (et donc, corpus d'études) **ont été créées d'après les 17 études examinant l'ingestion d'amiante chez l'Homme**.

Pour la **question clé 2** relative à l'exposition professionnelle à l'amiante, les critères de regroupement des publications sont similaires : siège du cancer étudié, évènement de santé étudié, et niveau de confiance initial. Cependant, quelques adaptations ont été appliquées en raison du nombre important d'études incluses et de la lourdeur attendue du processus d'évaluation des lignes de preuves. Ainsi, neuf sites de cancer ont été considérés prioritaires



(parmi ceux ciblés dans l'expertise) dans le regroupement des publications, et donc dans la création des lignes de preuves, en raison de l'absence de conclusions pour ces sites dans l'évaluation du CIRC en 2012 : œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, colorectal, pancréas, foie et voies biliaires. Les autres sites de cancer (ovaires et péritoine) et les combinaisons des sites inclus (par exemple, œsophage+estomac ou foie+voies biliaires considérés ensemble – sauf colorectal) n'ont pas amené la création de lignes de preuve. De plus, les publications présentant des risques de biais probablement ou définitivement forts pour au moins 3 des 4 questions déterminantes de la grille de cotation (cf. paragraphe 3.2.4) ont été exclues du regroupement en corpus, et donc de la création des lignes de preuves. Ainsi, **33 lignes de preuves ont été créées d'après les 41 études considérées de bonne qualité examinant l'exposition professionnelle à l'amiante.**

Les critères de regroupement des études expérimentales incluses pour répondre à la **question clé 3** sont la voie d'administration, l'organe étudié, l'espèce, le type d'amiante (amphiboles, chrysotile ou mélange), la durée de l'exposition à l'amiante, et le niveau de confiance initial. La déclinaison de ces critères est présentée dans le Tableau 16. Les rapports du NTP faisant doublon avec McConnell *et al.* (1983a); McConnell *et al.* (1983b), seuls les rapports du NTP ont été conservés dans la constitution des lignes de preuve car ils sont plus détaillés, avec notamment les données individuelles par animal. Au total, **87 lignes de preuves spécifiques à l'évènement de santé « cancer » ont été obtenues d'après les 40 études expérimentales chez l'animal.**

Tableau 16 : Critères de constitution des lignes de preuve des études expérimentales chez l'animal (question clé 3)

Critères	Catégories	Commentaires
Confiance initiale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 ;</li> <li>• 3 ;</li> <li>• 4.</li> </ul>	
Voie d'administration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingestion (alimentation, eau, corps gras) ;</li> <li>• Ingestion périnatale et postnatale ;</li> <li>• Gavage, intragastrique.</li> </ul>	<p>Les études par ingestion tout type confondu (eau de boisson, nourriture, corps gras) ont été regroupées, car, en situation réelle, l'animal se nourrit et s'hydrate conjointement.</p> <p>L'ingestion conjointe périnatale et postnatale est mise à part de l'ingestion classique (postnatale).</p>
Organe d'intérêt	Tractus gastro-intestinal ; Œsophage ; Estomac ; Intestin grêle ; Côlon ; Rectum ; Côlon+rectum ; Foie ; Voies biliaires ; Pancréas ; Péritoine ; Cavité péritonéale ; Ovaire ; Autre site.	Certaines études ne différencient pas les organes. Ainsi, des catégories spécifiques ont été ajoutées : côlon+rectum, cavité péritonéale et tractus gastro-intestinal. La catégorie « autre site » comprend tous les autres organes que ceux individualisés dans les catégories précédentes.
Espèce	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rat, souris, hamster, cochon d'inde ;</li> <li>• Primate.</li> </ul>	Les quatre espèces de rongeurs ont été regroupées du fait de leur proximité phylogénétique relative (mammifères rongeurs).
Type d'amiante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chrysotile ;</li> <li>• Amphiboles (crocidolite, trémolite, anthophyllite, cummingtonite, taconite).</li> </ul>	
Durée de l'exposition	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unique, aiguë ;</li> <li>• Subchronique, chronique.</li> </ul>	Unique : 1 seule administration. Aiguë : jusqu'à 1 semaine. Subchronique : jusqu'à 90 jours. Chronique : ≥ 90 jours

Les études rapportant d'autres effets (hors tumeurs digestives et de l'ovaire) et les études par inhalation rapportant des effets digestifs n'ont pas fait l'objet d'une évaluation du poids des preuves. Les résultats de ces études ont été discutés en mode narratif.

### 3.2.5.2 Cotation du niveau de confiance des corpus d'études

La qualité des corpus dans chacune des lignes de preuve a été évaluée sur la base de 10 facteurs proposés par l'OHAT et adaptés aux besoins du groupe de travail (Figure 9). Ces facteurs représentent des éléments augmentant ou diminuant la confiance que l'on porte aux résultats du corpus de la ligne. Les facteurs diminuant le niveau de confiance correspondent à de sérieuses limitations liées à un risque de biais, une incohérence inexplicée, une invalidité externe, une imprécision ou la détection d'un biais de publication. Les facteurs augmentant le niveau de confiance des corpus sont une large amplitude d'effet, l'identification d'une relation dose-réponse, la présence de facteurs de confusion résiduels confortant les résultats observés, la cohérence entre les modèles (ou espèces ou populations) ou la présence d'autres facteurs non cités précédemment mais jugés pertinents. Ces facteurs généraux, proposés par l'OHAT (NTP OHAT 2019) et utilisés précédemment dans l'expertise « particules » de l'Anses (Anses 2019), ont été adaptés au besoin de la présente expertise pour les différents types de corpus (humain et expérimental).

Confiance <i>initiale</i>	Facteurs diminuant la confiance	+	Facteurs augmentant la confiance	Confiance <i>finale</i> du corpus
(4)	• Risque de biais		• Amplitude de l'effet	(4)
(3)	• Invalidité externe		• Relation dose-réponse	(3)
(2)	• Incohérence inexpliquée		• Facteurs de confusion résiduels	(2)
(1)	• Imprécision		• Cohérence	(1)
	• Biais de publication		• Autres	

Figure 9 : Cotation du niveau de confiance final du corpus d'après le niveau de confiance initial des études et des facteurs augmentant et diminuant ce niveau de confiance

Un facteur considéré « sérieux » ou « très sérieux » amène une augmentation ou une diminution de la confiance ; un facteur considéré « peu sérieux » n'applique aucune augmentation ou diminution de la confiance. Le niveau de confiance final du corpus correspond au niveau de confiance initial (de 1 à 4, cf. paragraphe 3.2.4.2) auquel (i) est soustrait le nombre de facteurs de diminution de la confiance et (ii) est additionné le nombre de facteurs d'augmentation de la confiance (Figure 9). Quatre niveaux bornés sont utilisés pour désigner la confiance finale, de 1 (très faible) à 4 (élevée). Ces niveaux représentent une cotation de la qualité globale du corpus et indiquent, de manière synthétique, la confiance portée dans les résultats.

Les facteurs d'augmentation et de diminution de la confiance de chaque ligne de preuve ont été évalués par un ou deux membres experts du groupe de travail, de manière indépendante, puis discutés par le groupe au complet. Les décisions (de surcote ou de décote du niveau de confiance) étaient actées après atteinte du consensus. Les raisons menant à ces décisions ont été documentées dans les lignes de preuves, dans une colonne dédiée. De manière générale, le niveau de confiance d'un corpus ne peut pas être déclassé ou surclassé deux fois pour une même raison pouvant être considérée applicable à deux facteurs<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Par exemple, dans les études chez l'Homme, une définition peu robuste de l'évènement de santé ne peut pas amener à la décote simultanée des deux facteurs « risques de biais » et « invalidité externe » (cf. paragraphe 3.2.5.2.1).

Pour finir, dans chaque ligne de preuve, une conclusion a finalement été tirée par le groupe de travail quant à la présence (ou non) d'un effet sur la santé détecté dans les résultats fournis par le corpus de la ligne (Figure 10). Dans le cas des lignes présentant plusieurs niveaux de confiance final toutes choses égales par ailleurs (autres critères tels qu'évènement sanitaire, type d'effet, etc.), la décision de présence ou d'absence d'un effet détecté a été prise en se référant à la ligne présentant le niveau de confiance final le plus élevé (Figure 10).

Le groupe de travail a identifié des lignes de conduite généralistes afin d'harmoniser la prise de décision pour l'augmentation ou la diminution du niveau de confiance pour les différents facteurs, ainsi que pour la conclusion de présence (ou non) d'un effet détecté sur la base des résultats des corpus. Ces lignes directrices sont détaillées dans les paragraphes suivants pour les deux types de corpus inclus dans la présente expertise (humain et expérimental).

Le processus d'évaluation des lignes de preuves est synthétisé en Figure 10 (facteurs de décote, facteurs de surcote, et décision sur présence ou absence d'un effet détecté). Il est à noter qu'une colonne « commentaires » a été ajoutée par le groupe de travail afin de permettre une transparence totale sur les décisions prises lors du processus d'évaluation.

Critères utilisés pour la création des corpus et des lignes de preuves				Corpus	Commentaires	Facteurs diminuant le niveau de confiance (↓ ou -1 si décote appliquée // - ou 0 sinon) <i>Une décote est appliquée seulement si le facteur est considéré assez sérieux</i>				Facteurs augmentant le niveau de confiance (↑ ou +1 si surcote appliquée // - ou 0 sinon) <i>Une surcote est appliquée seulement si le facteur est retrouvé dans le corpus</i>				Niveau de confiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté dans les résultats du corpus ?	Niveau d'indication sanitaire
Site de cancer	Effet d'intérêt	(...)	Confiance initiale			Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels			
A	X		2											3	NON	Inadéquat
A	Y		2											2	-	-
A	Y		3		↓					↑				3	OUI	Modéré
B	X		2		↓			↓						1	NON	Inadéquat
(...)																

Le cas des études épidémiologiques est présenté comme exemple. Les facteurs permettant la cotation du niveau de confiance final sont différents pour les études d'expérimentation chez l'animal (cf. paragraphe 3.2.5.2.2).

**Figure 10 : Processus d'évaluation des lignes de preuves dans la présente expertise pour obtenir le niveau de confiance final**

### 3.2.5.2.1 Études épidémiologiques examinant l'ingestion d'amiante (question clé 1) et l'exposition professionnelle à l'amiante (question clé 2)

#### Facteurs de diminution du niveau de confiance

Comme évoqué plus haut, les facteurs diminuant le niveau de confiance correspondent à de sérieuses limitations liées à un risque de biais, une incohérence inexpliquée, une invalidité externe, une imprécision ou un biais de publication.

Une décote pour le facteur « risque de biais » a été appliquée quand la majorité des publications du corpus sur lequel se fonde la décision de présence ou d'absence d'un effet détecté présentent un risque de biais probable ou très probable – approche conservatrice (Tableau 17). La présence d'un tel risque est principalement évaluée sur la base des grilles de cotation des risques de biais des publications, remplies précédemment (cf. paragraphe 3.2.4.1). Le groupe de travail considère que le classement en *Tier 3*, obtenu pour les publications individuelles, représente un risque de biais assez sérieux pour justifier d'une décote. Ainsi, le facteur de décote « risque de biais » est appliqué dans le cas où la majorité des publications du corpus a été classée *Tier 3*. Liberté est laissée à l'évaluateur de la ligne de preuve quand le principe de majorité est peu ou difficilement interprétable ( $\leq 3$  publications

ou 50% en *Tier 3*) – la colonne « commentaires » a été documentée en conséquence. Une limite déjà identifiée et pénalisée lors du calcul de la confiance initiale (cf. paragraphe 3.2.4.2) ne doit pas faire l'objet d'une nouvelle pénalisation ici car l'évaluation des lignes de preuves ne fait pas référence au type des études individuelles mais au corpus dans son ensemble.

**Tableau 17 : Recommandations pour l'évaluation du facteur « risque de biais » (NTP OHAT 2019)**

Facteur « Risque de biais »	Définition	Conseils	Application par le groupe de travail
Peu probable	Il existe un biais peu susceptible de modifier les résultats.	La plupart des données sont issues de publications classées Tier 1.	La majorité des données est issue de publications classées Tier 1 ou Tier 2.
Sérieux	Il existe un biais qui peut faire douter des résultats.	La plupart des données sont issues de publications classées Tier 1 ou Tier 2.	La majorité des données est issue de publications classées Tier 3.
Très sérieux	Il existe un biais qui fragilise sérieusement la confiance dans les résultats.	La proportion des données issues de publications classées Tier 3 est suffisante pour nuire à l'interprétation des résultats.	

Une décote pour le facteur « incohérence inexplicée » a été appliquée lorsqu'une grande variabilité ou hétérogénéité était observée entre les résultats des publications composant un corpus d'études (Tableau 18). Aucune diminution ne s'applique quand les « incohérences » observées sont imputables à des différences dans le type des études, la durée de l'exposition, ou la définition de l'indicateur de santé. Les autres facteurs explicatifs incluent : les caractéristiques des populations d'études, l'évaluation ou la mesure de l'exposition, les niveaux d'exposition, la définition de l'évènement sanitaire, la méthode statistique utilisée et la présence de risque de biais. En effet, les biais présents dans les publications individuelles peuvent influencer la présence d'incohérences entre les résultats. Si une incohérence peut être expliquée par un ou des risques de biais, alors la décote s'effectue pour le facteur « risque de biais » et non pas pour « incohérence inexplicée ». De manière générale, une même raison ne peut pas mener à deux décotes (ou surcotes) selon deux critères différents. Enfin, dans la présente expertise, le facteur « incohérence inexplicée » ne décrit pas la variabilité des résultats au sein d'une même publication (par exemple, par type d'analyse statistique ou niveau d'ajustement). La puissance statistique n'est également pas pris en compte à ce niveau de l'évaluation, mais l'est plus loin dans le facteur de décote liée à l'imprécision.

L'utilisation de tests statistiques formels a été recommandée par l'OHAT pour évaluer l'incohérence entre les résultats (Tableau 18). Le groupe de travail considère cependant difficile d'utiliser ces méthodes quantitatives dans les corpus de la présente expertise en raison de la forte présence de risque de biais (beaucoup de publications en *Tier 3*), l'hétérogénéité des données disponibles (populations, type de contamination, type d'amiante, etc.) et du manque de données dans certaines publications (par exemple, absence d'information sur l'intervalle de confiance ou sur le nombre de cas de cancer).

Tableau 18 : Recommandations pour l'évaluation du facteur « incohérence inexplicée » (NTP OHAT 2019)

Facteur « incohérence inexplicée »	Définition
Peu sérieux	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Les résultats ponctuels sont similaires ;</li> <li>○ Les intervalles de confiance se chevauchent ;</li> <li>○ L'hétérogénéité statistique est non significative (petit <math>p \geq 0,1</math>) ;</li> <li>○ L'indication d'hétérogénéité (<math>I^2</math>) est inférieure à 50%.</li> </ul>
Sérieux	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Les résultats ponctuels varient ;</li> <li>○ Les intervalles de confiance présentent un chevauchement minimal ;</li> <li>○ L'hétérogénéité statistique présente une faible valeur de petit <math>p (\leq 0,1)</math> ;</li> <li>○ L'indication d'hétérogénéité (<math>I^2</math>) est comprise entre 50% et 75%.</li> </ul>
Très sérieux	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Les résultats ponctuels varient largement ;</li> <li>○ Les intervalles de confiance ne se chevauchent pas ou présentent un chevauchement minimal ;</li> <li>○ L'hétérogénéité statistique présente une faible valeur de petit <math>p (\leq 0,1)</math> ;</li> <li>○ L'indication d'hétérogénéité (<math>I^2</math>) est supérieur à 75%.</li> </ul>

$I^2$  est une indication de la proportion de la variabilité (entre les études incluses dans une méta-analyse) attribuée à l'hétérogénéité et non au hasard.  $I^2$  varie de 0% (hétérogénéité nulle) à 100% (forte hétérogénéité).

Une décote pour le facteur « invalidité externe » a été appliquée quand la majorité des publications du corpus sur lequel se fonde la décision de présence ou d'absence d'un effet détecté présentait un risque (sérieux ou très sérieux) d'invalidité externe, de manque d'applicabilité ou de manque de généralisabilité. Ce risque reflète le manque de pertinence du corpus pour répondre à l'objectif de l'évaluation défini en termes de PECOTS (cf. paragraphe 3.2.2.4). Il peut être lié à la population d'étude, l'évènement sanitaire considéré, l'indicateur d'exposition utilisé, ou la fenêtre d'exposition prise en compte dans l'analyse. Là encore, la règle de la majorité a été appliquée pour indiquer la présence d'une invalidité externe ou d'un manque d'applicabilité au sein d'un corpus d'études.

Le groupe de travail a identifié plusieurs cas menant à un risque d'invalidité externe considéré sérieux (pouvant amener à une décote) ainsi que d'autres cas considérés non sérieux (ne menant pas à une décote) :

- Les analyses considérant une combinaison de sites de cancer (par exemple, péritoine combiné à rétropéritoine ou foie combiné à pancréas) ou considérant des sites peu spécifiques (par exemple, sites digestifs non spécifiés ou sites digestifs mal définis) peuvent amener à une décote de ce facteur. Les raisons de cette décote ont été documentées dans la colonne « commentaires ».
- Pour les corpus examinant l'ingestion d'amiante *via* l'eau, l'origine de contamination de l'eau de consommation par l'amiante (tuyaux amiante-ciment vs. contamination des sources d'origine minière) a été citée par le groupe de travail comme un argument pouvant diminuer la confiance portée dans le corpus et les résultats. Cependant, après discussion, le groupe de travail ne considère pas ce point comme ne répondant pas aux PECOTS initialement définis. Malgré les particularités de la contamination d'origine minière (localisations spécifiques, niveaux d'exposition supposés élevés et types de fibres d'amiante), la voie d'exposition d'intérêt est bien l'ingestion et les populations d'études sont généralement représentatives de la population cible (population générale) de la présente expertise.
- La fenêtre ou durée d'exposition est souvent non disponible dans les études épidémiologiques s'intéressant à l'ingestion d'amiante *via* la consommation d'eau, les informations publiées ne permettant pas d'estimer le début et la fin de l'exposition. Le



temps de latence minimum après le début de l'exposition, nécessaire à l'observation de la survenue d'un cancer, est également souvent inconnu. Il est ainsi difficile de statuer sur la pertinence de la fenêtre de temps considérée dans ces corpus. En raison de ce manque d'information, le groupe de travail ne considère pas ce point comme assez « sérieux » pour amener une décote du facteur « invalidité externe ». Il est néanmoins admis que le mésothéliome péritonéal présente un temps de latence long (>30 ans), ce qui justifierait une décote dans les lignes de preuves concernant le péritoine. Enfin, il est à noter qu'une étude peut souffrir d'un risque d'invalidité externe sans pour autant présenter un risque de biais.

- De manière générale, les populations incluses dans les études d'expositions professionnelles ne sont pas représentatives de la population générale, population d'intérêt de la présente expertise. De plus, les mécanismes d'exposition des organes digestifs sont potentiellement différents pour les expositions professionnelles<sup>10</sup> et pour l'ingestion d'eau contaminée. Cependant, après discussion, le groupe de travail considère qu'une décote pour le facteur « manque d'applicabilité » n'a pas à être appliquée en raison de l'objectif bien défini de la question clé 2, relatif au lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante (i.e. une ingestion potentielle) et les cancers digestifs.

Une décote pour le facteur « imprécision » a été appliquée quand le niveau d'incertitude (statistique) autour des résultats observés est considéré « sérieux ». Cette observation concerne l'ensemble du corpus sur lequel se fonde la décision d'un effet ou non sur la santé. La significativité statistique, l'intervalle de confiance et la puissance statistique (taille de la population et nombre de cas) disponibles dans l'analyse sont les critères de choix pour évaluer l'imprécision. Selon l'OHAT, ce critère peut être évalué de manière quantitative lorsque le ratio de la borne supérieure sur la borne inférieure de l'intervalle de confiance est >10 (dans le cas des rapports de cotes ou risques relatifs) ou lorsque la différence entre la borne supérieure et la borne inférieure de l'intervalle de confiance est >100 (dans le cas d'une mesure absolue) (Tableau 19). Une approche calculatoire de la taille optimale de l'échantillon n'a pas été appliquée dans le cadre de la présente expertise. L'OHAT reconnaît qu'il est parfois difficile de distinguer l'imprécision de l'incohérence inexpliquée ; en cas de doute, un seul déclassement s'applique et est considéré suffisant. Une double décote (des deux facteurs) est considérée comme pertinente seulement si les risques qui leur sont associés sont tous deux considérés très sérieux ; l'appréciation a été laissée aux évaluateurs des lignes de preuves au cas par cas.

Le groupe de travail a spécifiquement discuté le cas des publications anciennes ne montrant ni intervalles de confiance, ni seuil de significativité (p). La précision n'y est alors pas évaluable ce qui peut diminuer la confiance que l'on accorde aux résultats. Il a été décidé d'appliquer une décote pour le facteur « imprécision » dans le cas où la majorité des publications du corpus ne donnait aucune indication sur la précision (i.e. ni intervalles de confiance, ni p, ni nombre de cas de cancer) rendant difficile la prise de décision de présence ou d'absence d'un effet détecté sur la santé sur la base du corpus. Le cas particulier de résultats devenant imprécis au sein d'une même publication lors d'analyses en sous-groupes ou de sensibilité n'a pas été considéré assez sérieux par le groupe de travail pour mener à une décote. De plus, le manque d'informations évoqué précédemment rendait cette évaluation difficile.

---

<sup>10</sup> Ingestion directe par aérophagie, ingestion indirecte après remontée mucociliaire ou translocation des fibres du poumon vers le reste du corps – sans information sur les parts relatives de ces différents mécanismes dans la survenue des cancers digestifs après exposition professionnelle à l'amiante.

Tableau 19 : Recommandations pour l'évaluation du critère « imprécision » (NTP OHAT 2019)

Facteur « imprécision »	Définition
Pas sérieux	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pas ou peu d'indication de déviation standard large (par rapport à la moyenne) dans les résultats ;</li> <li>○ Pour les rapports (odds ratio, risque relatif, etc.), le rapport des bornes de l'intervalle de confiance à 95% est &lt;10 dans la majorité des résultats ;</li> <li>○ Pour les mesures absolues (moyenne, proportion, etc.), le rapport des bornes de l'intervalle de confiance à 95% est &lt;100 dans la majorité des résultats.</li> </ul>
Sérieux	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Les résultats ne répondent pas clairement aux cas « pas sérieux » ou « très sérieux »</li> </ul>
Très sérieux	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Indication de déviation standard large (par rapport à la moyenne) dans les résultats ;</li> <li>○ Pour les rapports (odds ratio, risque relatif, etc.), le rapport des bornes de l'intervalle de confiance à 95% est ≥10 dans la majorité des résultats ;</li> <li>○ Pour les mesures absolues (moyenne, proportion, etc.), le rapport des bornes de l'intervalle de confiance à 95% est ≥100 dans la majorité des résultats.</li> </ul>

Dans le cas des corpus disposant des informations quantitatives nécessaires, les outils d'évaluation proposés par l'OHAT semblent pertinents et réalisables et ont donc été appliqués par le groupe de travail (Tableau 19). La décote pour « imprécision » a été appliquée uniquement si ces indicateurs quantitatifs pouvaient être dérivés de manière homogène pour la majorité des publications composant un corpus. Un ou deux résultats (jugés principaux par l'évaluateur) ont été considérés par publication afin d'éviter la multiplication des indicateurs. L'ensemble des éléments quantitatifs justifiant la décote (ou non) a été documenté dans la colonne « commentaires ».

La présence d'un risque de « biais de publication » pour le corpus d'études est le cinquième et dernier facteur de diminution potentielle du niveau de confiance. Il est en effet admis que les analyses montrant des résultats significatifs ont plus de chance d'être publiées que celles présentant des résultats nuls ou non significatifs. Un tel risque doit être suspecté « sérieux » pour amener à une décote du niveau de confiance. Pour évaluer ce phénomène, l'OHAT recommande d'examiner les années de publications des études (selon les résultats rapportés et les tailles d'échantillons), d'évaluer les sources de financement, d'identifier les revues de la littérature et les méta-analyses et d'examiner la littérature grise (résumés soumis à des conférences ou articles courts). Un tel exercice n'a pas été entrepris dans la présente expertise en raison de la sélection des publications sur une période de temps tronquée et d'une sélection spécifique des publications dans les lignes de preuves pour la question clé 2 (cf. paragraphe 3.2.2.4.2).

Le groupe de travail a jugé que le risque de biais de publication pouvait être considéré peu sérieux dans le cadre des lignes de preuves rassemblant les corpus d'études épidémiologiques car la majorité des publications examine souvent plusieurs sites de cancer digestifs, sans *a priori*. Le groupe de travail souligne cependant que certains sites sont très peu examinés dans la littérature ou que les résultats associés y sont peu présentés. Bien que cela puisse s'expliquer (par un nombre insuffisant de cas ou une difficulté diagnostique), ces raisons ne sont pas toujours explicitées dans les publications ; l'évaluation d'un biais de publication est donc difficile même s'il est très probable qu'il existe. Les sites digestifs les plus concernés seraient l'intestin grêle, le pancréas et les voies biliaires.



### Facteurs d'augmentation du niveau de confiance

Les facteurs augmentant le niveau de confiance des corpus sont une large amplitude d'effet, l'identification d'une relation dose-réponse, la présence de facteurs de confusion résiduels confortant les résultats observés, la cohérence entre les modèles (ou espèces ou populations) ou la présence d'autres facteurs non cités précédemment mais jugés pertinents.

Une surcote pour le facteur « amplitude d'effet » a été appliquée si l'amplitude de l'effet sur la santé est considérée large et que d'éventuels biais ne peuvent pas l'expliquer. Les recommandations du groupe de travail GRADE stipulent qu'un risque relatif  $\geq 2$  ou  $\leq 0,5$  a peu de chance d'être expliqué par un biais (non différentiel) seul. Ce critère semble cependant trop strict pour être appliqué à des études humaines observationnelles qui, souvent, rapportent des risques très faibles et considèrent divers niveaux d'exposition. Bien qu'il semble arbitraire de baser une éventuelle surcote sur un seuil fixe unique, le groupe de travail a jugé qu'un risque  $\geq 1,5$  peut être considéré élevé pour une exposition environnementale (ingestion d'amiante dans l'eau de consommation) et qu'un risque  $\geq 2$  peut être considéré élevé pour une exposition professionnelle. La qualité, la pertinence et l'adéquation des analyses statistiques ont également été prises en compte dans la décision finale de surcote du facteur « amplitude de l'effet » ; la colonne « commentaires » a été documentée en conséquence. Tous les résultats du corpus ont été considérés dans l'évaluation de ce facteur, même ceux n'atteignant pas la significativité statistique ou ceux issus de publications classées *Tier 3*. Ainsi, sur une même ligne de preuve, une surcote pour « amplitude d'effet » peut s'accompagner d'une décote pour « risque de biais » (car *Tier 3*) ou pour « imprécision » (car intervalle de confiance de 0,5 à 8,0).

Une surcote pour le facteur « relation dose-réponse » a été appliquée si un schéma de relation dose-réponse ou exposition-risque a été mis en évidence au sein du corpus d'études. Selon l'OHAT, ces schémas peuvent être observés au sein des publications (catégorisation de l'exposition avec une indication de tendance ou utilisation de modèles statistiques) tout comme entre les publications (incluant des niveaux d'exposition différents). Ce dernier cas n'a cependant pas été considéré dans la présente expertise en raison de l'absence, souvent fréquente, de mesure ou d'estimation quantitative de l'exposition, de la taille importante des corpus dans certaines lignes et de l'hétérogénéité des designs (populations, analyses statistiques, et caractérisation de l'exposition) – rendant difficiles l'extraction, l'harmonisation et la comparaison des données quantitatives. Le groupe de travail a donc surcoté la confiance pour le critère « relation dose-réponse » si une relation claire, facilement interprétable, avait été mise en évidence dans les publications détectant un effet de l'amiante sur la santé (soit par ingestion, soit après exposition professionnelle), un test statistique de tendance n'étant pas obligatoire à cause de l'ancienneté de certaines publications. Si le nombre de publications mettant en évidence une relation dose-réponse ou exposition-risque est trop faible pour pouvoir conclure, alors la qualité, la pertinence, et l'adéquation des analyses statistiques appliquées ont été prises en compte dans la décision finale de surcote. La colonne « commentaires » a toujours été documentée pour témoigner des raisons d'une telle surcote.

Une surcote pour le facteur « facteurs de confusion résiduels » a été appliquée si un ensemble de déterminants, non considérés dans les analyses, étaient susceptibles de renforcer les résultats observés s'ils y avaient été considérés – en raison de la nature non différentielle du biais qui leur est associé. Si une analyse rapporte une association ou un effet malgré la présence d'un biais résiduel, alors la confiance portée dans le résultat est augmentée. Cependant, la nature exacte d'un biais (différentiel, non différentiel, ou un peu des deux) est généralement inconnue et difficilement appréciable ; cela pourrait donc altérer les résultats observés dans les deux sens, c'est-à-dire les tirant vers le nul ou l'inverse. Ainsi, la surcote pour « facteurs de confusion résiduels » n'a été appliquée que dans le cas d'une hypothèse forte sur la direction du biais : vers le nul (renforçant un effet détecté sur la santé) ou le contraire (renforçant une absence d'effet détecté sur la santé). En plus de cette difficulté

intrinsèque, le groupe de travail a également évoqué l'existence potentielle de facteurs de confusion différents pour certains sites de cancers, notamment les ovaires (vs. les autres sites digestifs considérés dans l'expertise). En effet, les facteurs de risque et leur part dans l'apparition des cancers peuvent être différents.

Plus spécifiquement, pour les lignes de preuves examinant l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation, la présence ou l'absence de facteurs de confusion résiduels était difficile à évaluer en raison du design écologique de la majorité du corpus (données agrégées à échelle populationnelle sans aucune donnée individuelle). Le groupe de travail a cependant identifié certains cas pour lesquels une surcote pour « facteurs de confusion résiduels » serait envisageable :

- Si la population d'étude ne présente aucun des principaux facteurs de risque des cancers digestifs (faible consommation d'alcool, de tabac, et de viande rouge) et qu'un effet de l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation y est tout de même observé, alors il serait possible que la prise en compte d'autres facteurs renforce cet effet – amenant une surcote du niveau de confiance.
- Si une analyse statistique robuste (ajustement sur les principaux facteurs de confusion des cancers digestifs) détecte un effet sur la santé malgré une mauvaise estimation de l'exposition, alors il serait possible qu'une meilleure estimation de l'exposition renforce cet effet – amenant une surcote du niveau de confiance.

Pour les lignes de preuves examinant l'exposition professionnelle à l'amiante, la présence potentielle d'un biais du travailleur sain est envisageable dans l'ensemble des publications et des corpus – biais qui mène à une sous-estimation des associations réelles. Il s'agit d'ailleurs d'un exemple décrit dans les recommandations OHAT. Le groupe de travail a proposé la surcote pour « facteurs de confusion résiduels » si les populations de référence utilisées dans les analyses de la majorité des publications (notamment pour le calcul de ratios standardisés) ne sont pas des populations de travailleurs – comparant ainsi une population de travailleurs avec une population de « non travailleurs ». L'utilisation de la population générale comme référence dans les analyses ne provoquait pas de surcote, car elle est considérée mixte, incluant majoritairement des travailleurs. En cas d'application d'une telle surcote, la colonne « commentaires » a été documentée.

Une surcote pour le facteur « cohérence » a été appliquée en cas de cohérence entre les résultats issus de publications utilisant différents modèles (populations, niveaux d'exposition, designs d'études). Une telle cohérence peut concerner la détection d'un effet sur la santé tout comme l'absence d'effet. La surcote ne pouvait pas avoir lieu si le corpus n'inclut qu'un nombre limité de publications ( $\leq 3$  selon le groupe de travail). Dans le cas des lignes de preuves incluant plusieurs niveaux de confiance initiaux, le facteur « cohérence » n'a été augmenté qu'une seule fois, sur la ligne avec le niveau de confiance le plus élevé, comme le recommande l'OHAT. Aucun critère rigoureux n'a pu être identifié par le groupe de travail pour ce facteur. La surcote a donc été laissée à l'appréciation des évaluateurs, au cas par cas. La décision finale n'était atteinte qu'après discussion avec le groupe complet et était documentée dans la colonne « commentaires ».

D'autres facteurs jugés importants et déterminés au cas par cas constituent le cinquième facteur d'augmentation potentielle du niveau de confiance. Selon l'OHAT, un exemple possible inclut la spécificité de l'association rapportée pour des événements sanitaires rares ou sans causes multiples, la particularité de cette association augmentant la confiance que l'on porte aux résultats du corpus. Dans les lignes de preuves incluant des corpus d'études épidémiologiques, le groupe de travail n'a identifié aucune situation pouvant mener à une surcote du facteur « autres ».

### 3.2.5.2.2 Études chez l'animal (question clé 3)

#### Facteurs de diminution du risque de confiance

La décision d'une décote du facteur « risque de biais » s'est largement basée sur la grille de cotation des risques de biais, remplie à l'étape précédente (cf. paragraphe 3.2.4.1). Si plus d'un tiers des publications du corpus d'études de la ligne de preuves a été défini Tier 3 (a ou b) et que la question sur la caractérisation de l'exposition a été considérée à risque de biais (probablement ou définitivement fort) alors une décote a été effectuée pour ce facteur. La décote pour le facteur « incohérence inexplicée » n'a pas eu lieu si les différences entre les résultats des publications du corpus étaient supposées dues au type de fibres considérées, à la dose administrée, ou à la méthode statistique. Une décote pour le facteur « imprécision » a été appliquée si les méthodes statistiques n'étaient pas précisées ou étaient considérées inappropriées dans au moins deux tiers des publications du corpus. Une décote pour le facteur « invalidité externe » a été appliquée lorsque la généralisation des résultats obtenus par le corpus est limitée ou impossible. Les cas pouvant mener à une décote identifiés par le groupe de travail incluent la spécificité de l'espèce, le caractère indirect ou peu prédictif (infra clinique) de l'évènement de santé examiné, ou la durée de suivi trop courte pour un évènement sanitaire à longue période de latence, tel qu'un effet cancer. La décote pour le facteur « risque de biais de publications » a été basée sur les sources de financement déclarées par les auteurs des publications. Une décote a été appliquée en présence de fort conflit d'intérêt dans au moins deux tiers du corpus (au moins un auteur par publication, financement de la recherche ou consultation rémunérée par un ou des industriels de l'amiante). Enfin, une décote pour un facteur supplémentaire (« autres ») a été appliquée par le groupe de travail si le nombre d'animaux était inférieur à 50 dans une majorité de publications du corpus – seulement dans le cas où aucun effet n'a été observé sur la santé.

#### Facteurs d'augmentation du niveau de confiance

Une surcote pour le facteur « amplitude d'effet » a été appliquée quand plus de la moitié des études du corpus montraient une grande magnitude d'effet sur la santé. Aucun critère rigoureux n'ayant été identifié par le groupe de travail pour ce facteur, la surcote a donc été laissée à l'appréciation des évaluateurs. Une surcote pour le facteur « relation dose-réponse » a été appliquée quand une relation dose-réponse était recherchée, que celle-ci ait été démontrée ou non. Selon les experts du groupe de travail, cette surcote ne concernerait que quelques publications. Le facteur « facteurs de confusion résiduels » n'a pas été considéré dans le corpus d'études expérimentales, car il s'applique principalement aux études humaines observationnelles. Une surcote pour le facteur « cohérence » a été appliquée lorsque des résultats similaires étaient observés pour différentes espèces animales ou pour différents modes d'administration. Enfin, une surcote pour le facteur « autres » a été considérée lorsque la majorité des études du corpus justifiait la dose choisie.

### 3.2.5.3 Détection (ou non) d'un effet sur la santé

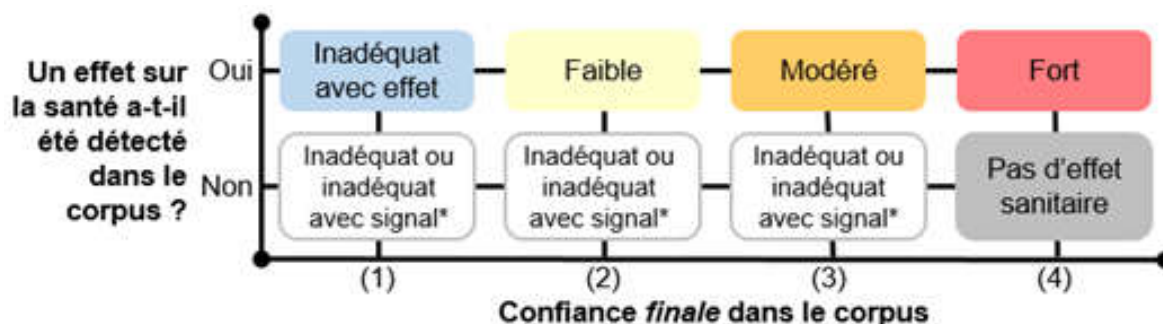
Pour chaque ligne de preuves, une décision de présence ou d'absence d'effet sur la santé a finalement été prise sur la base des résultats fournis pour le corpus. Cette décision correspond donc à la présence ou non d'un effet d'une exposition d'intérêt sur un évènement sanitaire déterminé, tous deux définis par les critères de création des lignes de preuves (cf. paragraphe 3.2.5.1). Cette détection prend en compte l'ensemble des résultats du corpus, quels que soient les niveaux de confiance initiaux. Dans le cas des lignes incluant plusieurs niveaux de confiance finaux, la décision est prise sur la ligne montrant le niveau de confiance final le plus élevé.

Dans la présente expertise, cette décision s'est largement basée sur la règle du plus grand nombre (i.e. une majorité de publications du corpus montrant un effet sur la santé amenait à

conclure à la présence d'un effet détecté, et *vice versa*). Cependant, la qualité des publications du corpus a également pu être prise en compte dans cette décision, notamment les risques de biais éventuels ; ce processus a été documenté dans les lignes de preuves (dans la colonne « commentaires » dédiée).

### 3.2.6 Traduction en niveau de preuve

La conclusion de chaque ligne de preuve, appelée « niveau de preuve », combine le niveau de confiance final du corpus et la détection d'un effet sur la santé dans ce corpus (Figure 11). Dans le cas des lignes incluant plusieurs niveaux de confiance finaux, le niveau de confiance final le plus élevé est utilisé. Il existe 5 niveaux de preuves : fort, modéré, faible, inadéquat, et pas d'effet sanitaire.



\*Au sein du niveau de preuve « inadéquat », la notion de « signal » a été introduite secondairement par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui allaient dans le sens d'un effet sur la santé, mais sans pouvoir conclure fermement, en raison du nombre limité d'études et/ou de leurs limites méthodologiques.

Figure 11 : Définition du niveau de preuve d'effet sur un événement sanitaire à partir de la combinaison du niveau de confiance final du corpus et de la décision de détection d'un effet sur la santé

Le niveau de preuve caractérise la plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement de santé pour chaque ligne de preuves :

- Niveau de preuve « **fort** » : il y a une confiance forte dans les preuves apportées par le corpus pour soutenir l'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire.
- Niveau de preuve « **modéré** » : il y a une confiance modérée dans les preuves apportées par le corpus pour soutenir l'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire.
- Niveau de preuve « **faible** » : il y a une confiance faible dans les preuves apportées par le corpus pour soutenir l'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire.
- Niveau de preuve « **inadéquat** » : la confiance dans les preuves apportées par le corpus est insuffisante pour se prononcer sur l'association ou l'absence d'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire.
- Niveau de preuve « **pas d'effet sanitaire** » : il y a une confiance forte dans les preuves apportées par le corpus pour soutenir l'absence d'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire.

Les trois premiers niveaux de preuves (fort, modéré et faible) caractérisent directement le degré de plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire.

Le niveau de preuve « inadéquat » est employé quand la confiance dans le corpus est trop faible pour se prononcer sur la plausibilité de l'association (« inadéquat avec effet », en bleu dans la Figure 11) ou pour soutenir l'absence d'association (« inadéquat », en blanc dans la Figure 11). Au sein du niveau de preuve « inadéquat », la notion de « signal » a été introduite secondairement par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui vont dans le sens d'un effet sur la santé, mais sans pouvoir

conclure fermement, en raison du nombre limité d'études et/ou de leurs limites méthodologiques (« inadéquat avec signal », en blanc dans la Figure 11). Le niveau de preuve « inadéquat avec signal » suggère ainsi la possibilité d'une association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire.

Le niveau d'absence d'effet sanitaire n'est atteint que lorsque la confiance dans le corpus est maximale et qu'aucun effet de l'exposition sur l'évènement sanitaire n'a été détecté dans ce dernier.

### 3.2.7 Synthèse et conclusions sur le poids des preuves des effets sanitaires de l'ingestion d'amiante

Les conclusions consistent en la synthèse et la mise en perspective des résultats des 3 questions clés :

- La mise en perspective des résultats de la question clé 1 et de la question clé 3 doit permettre de conclure directement sur le poids des preuves du danger lié à l'ingestion d'amiante. Les études épidémiologiques et les études d'expérimentation animale ont été considérées séparément mais de manière similaire, afin de faciliter la comparaison de leurs conclusions.
- Les résultats de la question clé 2 doivent être mis en perspective avec les données de toxicocinétique issues de la question clé 4 pour discuter de leur extrapolation possible à des expositions par ingestion.

Pour faciliter la rédaction des conclusions des questions clés 1, 2 et 3, une trame de rédaction reflétant le processus d'évaluation des lignes de preuve a été établie après une phase pilote où les membres du groupe de travail ont proposé différentes options.

**Pour les questions clés 1 et 2**, la rédaction des conclusions a été réalisée par un membre du groupe de travail (expert ou coordinateur) en suivant une trame prédéfinie. Un relecteur, également membre du groupe de travail, a été désigné. Toute divergence sur la formulation a donné lieu à des échanges et discussions pour aboutir à une formulation partagée. Pour chacune des deux questions clés, les conclusions portent sur les niveaux de preuves de l'effet de l'exposition à l'amiante pour chaque site de cancer d'intérêt.

**Pour la question clé 3**, la rédaction des conclusions a été réalisée en binôme parmi les membres du groupe de travail (expert et/ou coordinateur) en suivant la trame définie et en s'appuyant sur des documents de travail synthétisant les résultats de l'évaluation. Les conclusions ont été soumises à la relecture des membres du groupe de travail et toute divergence sur la formulation a été résolue par des discussions. La trame de rédaction implique le regroupement de certaines lignes de preuve pour un site donné, afin de permettre la mise en parallèle des conclusions avec celles de la question clé 1. Ainsi, les conclusions de cette question clé portent sur les niveaux de preuves de l'effet de l'exposition à l'amiante pour chaque site de cancer d'intérêt. Les effets non cancérogènes et les effets digestifs observés dans des études par inhalation ont été traités de façon narrative et, dans le cas de l'inhalation, mis au regard des résultats de la question clé 2.

## 3.3 Choix de la méthode d'expertise pour la question clé 4

La méthode d'expertise pour la question clé 4 diffère de celle des trois premières questions clés. En effet, l'objectif de cette question n'est pas d'évaluer une relation de cause à effet nécessitant la mise en place d'une démarche d'évaluation du poids des preuves, mais de discuter des données disponibles sur les voies de transfert de l'amiante vers les organes digestifs et les mécanismes d'action.



Les données exploitées pour répondre à cette question clé sont issues :

- De rapports institutionnels ;
- De publications identifiées au préalable par le groupe de travail et l'Anses et de publications supplémentaires identifiées avec les mêmes critères de recherches que pour les autres questions clés (cf. paragraphe 3.2.2). Toutes les études pour lesquelles le texte intégral était disponible ont été considérées ;
- D'évaluations mathématiques à l'aide de modèles estimant la distribution de l'amiante suite à une exposition par inhalation. Ces évaluations doivent permettre d'estimer la part d'amiante inhalée susceptible d'atteindre les organes digestifs, afin de mettre en perspective les résultats de la question clé 2 ;
- D'une audition d'expert, visant à obtenir des informations sur les voies de transfert de l'amiante vers les organes digestifs. La liste des questions abordées lors de cette audition est présentée en Annexe 7.

### 3.4 Conclusions, synthèse

Le Tableau 20 présente de façon synthétique, pour chaque question clé, la méthode d'expertise retenue par le groupe de travail.

Tableau 20 : Synthèse des méthodes d'expertise mises en œuvre pour répondre aux 4 questions clés

QC	Intitulé de la question clé	Méthode	Sites de cancers et pathologies considérés
1	Quel est le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion, notamment d'eau, et les cancers digestifs, de l'ovaire et les MICI, en se basant sur des études humaines ?	Revue systématique de la littérature, évaluation du poids des preuves adaptée de la méthode OHAT	Sites cancers : œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas, ovaires. Pathologies : MICI.
2	Quel est le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs et les MICI ?	Revue systématique de la littérature, évaluation du poids des preuves adaptée de la méthode OHAT	Sites cancers : œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas. Pathologies : MICI.
3	Quel est le lien entre exposition à l'amiante par ingestion et le développement de tumeurs digestives, de tumeurs de l'ovaire et les MICI en se basant sur des études chez l'animal ?	Revue systématique de la littérature, évaluation du poids des preuves adaptée de la méthode OHAT	Sites cancers : œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas, péritoine, ovaires.
		Revue systématique de la littérature, pas d'évaluation du poids des preuves (narratif).	Pathologies : MICI, autres effets par ingestion, effets digestifs par inhalation.
4	Les données cinétiques et mécanistiques du devenir des fibres dans l'organisme et de leur migration vers les organes digestifs (incluant la part inhalée ingérée secondairement, la translocation et les mécanismes de cancérogénèse) supportent-elles les liens éventuels observés dans les QC1 et QC2 ?	Revue de la littérature, auditions d'experts, modélisation.	Non concerné.

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; QC : question clé ; OHAT : Office of Health Assessment and Translation.

## 4 Mécanismes d'action et toxicocinétique

### 4.1 Mécanismes d'action de l'amiante

#### 4.1.1 Généralités sur les mécanismes d'action de l'amiante

Les mécanismes de toxicité de l'amiante sont complexes. Ils résultent d'interactions entre les fibres et le milieu biologique dans le contexte d'un organe au sein duquel coexistent différentes entités, cellules, vaisseaux et stroma. La présence de fibres d'amiante altère l'homéostasie et induit des réactions de défense et des lésions dont les conséquences pathologiques sont le développement de fibrose et de cancer (ATSDR 2001; CIRC 2012). Jusqu'ici, les connaissances sur les mécanismes d'action des fibres étaient très majoritairement fondées sur des recherches portant sur les affections résultant d'une exposition par inhalation. Des données précises sur les mécanismes susceptibles d'agir au niveau d'autres organes que le poumon ou la plèvre ou par d'autres voies d'exposition comme la voie orale sont manquantes. En conséquence, les effets de l'amiante sont essentiellement connus au niveau respiratoire thoracique (poumon et plèvre), même s'il est acquis que des cancers liés à ce minéral surviennent également dans d'autres organes. Les premières études ont été réalisées *in vitro*, afin d'étudier les mécanismes au niveau cellulaire et ont concerné une variété de types cellulaires. Puis des expositions *in vivo* chez le rongeur ont été effectuées par voie intracavitaire, afin d'étudier les effets sur les cellules mésothéliales.

Le mécanisme global de toxicité de l'amiante intègre en premier lieu le dépôt et la translocation des fibres dans l'organisme. Dans le poumon, le dépôt des particules dépend de leur diamètre aérodynamique<sup>11</sup> qui est lié aux paramètres dimensionnels des particules (Asgharian *et al.* 2018; Oberdörster 1993; Sturm 2009). Les mécanismes de clairance, mucociliaire et *via* les macrophages, éliminent une partie des fibres inhalées. La dynamique du transport des particules non fibreuses fait que les plus petites (schématiquement, d'un diamètre aérodynamique inférieur à 5 µm atteignent les parties bronchiolaires et alvéolaires du poumon, les autres restant dans les voies aériennes supérieures. Les fibres ont un comportement spécifique : en raison de leur forme et de leur faible diamètre, de l'ordre du micromètre, des fibres de longueur largement supérieure à 5 micromètres peuvent tout de même atteindre la région alvéolaire du poumon<sup>12</sup>.

Les particules inhalées, fibreuses comme non fibreuses, sont transportées vers les autres organes par l'intermédiaire de macrophages par les voies lymphatique et sanguine (Coin, Roggli et Brody 1992; DeStefano, Martin et Wallace 2017). Du fait de la translocation, ces particules peuvent se trouver au contact de nombreux types cellulaires : les cellules épithéliales trachéales et bronchiques, les cellules de l'épithélium alvéolaire (*e.g.* pneumocytes de type I et II), vasculaire (cellules endothéliales) et du mésothélium (cellules mésothéliales), ainsi que des fibroblastes du stroma et des cellules immunitaires.

D'après les études *in vivo* essentiellement réalisées chez le rat, le dépôt de fibres dans l'appareil respiratoire provoque des réponses cellulaires qui constituent des mécanismes de défense de la cellule pour maintenir son homéostasie et/ou l'intégrité de son environnement.

<sup>11</sup> Une particule, quelle que soit sa forme peut être caractérisée par son diamètre aérodynamique. Il s'agit du diamètre d'une sphère ayant la même vitesse terminale de chute que la particule considérée et une masse spécifique égale à 1g/cm<sup>3</sup>.

<sup>12</sup> Le diamètre aérodynamique d'une fibre équivaut approximativement à 3 fois son diamètre physique, ce qui explique que des fibres de 1 µm de diamètre mais aussi de plusieurs dizaines de micromètres de longueur sont capables d'atteindre la région alvéolaire du poumon.



Ces interactions induisent une réaction inflammatoire médiée en partie par une activation de l'inflammasome des macrophages et associée à la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'IL-1- $\beta$  et l'IL-18 (Jaurand, Meiller et Jean 2021; Jean et Jaurand 2015; Sayan et Mossman 2016; Yanamala *et al.* 2018). Ces cytokines amplifient la réponse par le recrutement de nouvelles cellules inflammatoires et la génération d'espèces actives dérivées de l'oxygène (ROS, *reactive oxygen species*) et de l'azote (RNS, *reactive nitrogen species*). Les macrophages, dont une des fonctions est l'élimination des particules étrangères par la phagocytose, internalisent les fibres et permettent leur élimination. Les cellules épithéliales bronchiques et pulmonaires et les cellules mésothéliales pleurales sont également capables d'internaliser les fibres d'amiante (Kane *et al.* 2014). Avec les macrophages, un phénomène de « phagocytose frustrée » a été défini, représentant la phagocytose incomplète de fibres trop longues pour être internalisées en totalité (Dörger *et al.* 2001; Schinwald et Donaldson 2012). Toutefois, la longueur ne semble pas être le seul paramètre modulateur, il faut ajouter la rigidité des fibres, ce qui permet à des fibres très longues et flexibles d'être internalisées, même si elles ont une longueur supérieure à la taille des macrophages. La flexibilité de différents types de particules allongées module les effets biologiques des fibres (Langer et Nolan 1994; Wang *et al.* 2019).

Les données de la littérature ont démontré que les fibres provoquaient des effets cytotoxiques inflammatoires et génotoxiques sur les cellules, qui sont en relation avec la physiopathologie des pathologies observées. La cytotoxicité est caractérisée par une altération de la perméabilité membranaire, un dysfonctionnement des mitochondries et une mort cellulaire, ainsi qu'une altération de la prolifération et du cycle cellulaire (Kane *et al.* 2014). Le stress oxydant, qui produit des ROS et RNS à potentiel cytotoxique et génotoxique, est un processus généré par les particules au contact des cellules, lié à la phagocytose et au dysfonctionnement des mitochondries et associé à un potentiel fibrosant (Kim *et al.* 2015). Avec l'amiante, il est de plus suggéré que les particules elles-mêmes sont capables de produire des ROS à leur surface, plus particulièrement en présence de fer, en raison de possibles réactions de Fenton ou d'Haber-Weiss à partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ou de l'anion superoxyde ( $\cdot$ -O<sub>2</sub>) produits par les cellules (Liu, Cheresh et Kamp 2013). Ces molécules sont instables mais elles produisent des dérivés secondaires plus stables (par peroxydation des lipides,  $\beta$ -oxydation des acides gras, formation de malondialdéhyde, de 4-hydroxynonanal ...) qui modifient les molécules biologiques. Le déséquilibre entre la production de molécules dérivées de ces réactions et la défense anti-oxydante a des conséquences en termes de cytotoxicité (autophagie, mortalité cellulaire) et de génotoxicité.

Les effets génotoxiques portent sur l'ADN nucléaire et mitochondrial (mtADN) ; ils sont générés par les ROS et leurs dérivés et ils induisent différents types de lésions (cassures, adduits, liaisons intra- et inter-brins, cassure ou blocage de la fourche de réplication), lesquelles sont détectées par des mécanismes spécifiques impliquant une cascade de protéines, afin d'induire une réparation de l'ADN. Une absence de réparation ou une réparation infidèle induit des mutations dans l'ADN. Une génotoxicité est aussi engendrée par les fibres qui provoquent, outre des mutations géniques, des altérations chromosomiques. Il a été montré que la présence de fibres d'amiante dans les cellules altérait la division cellulaire. Des anomalies ont été mises en évidence par une ségrégation anormale du matériel nucléaire (lors des phases de la mitose), et du matériel cytoplasmique. Ces anomalies ont été détectées avec des cellules en culture par la mise en évidence de chromosomes « retardés », de cassures, de ponts entre les chromosomes, d'une perte ou d'un gain de matériel génétique ou de chromosomes (aneuploïdie), de centrosomes surnuméraires ou de la formation de micronoyaux (Kane *et al.* 2014).

Pour résumer, les effets toxiques et cancérigènes des fibres d'amiante résultent d'un certain nombre de propriétés intrinsèques des fibres, en particulier leurs caractéristiques physico-chimiques, dimensions et propriétés de surface, ainsi que des mécanismes de la réponse

cellulaire à la présence de particules étrangères. Les altérations de l'ADN et des chromosomes sont à la base du potentiel cancérigène des fibres. La réponse cellulaire, en termes d'internalisation des fibres par les cellules, de réponse inflammatoire, de génération/réparation des lésions à l'ADN, et de dérégulation de la prolifération cellulaire et de la mitose, jouent un rôle dans le processus de cancérogénicité.

**Bien que les études pour comprendre les effets fibrosants et cancérigènes induits par l'amiante aient été réalisées au niveau de cellules de l'appareil respiratoire, les mécanismes observés peuvent être envisagés au niveau d'autres types cellulaires, si, le cas échéant, les fibres atteignent d'autres organes.**

#### 4.1.2 Mécanismes d'action spécifiques à l'ingestion et aux organes digestifs

L'amiante interagit avec les cellules muqueuses du tractus gastro-intestinal. La composition et la cytotoxicité de l'amiante sont susceptibles d'être modifiées par l'acidité et la couche de sécrétions naturelles constituant le mucus (Mossman 1983). L'activité biologique des fibres est déterminée par la charge de surface, la cristallisation et les caractéristiques dimensionnelles des fibres.

Des investigations biochimiques ont suggéré que l'amiante ingéré pouvait interférer avec le fonctionnement normal du tractus gastro-intestinal et des organes annexes (foie, voies biliaires et pancréas) et avec la synthèse de l'ADN. Des études *in vivo* à court terme, dans lesquelles une suspension de fibres de chrysotile a été administrée à des rats (5 à 100 mg/kg de masse corporelle) ou à des singes *Macaca mulata* (100 mg/kg) par gavage en dose unique, ont démontré, chez le rat, une incorporation transitoire de la thymidine tritiée en lien avec la prolifération cellulaire dans l'estomac, le jéjunum, le duodénum et le côlon, mais diminuée dans le foie, reflétant une toxicité. Chez le singe, l'incorporation de ce marqueur était augmentée dans le pancréas, mais non dans l'estomac, le jéjunum, le côlon, le foie et le rein, par rapport aux animaux témoins (Amacher, Alarif et Epstein 1974, 1975; Epstein et Varnes 1976).

L'étude de Jacobs *et al.* (1978b) a également montré qu'après exposition, à la fois à court terme (une semaine) et à long terme (5-15 mois) de rats à du chrysotile (50 mg/j, après jeûne de 24 heures avant l'administration de radioisotope). A court terme, l'incorporation de thymidine dans l'ADN était plus élevée (de façon statistiquement significative) dans la muqueuse de l'intestin grêle, l'œsophage, l'estomac ainsi que dans le cæcum, le côlon, le rectum et la rate des animaux étudiés, par rapport aux témoins (nourriture sans amiante). L'incorporation n'était pas modifiée dans la sous-muqueuse de l'intestin grêle, le poumon, le rein et le pancréas, et statistiquement diminuée dans le foie. A long terme, il n'y avait plus de différence significative dans l'œsophage et le cæcum. Ces résultats suggèrent, à court terme, un effet cytotoxique des fibres sur la muqueuse, et une régénération des cellules lésées, en accord avec des études en microscopie électronique (Jacobs *et al.* 1978a). La diminution observée dans le foie pourrait être liée à une absence de régénération des cellules hépatiques. Par ailleurs, l'incorporation d'uridine tritiée dans l'ARN n'était pas modifiée dans les tissus étudiés, comparativement aux témoins, mais à long terme, était augmentée dans le poumon, et diminuée dans le foie. Pour ces auteurs, en raison de l'absence d'augmentation de l'incorporation d'uridine tritiée, dans les tissus montrant une augmentation de l'incorporation de thymidine tritiée, les résultats suggèrent plutôt une altération du métabolisme de l'ADN par les fibres. Compte tenu des effets observés dans différents tissus, les auteurs suggèrent aussi que les fibres ont pu traverser le tractus gastro-intestinal par passage paracellulaire (appelé persorption) (Volkheimer 1977), et passer dans la circulation vasculaire ou lymphatique ou alternativement, que le métabolisme a pu être modifié par la lixiviation d'éléments minéraux des fibres de chrysotile (Jacobs *et al.* 1978b).

Dans une autre étude à long terme, de l'amosite a été administré à des rats pendant 25 mois (nourriture normale +5 mg amosite/g de margarine) (Bolton, Davis et Lamb 1982). Un groupe a été traité par injection intrapéritonéale de thymidine tritiée ; un autre groupe par injection de vincristine dans le but de bloquer les cellules au stade de la mitose, à des fins d'observations en microscopie et d'évaluation de la prolifération dans les cryptes<sup>13</sup> intestinales. A 28 mois, la mesure de l'incorporation de thymidine tritiée et l'autoradiographie du tissu gastro-intestinal ont été effectuées. Les résultats ont montré une diminution significative de l'incorporation de thymidine dans l'ADN au niveau du côlon descendant et une augmentation dans le foie, sans modification pour l'estomac, l'intestin grêle, le cæcum, ou la rate. Toutefois, cette diminution n'était pas spécifique de l'exposition à l'amosite, car également observée chez les animaux témoins ayant consommé une nourriture additionnée de margarine, comme pour les animaux exposés à l'amosite (Bolton, Davis et Lamb 1982).

Une étude morphologique des tissus du tractus gastro-intestinal, semblable au plan expérimental à celle de (Jacobs, Dodgson et Richards 1977) (rats exposés par voie orale à 0,5 ou 50 mg de chrysotile, tous les jours pendant 1 semaine ou 14 mois), a été réalisée en microscopie optique et électronique, avec comparaison à des animaux non exposés (Jacobs *et al.* 1978a). L'observation en microscopie optique a mis en évidence une vacuolisation et une irrégularité des villosités<sup>14</sup> des cellules de la muqueuse intestinale, ainsi que des groupements de noyaux cellulaires à la face luminale au niveau de l'iléum. Ces groupements nucléaires et du matériel mucinique étaient présents au niveau de l'iléum, du rectum et du côlon et il n'y avait pas de modification notoire au niveau de l'œsophage, de l'estomac et du caecum (Jacobs *et al.* 1978a). En microscopie électronique, l'iléum était caractérisé par un détachement des cellules absorbantes (entérocytes), avec une perte des jonctions serrées, une perte de la bordure en brosse et une vacuolisation intracellulaire, un gonflement des mitochondries et une altération des villosités. Les cellules du côlon montraient également une vacuolisation et une perte d'adhérence cellule-cellule chez les animaux traités par le chrysotile, ainsi que, dans la lumière du côlon une accumulation de paquets de débris cellulaires contenant du matériel mucinique, et des bactéries (Jacobs *et al.* 1978a). Globalement, les résultats suggèrent une cytotoxicité au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle, mais des effets plus limités observés au niveau du côlon. Ils complètent des études antérieures des mêmes auteurs qui avaient exposé des rats à de la nourriture contenant de l'amiante chrysotile (0,5 à 50 mg/j) pendant 10 mois (Jacobs, Dodgson et Richards 1977). Des analyses biochimiques de la quantité d'ADN, d'ARN et de protéines, dans la muqueuse intestinale et dans la lumière, avaient montré une augmentation statistiquement significative de la quantité d'ADN et une diminution significative de la quantité d'ARN dans la lumière de l'intestin des animaux exposés, comparativement aux animaux témoins (Jacobs, Dodgson et Richards 1977).

Une seule étude a été réalisée chez le cochon d'Inde. Aucun changement morphologique n'a été observé en microscopie optique au niveau de l'estomac de cochons d'Inde exposés par gavage aux différentes variétés d'amiante, chrysotile, trémolite, anthophyllite, et amosite 6 heures après gavage (Zaidi *et al.* 1976).

L'étude des cryptes de l'intestin a fait l'objet d'une autre publication. Afin d'évaluer les effets précoces des fibres d'amiante sur l'épithélium du côlon de rats et de souris, une étude a utilisé le test des *foyers* de cryptes aberrantes (ACF - *Aberrant crypt foci*) (Corpet, Pirot et Goubet 1993). Les ACF semblent être des lésions précancéreuses du côlon (Bird, McLellan et Bruce 1989; Wargovich, Brown et Morris 2010). L'amiante est un fort inducteur d'ACF chez les rats après administration de chrysotile ou de crocidolite par gavages, alors qu'aucun ACF n'est observé chez la souris (Corpet, Pirot et Goubet 1993). Pour expliquer l'absence d'effet

<sup>13</sup> Les cryptes sont des régions de l'intestin qui contiennent des cellules jouant un rôle dans la prolifération et la différenciation des cellules intestinales.

<sup>14</sup> Invaginations à la surface de la muqueuse intestinale.

cancérogène dans les études expérimentales, les auteurs avancent les hypothèses i) que les ACF détectés dans cette étude ne sont pas des lésions précancéreuses et ii) qu'un bolus (c'est-à-dire une administration unique) dû au gavage pourrait induire un effet plus important qu'une administration continue des fibres par ingestion. L'amiante pourrait initier un type particulier de cryptes, ce qui pourrait être vérifié par une nouvelle analyse utilisant une gamme de doses plus importante pour étudier une éventuelle relation dose-réponse.

En dépit de quelques résultats non cohérents entre les études, qui pourraient être expliqués par l'emploi de conditions expérimentales différentes (espèce animale, dose, durée d'exposition et d'observation), on peut considérer que, sur la base de données obtenues chez le rat, l'ingestion de fibres de chrysotile provoque une altération des cellules de l'intestin. Sur la base d'études morphologiques, une cytotoxicité est observée. L'incorporation de thymidine tritiée pourrait alors être associée à un renouvellement des cellules de crypte intestinale, conséquence d'une cytotoxicité, comme en témoignent les modifications morphologiques, ou d'une stimulation de la différenciation. Par ailleurs, une toxicité sur les cellules hépatiques peut être suggérée.

D'autres types d'études en relation avec la recherche d'un potentiel génotoxique ont été publiées. Les fibres d'amiante, crocidolite et anthophyllite, ne semblent pas engendrer de génotoxicité *in vivo* chez des rats exposés pendant 24 heures par voie orale (Varga, Horváth et Timbrell 1996, 1999). Les tests de formation de *micronuclei* et d'échanges de chromatides sœurs étaient négatifs sur les échantillons de moelle osseuse prélevés sur les animaux exposés à l'anthophyllite (Varga, Horváth et Timbrell 1996). Toutefois, on peut souligner que ce type de test, qui implique le contact, voire la pénétration de fibres dans les cellules cibles, ou l'action de facteurs génotoxiques solubles, n'est pas adapté à l'évaluation d'une génotoxicité au niveau de l'appareil digestif.

Des essais basés sur le test des comètes ont été effectués sur des lavages péritonéaux (macrophages) et sur cellules isolées à partir de péritoine pariétal, d'intestin et d'omentum de rats exposés par voie orale à la crocidolite et l'anthophyllite ; il est à noter que, par cette méthode, il peut aussi être obtenu des cellules mésothéliales à partir de l'omentum (Varga, Horváth et Timbrell 1999). Chez les animaux exposés, ces tests étaient négatifs avec les macrophages ; une augmentation statistiquement non significative du paramètre des comètes (*tail moment*) était obtenue avec les cellules du péritoine, mais significative avec les cellules de l'intestin et de l'omentum, témoignant de cassures d'ADN dans ces cellules. Plusieurs hypothèses sont émises par les auteurs pour expliquer ces résultats : le délai d'exposition est trop court pour que l'amiante atteigne les cellules péritonéales et les macrophages, ou ces cellules ne sont pas sensibles à l'exposition. Pour les macrophages, la formation de produits d'oxydation (cassures de brin) pendant la phagocytose a été décrite (Smith 1994), ce qui invalide la deuxième hypothèse. Ces études ont montré un effet sur des cellules de l'intestin et de l'omentum, tissu privilégié pour l'isolement de cellules mésothéliales (Hewett et Murray 1994; Pronk *et al.* 1993; Riera *et al.* 2006).

**En conclusion, sur la base d'un nombre très limité d'études, l'amiante ingéré serait capable, au niveau de certains organes digestifs, notamment l'intestin grêle, le côlon et le foie, d'engendrer une toxicité cellulaire, associée ou non à une prolifération. Une génotoxicité est suggérée dans une seule étude sur les cellules intestinales et de l'omentum.**

## 4.2 Absorption et distribution de l'amiante suite à une exposition par inhalation ou par ingestion

L'amiante est absorbé principalement après une exposition par inhalation ou par ingestion. Il n'existe pas de données sur l'absorption de l'amiante par voie cutanée.

Différentes voies de transfert de l'amiante vers les organes digestifs ont été discutées par le groupe de travail lors du cadrage des travaux et de la formulation des questions clés :

- Le passage direct des fibres vers le TGI *via* l'ingestion d'eau, d'aliments ou d'air (« aérophagie »<sup>15</sup>) contaminés et leur translocation vers les organes digestifs annexes à travers la barrière épithéliale du TGI ;
- La migration des fibres inhalées depuis l'appareil respiratoire vers les organes digestifs *via* deux mécanismes : la remontée mucociliaire suivie d'une déglutition et la translocation depuis le poumon vers le système lymphatique et sanguin.

Cette deuxième voie de transfert est particulièrement d'intérêt pour discuter les résultats de la question clé 2 de l'expertise, visant à évaluer le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante (*via* l'air) et les cancers digestifs, et les mettre en perspective avec une exposition environnementale *via* la consommation d'eau (cf. Figure 2).

L'étude de ces différentes voies de transfert nécessite donc de disposer de données sur l'absorption et la distribution de l'amiante suite à une exposition par ingestion, mais également suite à une exposition par inhalation.

### 4.2.1 Dépôt des fibres dans l'appareil respiratoire

Une partie des fibres présentes dans l'air peut entrer dans la cavité buccale et être directement ingérée après déglutition. Cependant, aucune donnée disponible dans la littérature ne permet de quantifier la fraction d'amiante dans l'air ingérée directement. Le volume d'air mobilisé par aérophagie est nettement inférieur à celui inhalé. Le nombre de déglutitions d'air a été évalué à 200 par jour et le nombre de déglutitions salivaires à environ 500 à 800 par jour (Bredenoord *et al.* 2006; Li *et al.* 2013).

Selon R. Masse (cf. Annexe 7), le volume d'air ingéré du fait de ces mécanismes est très inférieur à celui du volume respiratoire courant d'environ 15 000 litres par 24 heures mobilisé lors de 20 000 inspirations. Ainsi, même si le dépôt d'amiante par cette voie était total (contrairement à l'inhalation, dont on sait qu'il ne l'est pas), la quantité de fibres ingérées *in fine* serait moins importante. La contribution de l'aérophagie serait de plus d'un ordre de grandeur inférieur à celle imputable à l'inhalation (Annexe 7).

Lorsque les fibres d'amiante sont inhalées, une grande partie est déposée à la surface de l'épithélium de l'arbre respiratoire. Le nombre de fibres déposées, ainsi que leur site de dépôt le long de l'arbre trachéobronchique, sont fonction de leurs propriétés aérodynamiques, elles-mêmes dépendantes des dimensions et de la masse volumique (Asgharian *et al.* 2018; Oberdörster 1993; Sturm 2009).

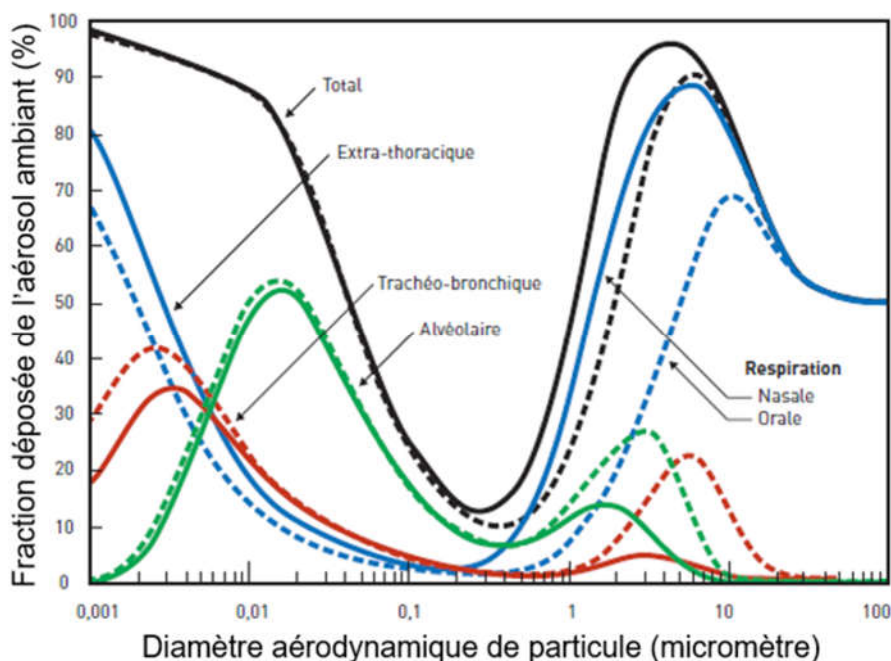
Les mécanismes d'épuration des fibres dépendent du site de dépôt : une part importante des fibres déposées dans la partie trachéobronchique est transportée *via* la remontée mucociliaire vers le pharynx, puis est déglutie ou expectorée. Les fibres se déposant dans la région alvéolaire sont épurées lentement des poumons par translocation vers le système lymphatique et sanguin.

---

<sup>15</sup> Dans la présente expertise, l'utilisation du terme « aérophagie » inclut la déglutition directe d'air et la déglutition des fibres déposées dans la bouche.



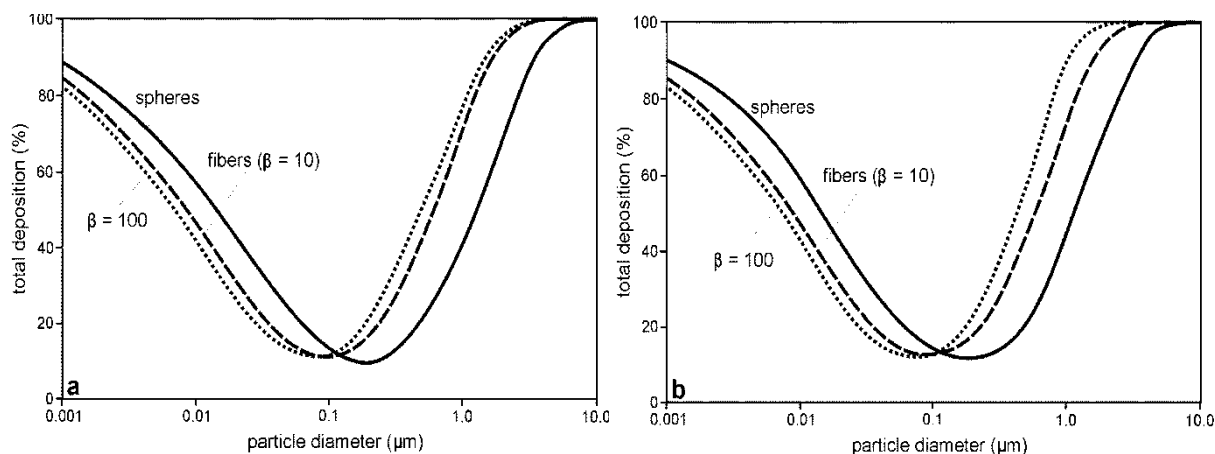
Les modèles disponibles pour évaluer le dépôt des matériaux insolubles concernent principalement les particules non fibreuses. Le dépôt des particules dans les différents secteurs de l'appareil respiratoire dépend de leur diamètre aérodynamique (Figure 12) (Witschger et Fabries 2005). Lors de cette modélisation, le sujet est considéré comme respirant majoritairement par la bouche (ligne pointillée) ou par le nez (ligne continue) et effectuant une activité physique dite « standard » (en l'absence d'hyperventilation).



Traits continus : respiration par le nez ; Traits pointillés : respiration par la bouche ; Vert : dépôt dans la région alvéolaire ; rouge : dépôt dans la région trachéo-bronchique ; bleu : dépôt dans la région extra-thoracique ; noir : dépôt total. Le dépôt des particules non fibreuses de diamètre supérieur à 100 µm est exclusivement extra-thoracique. Les particules non fibreuses de diamètre inférieur à 100 µm pénètrent les voies aériennes. Les particules non fibreuses de diamètre inférieur à 10 µm, et principalement celle de diamètre inférieur à 5 µm peuvent atteindre la région alvéolaire.

**Figure 12 : Prédiction du dépôt total et régional des particules dans les voies respiratoires chez l'Homme en fonction de la taille des particules (Witschger et Fabries 2005)**

Sturm (2009) a étudié, grâce à un modèle stochastique, le dépôt total dans les voies aériennes des fibres d'amiante et des particules, et les fractions déposées dans les régions extra-thoracique, bronchique, bronchiolaire et alvéolaire en fonction de leur diamètre physique  $d$  et de leur rapport d'allongement  $\beta$  ( $\beta=1$  pour les sphères et  $\beta=10$  ou  $100$  pour les fibres). Le dépôt total des fibres suit une courbe en U, le dépôt étant minimal pour les fibres de 0,1 µm de diamètre physique (moins de 20% de la quantité inhalée) et maximal pour les fibres ultrafines ( $d \leq 0,001$  µm ; plus de 80% de la quantité inhalée) et pour les fibres épaisses ( $d \geq 10$  µm ; 100% de la quantité inhalée) (Figure 13) (Sturm 2009).

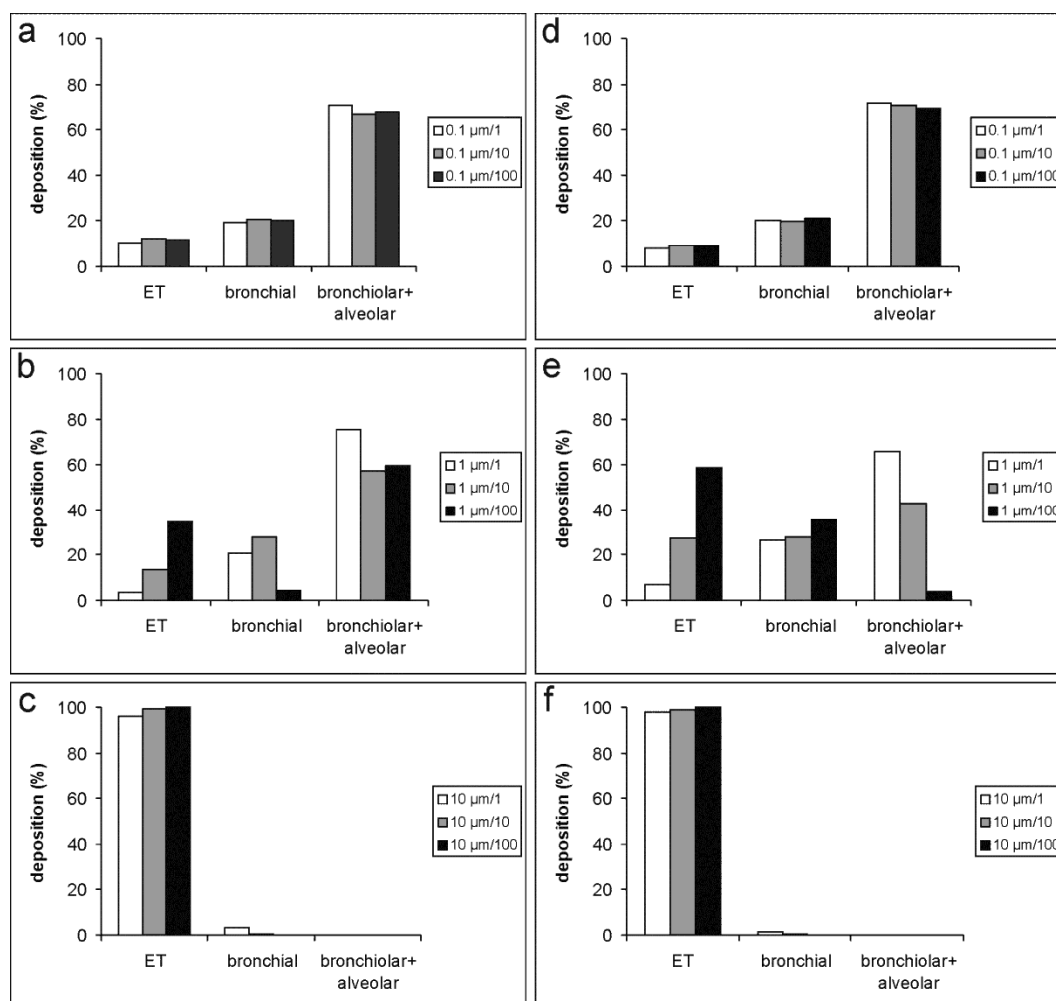


a) courbes de dépôt obtenues en condition de respiration en position assise, b) courbes de dépôt obtenues en condition de respiration en position de travail léger. Ligne continue : rapport d'allongement  $\beta=1$  (sphères). Lignes pointillées : rapports d'allongement  $\beta=10$  et  $\beta=100$  (fibres).

**Figure 13 : Dépôt total de sphères (rapport d'allongement  $\beta=1$ ) et de fibres d'amiante (rapports d'allongement  $\beta=10$  et  $\beta=100$ ) dans le tractus respiratoire humain selon le diamètre physique (Sturm 2009)**

Pour les fibres de diamètre physique de  $0,1 \mu\text{m}$ , le dépôt se fait majoritairement dans la région bronchiolaire et alvéolaire (Figure 14). Ces fibres pénètrent profondément dans l'arbre respiratoire et se déposent préférentiellement dans les bronchioles et les alvéoles où elles peuvent subir une translocation vers le système lymphatique et sanguin. Le rapport d'allongement ( $\beta=10$  ou  $\beta=100$ ) et l'activité respiratoire n'ont pas d'impact sur la fraction déposée. Pour les particules non fibreuses de diamètre  $0,1 \mu\text{m}$ , la fraction alvéolaire épurée lentement est majoritaire devant la fraction épurée par remontée mucociliaire. Les fibres de diamètre  $1 \mu\text{m}$ , se déposent dans les trois régions. La fraction déposée dans chacune des régions est variable selon le rapport d'allongement des fibres et les conditions respiratoires. En situation d'hyperventilation (travail léger), plus le rapport d'allongement est élevé et plus le dépôt des fibres se fait dans les voies épurées rapidement par la remontée mucociliaire. La quasi-totalité des fibres épaisses ( $10 \mu\text{m}$ ) se dépose dans la région extra-thoracique où elles sont éliminées rapidement vers le tractus digestif ou expectorées. Le rapport d'allongement ( $\beta=10$  ou  $\beta=100$ ) et l'activité respiratoire n'ont pas d'impact sur la fraction déposée. Cette situation concerne habituellement d'autres fibres (comme par exemple certaines fibres minérales artificielles) que les fibres d'amiante, qui ont un diamètre physique inférieur à  $10 \mu\text{m}$ .





Les couleurs (blanc, gris, noir) désignent  $D$  ;  $\beta$  où  $D$  est le diamètre ( $0,1 \mu\text{m}$ ,  $1 \mu\text{m}$  et  $10 \mu\text{m}$ ) et  $\beta$  est le rapport d'allongement (1 pour des sphères, 10 ou 100 pour les fibres). (a)  $D = 0,1 \mu\text{m}$  et respiration assise, (b)  $D = 1 \mu\text{m}$  et respiration assise, (c)  $D = 10 \mu\text{m}$  et respiration assise, (d)  $D = 0,1 \mu\text{m}$  et respiration travail léger, (e)  $D = 1 \mu\text{m}$  et respiration travail léger, (f)  $D = 10 \mu\text{m}$  et respiration travail léger.

**Figure 14 : Fractions de dépôt de sphères (rapport d'allongement  $\beta=1$ ) et fibres ( $\beta=10$  et  $\beta=100$ ) pour différents diamètres physiques ( $D=0,1 \mu\text{m}$ ,  $1 \mu\text{m}$  et  $10 \mu\text{m}$ ) dans trois régions du poumon : la région extra thoracique (ET), les bronches et la région bronchiolaire+alvéolaire (Sturm 2009)**

Les fibres déposées dans le tractus respiratoire peuvent être éliminées par la clairance mucociliaire et par les macrophages, ou peuvent être retenues dans le poumon. Les fibres longues retenues dans le poumon peuvent subir des modifications comme la dissolution, la fragmentation, ou interagir avec les composants biologiques du milieu environnant. Les fibres d'amiante sont constituées d'un faisceau de fibres qui peut se dissocier en fibres plus fines et augmenter ainsi leur nombre. Les fibres longues restant dans le poumon peuvent être revêtues d'une gaine ferro-protéique par les macrophages qui les ont phagocytées, formant ce qui est souvent appelé un « corps asbestosique ». Des études récentes en imagerie analytique (micro-spectroscopie de fluorescence X et spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier) ont identifié le fer et le calcium, et la ferritine dans ces structures (Pascolo *et al.* 2015; Pascolo *et al.* 2013). Les fibres inhalées peuvent être transportées dans les autres organes par l'intermédiaire de macrophages, par voie lymphatique et sanguine, et sont ainsi susceptibles d'atteindre d'autres organes (Coin, Roggli et Brody 1992; DeStefano, Martin et Wallace 2017). Par ailleurs, il a été montré que les fibres peuvent augmenter la perméabilisation paracellulaire et elles pourraient donc passer les barrières épithéliales par cette voie (Gross *et al.* 1993; Miserocchi *et al.* 2008; Peterson et Kirschbaum 1998).

## 4.2.2 Données de biométrie chez l'Homme

### 4.2.2.1 Exposition à l'amiante par consommation d'eau contaminée

Deux études portant sur la population de Duluth, Minnesota (États-Unis), ont été identifiées dans la littérature (Carter et Taylor 1980; Cook et Olson 1979). La ville de Duluth est située aux abords du Lac Supérieur, dont l'eau a été contaminée par la décharge de résidus miniers des mines de taconite<sup>16</sup> avoisinantes. La présence d'amphiboles (principalement cummingtonite-grunérite) dans l'eau du Lac Supérieur, source d'approvisionnement en eau potable de la ville de Duluth, varie de  $2 \cdot 10^6$  à  $2 \cdot 10^8$  f/L (Carter et Taylor 1980; Cook et Olson 1979). Les sujets inclus dans les deux études n'ont pas d'antécédents d'exposition professionnelle à l'amiante. En outre, des mesures réalisées dans l'air de la ville de Duluth n'ont pas mis en évidence de contamination par des fibres d'amphiboles. Les auteurs considèrent que ces personnes ont été exposées aux amphiboles uniquement *via* la consommation d'eau contaminée pendant plusieurs années.

Carter et Taylor (1980) ont comparé la présence de fibres d'amphiboles dans des échantillons de tissus hépatiques, intestinaux (jéjunum) et pulmonaires d'individus décédés, résidents de Duluth, sélectionnés de façon aléatoire parmi 238 individus et autopsiés entre 1973 et 1974. Les 32 « cas » ainsi sélectionnés présentaient une moyenne d'âge de 72 ans au décès et incluaient une majorité de femmes (72%). Quarante-deux échantillons de tissus ont été collectés et analysés chez ces cas. Les 60 « témoins » étaient résidents de Minneapolis et St Paul (Minnesota) ainsi que de Houston (Texas), régions avec un très faible niveau d'amiante d'origine environnementale dans les réseaux d'eau. Le groupe témoin avait une moyenne d'âge de 56 ans au décès et incluait une majorité de femmes (62%). Soixante et un échantillons de tissus ont été collectés et analysés chez ces témoins.

Les résultats de Carter et Taylor (1980) ont montré que 60 des 96 échantillons de tissus des résidents de Duluth (cas) présentaient au moins 1 fibre d'amphibole par échantillon, proportion significativement supérieure à celle retrouvée dans les témoins ( $p < 0,001$ ). La teneur moyenne en fibres d'amphiboles par gramme de tissu chez les résidents de Duluth variait de  $3 \cdot 10^5$  f/g (jéjunum) à  $16 \cdot 10^5$  f/g (poumon). La charge de fibres était plus importante dans les poumons (66% des échantillons présentaient au moins 1 fibre), puis le foie (63%) et le jéjunum (59%). Cependant, ces pourcentages ne diffèrent pas entre eux de façon statistiquement significative. Dans le groupe témoin, les teneurs en amphiboles étaient très faibles.

Les auteurs ont considéré que la contamination des tissus mise en évidence était uniquement liée au passage à travers la muqueuse digestive des fibres ingérées *via* l'eau. Leur hypothèse est soutenue, selon eux, par l'absence de fibres d'amphiboles retrouvées dans des prélèvements d'air (intérieur et extérieur) réalisés dans la ville de Duluth à partir de 1973, et l'absence d'antécédent d'exposition professionnelle parmi les cas. Néanmoins, le groupe de travail souligne qu'une exposition à l'amiante (professionnelle ou non) *via* l'air ne peut être écartée avec certitude.

La présence de fibres d'amphiboles a été mesurée dans l'urine de personnes ayant été exposées à l'amiante par ingestion d'eau de boisson provenant du Lac Supérieur, fortement contaminée en amphiboles (Cook et Olson 1979). Sur les huit personnes ayant bu de l'eau non filtrée, sept avaient des concentrations d'amphiboles détectables dans leurs urines, variant de 10 à  $170 \cdot 10^3$  f/L. Chez les deux sujets suivis, une diminution très importante (>90%) de la quantité d'amphiboles détectables dans les urines était rapportée après deux à douze mois de consommation d'eau filtrée. La fraction d'amiante traversant la paroi gastro-

<sup>16</sup> Minerai de quartzite ferrifère constitué de silice et d'oxydes de fer exploité aux États-Unis et contenant des amphiboles.

intestinale, calculée à partir des quantités de fibres mesurées dans l'eau de boisson et dans les urines, a été estimée à 1/1 000.

**Ces deux études sont en faveur d'un passage des fibres d'amiante à travers la barrière intestinale après ingestion d'eau contaminée par des fibres d'amiante amphibole.**

L'étude de Boatman *et al.* (1983) a également analysé la présence de fibres d'amiante dans les urines de personnes résidant dans la région d'Everett (État de Washington, États-Unis), connue pour la présence de fibres d'amiante d'origine naturelle dans l'eau (chrysotile). Les participants étaient répartis en deux groupes : ceux ayant résidé moins de 3 ans dans la région (court terme, n=3) et ceux y ayant résidé pendant plus de 20 ans (long terme, n=4). Le groupe témoin était constitué de 4 habitants de la ville de Seattle dans le même État.

Trois types d'échantillons étaient collectés pour chacun des participants : un échantillon d'urine, un échantillon d'eau du robinet et un échantillon d'eau contrôle. Les échantillons ont été collectés sur une durée de 21 mois, le nombre d'échantillons variant selon les participants. Tous les échantillons ont été analysés en microscopie électronique à transmission (MET).

Les concentrations en fibres d'amiante chrysotile dans l'eau du robinet de Everett se situaient entre  $230.10^6$  et  $383.10^6$  f/L selon les échantillons. À Seattle, les concentrations étaient près de 100 fois moindres, entre  $1,17.10^6$  et  $3,07.10^6$  f/L selon les échantillons. Une contamination de l'échantillon d'eau contrôle était observée chez tous les participants ; elle était significativement plus importante chez les résidents de Everett en comparaison de Seattle.

Les teneurs en fibres dans les urines des résidents de Everett et de Seattle étaient très nettement inférieures à celles mesurées dans l'eau du robinet, et du même ordre de grandeur que celles mesurées dans les échantillons d'eau contrôle. Les teneurs en amiante dans les échantillons d'urines des participants d'Everett ne différaient pas significativement de celles des témoins de Seattle.

Les auteurs estiment donc que les données obtenues dans leur étude ne sont pas concluantes, mais qu'elles suggèrent qu'il n'y a pas de relation entre les concentrations élevées en fibres d'amiante chrysotile dans l'eau du robinet et les teneurs mesurées de ces mêmes fibres dans les urines.

#### 4.2.2.2 Exposition professionnelle

Chez l'Homme, des autopsies rapportent la présence de fibres d'amiante ou de corps asbestosiques dans le côlon, le foie, le pancréas, la rate, l'estomac, l'œsophage et l'intestin de sujets ayant été exposés à l'amiante au cours de leur carrière professionnelle et/ou ayant souffert de pathologies liées à l'amiante. Ces études sont synthétisées dans le Tableau 21 et décrites ci-dessous.

Des fibres d'amiante et des corps asbestosiques ont été retrouvés dans le foie, le pancréas, les reins, la rate et les glandes surrénales de cinq travailleurs exposés à l'amiante (Langer 1974). Le nombre de fibres et de corps asbestosiques retrouvés dans ces organes était nettement inférieur à celui retrouvé dans les poumons.

Auerbach *et al.* (1980) ont détecté des corps asbestosiques dans des échantillons de tissus pulmonaires, rénaux, hépatiques, spléniques et pancréatiques issus des autopsies de 37 patients atteints d'asbestose, de mésothéliome ou de plaques pleurales. Les corps asbestosiques étaient retrouvés dans les tissus pulmonaires de 36 des 37 patients et dans les tissus hépatiques de 46% des patients.

Kobayashi *et al.* (1987) ont étudié la présence de corps asbestosiques dans 13 organes extra-pulmonaires de 27 individus, sélectionnés parmi 656 cas d'autopsies. Les individus ont été répartis en 3 groupes selon la quantité de corps asbestosiques retrouvés dans leurs poumons (résultats exprimés en nombre de corps asbestosiques par échantillon de 5 grammes de

tissu) : groupe 1 (plus de 100 corps asbestosiques dans le poumon, 8 individus), groupe 2 (de 10 à 99 corps asbestosiques dans le poumon, 11 individus) et groupe 3 (absence de corps asbestosiques dans le poumon et dans les autres organes, 8 individus). La publication rapporte, pour chaque individu, le nombre de corps asbestosiques dans chaque organe (échantillons de 5 grammes). Dans les groupes 1 et 2 respectivement, 53,8% et 23,7% des échantillons extrapulmonaires contenaient au moins 1 corps asbestosique. Les organes extrapulmonaires contenant le nombre de corps asbestosiques le plus élevé étaient l'œsophage, l'estomac, le pancréas et la rate.

Des fibres d'amiante et/ou des corps asbestosiques ont également été détectés dans le côlon de 14 des 44 travailleurs exposés à l'amiante et souffrant d'un cancer du côlon (Ehrlich, Gordon et Dikman 1991). Aucun d'entre eux ne souffrait de pathologie directement liée à l'amiante (cancer pulmonaire et mésothéliome). La durée d'exposition de ces 14 travailleurs variait de 16 à 42 ans ; le temps écoulé depuis la dernière exposition n'était cependant pas précisé. La charge d'amiante dans le côlon était en moyenne de  $2,5 \cdot 10^6$  fibres par gramme (f/g) de tissu. Des fibres d'amiante et/ou des corps asbestosiques n'ont pas été identifiés dans le groupe contrôle, constitué de 20 patients souffrant de cancer du côlon, sans exposition connue à l'amiante. La présence de corps asbestosiques et de fibres d'amiante dans le côlon d'un patient souffrant d'un cancer du côlon avait déjà été rapportée par les mêmes auteurs (Ehrlich, Gordon et Dikman 1991).

Parmar (1992) a décrit la présence de corps asbestosiques dans l'œsophage de deux patients exposés professionnellement à l'amiante et décédés d'un carcinome œsophagien.

Des corps asbestosiques ont été identifiés dans les voies biliaires d'une femme exposée professionnellement à l'amiante pendant 5 ans et décédée d'un cancer des voies biliaires (Szendroi, Nemeth et Vajta 1983).

Suzuki et Kohyama (1991) ont étudié la translocation de fibres d'amiante dans des échantillons de tissus de 13 travailleurs de l'amiante souffrant d'asbestose, de cancer du poumon, de néoplasie péritonéale ou de néoplasie pleurale. Ils ont observé la présence de fibres dans la plèvre et le péritoine. Le chrysotile avait une tendance significativement plus importante à être transloqué par rapport à l'amosite. Aucune différence significative dans la distribution de taille des fibres d'amiante n'a été observée entre le poumon, la plèvre et le péritoine.

Uibu *et al.* (2009) ont analysé la présence de fibres d'amiante dans les ganglions lymphatiques mésentériques et para-aortiques de 17 individus suspectés d'avoir été exposés professionnellement à l'amiante. Sur les 10 cas présentant des concentrations en fibres dans les poumons excédant  $1 \cdot 10^6$  f/g de tissu sec, les fibres d'amiante étaient détectées dans 80% des échantillons de tissus de ganglions lymphatiques mésentériques et para-aortiques. Les concentrations moyennes mesurées dans les ganglions para-aortiques et dans les ganglions mésentériques chez ces 10 individus sont respectivement  $0,85 \cdot 10^6$  et de  $0,55 \cdot 10^6$  f/g de tissu sec. Chez l'ensemble des individus, les concentrations moyennes mesurées dans les ganglions para-aortiques et mésentériques sont respectivement de  $0,55 \cdot 10^6$  et  $0,34 \cdot 10^6$  f/g de tissu sec.

Plus récemment, une série de trois études a décrit la présence de fibres d'amiante dans le foie et la vésicule biliaire de patients vivant à Casale-Montferrato, une ville italienne connue dont la population a fait l'objet de nombreuses études du fait de la présence d'une usine de fabrication d'amiante-ciment (Grosso *et al.* 2019; Grosso *et al.* 2017; Grosso *et al.* 2015).

**Globalement, ces études de biométrie démontrent la migration de l'amiante dans de multiples organes notamment digestifs après inhalation en milieu professionnel. En revanche, ces études n'apportent pas d'information, notamment quantitative, sur la voie de transfert majoritaire de l'amiante de l'appareil respiratoire vers l'appareil digestif (par remontée mucociliaire ou translocation).**

Tableau 21 : Synthèse des études de biométrie chez l'Homme (par ordre chronologique) – organes extra-pulmonaires

Références	Population, exposition, pathologie, groupe témoin (si existant)	Type d'amiante	Tissus analysés	Principaux résultats
Langer (1974)	Individus avec exposition professionnelle à l'amiante (n=5). Absence de témoin.	Fibres et corps asbestosiques	Poumons, foie, pancréas, reins, rate, glandes surrénales (autopsies)	Nombre de fibres et de corps asbestosiques par échantillon. Des fibres et des corps asbestosiques sont observés dans les tissus extra-pulmonaires, à des quantités nettement inférieures à celles observées dans les tissus pulmonaires. Le nombre de corps asbestosiques pour un volume de tissu donné est de : > 99 dans les poumons, de 0 à 3 dans le foie, de 2 à 7 dans le pancréas, de 0 à 1 dans le rein et de 15 dans la rate. Le nombre de fibres pour un volume de tissu donné est de : > 99 dans le poumon, de 1 à 5 dans le foie, de 10 à 48 dans le pancréas, de 47 à > 99 dans les reins, de 5 dans les glandes surrénales et de 30 dans la rate.
Auerbach <i>et al.</i> (1980)	Individus avec asbestose ou plaques pleurales (n=37). Absence de témoin.	Corps asbestosiques	Poumons, reins, cœur, foie, rate, pancréas, glandes surrénales, cerveau, prostate, thyroïde (autopsies)	Nombre de corps asbestosiques par échantillon de tissu. Pourcentage d'échantillons dans lesquels au moins 1 corps asbestosique a été observé (% d'échantillons présentant >1 corps asbestosique parmi échantillons disponibles) : rein 38% (14/37), cœur 36% (13/36), foie 46% (16/35), rate 62% (21/34), glandes surrénales 48% (16/33), pancréas 47% (14/30), cerveau 23% (5/22), prostate 43% (5/14) et thyroïde 100% (6/6).
Szendroi, Nemeth et Vajta (1983)	Individu avec exposition professionnelle à l'amiante et asbestose et cancer des voies biliaires (n=1). Absence de témoin.	Corps asbestosiques	Poumons, tumeur voies biliaires (autopsie)	Nombre de corps asbestosiques par échantillon de tissus. Nombreux corps asbestosiques observés dans les tissus pulmonaires, un corps asbestosique observé dans le tissu interstitiel entourant la tumeur.

Références	Population, exposition, pathologie, groupe témoin (si existant)	Type d'amiante	Tissus analysés	Principaux résultats
Kobayashi <i>et al.</i> (1987)	27 individus, dont 1 avec exposition professionnelle à l'amiante et asbestose	Corps asbestosiques (autopsies)	Poumons, œsophage, estomac, côlon, rectum, rate, pancréas, foie, cœur, reins, vessie, moelle épinière, thyroïde, glandes surrénales	<p>Nombre de corps asbestosiques par échantillon de 5 grammes de tissu (moyenne) et prévalence (% d'individu avec corps asbestosiques).</p> <p><u>Groupe 1 (8 individus, &gt;100 corps asbestosiques dans le poumon)</u> : œsophage (n=15,5 – 100%), estomac (n=1,6 – 85,7%), intestin grêle (n=1,2 – 66,7%), côlon-rectum (n=1,1 – 57,1%) rate (n=6,6 – 85,7%), pancréas (n=12 – 85,7%), foie (n=0,7 – 28,6%), cœur (n=0,6 – 57,1%), reins (n=1,1 – 42,9%), vessie (n=2,8 – 66,7%), moelle épinière (n=4 – 80%), thyroïde (n=3,5 – 83,3%), glandes surrénales (n=22,5 – 33,3%).</p> <p><u>Groupe 2 (11 individus, 10-99 corps asbestosiques dans le poumon)</u> : œsophage (n=4,3 – 36%), estomac (1,3 – 36%), intestin grêle (0,3 – 33%), côlon-rectum (1,5 – 36%) rate (0,9 – 45%), pancréas (n=0,4 – 27%), foie (n=0,7 – 9%), cœur (n=0,7 – 9%), reins (n=0,1 – 9%), vessie (n=0,5 – 18%), moelle épinière (n=0,6 – 18%), thyroïde (n=0,2 – 10%), glandes surrénales (n=0,4 – 18%).</p> <p><u>Groupe 3 (8 individus, pas de corps asbestosique dans le poumon)</u> : absence de corps asbestosique dans les autres organes examinés.</p>
Huang <i>et al.</i> (1988)	Individus avec exposition professionnelle (n=2), individu sans exposition connue (n=1)	Selon les cas, fibres de chrysotile, amosite, anthophyllite, trémolite-actinolite	Poumons, rein, foie, rate, pancréas, intestin grêle, côlon, rectum (autopsie)	<p>Nombre de f/g de tissu sec. Les concentrations en millions de fibres d'amiante observées dans les organes extra-pulmonaires augmentent avec celles observées dans les poumons.</p> <p><u>Cas 1</u> (exposition professionnelle) : poumon droit et gauche (157,8 et 247,8.10<sup>6</sup> f/g) et organes extra pulmonaires (de 0,47.10<sup>6</sup> f/g (côlon) à 13,4.10<sup>6</sup> f/g (reins)).</p> <p><u>Cas 2</u> (exposition professionnelle) : poumon droit et gauche (88,6 et 53,8.10<sup>6</sup> f/g) et organes extra pulmonaires (de 0,20.10<sup>6</sup> f/g (rectum) à 3,82.10<sup>6</sup> f/g (estomac)).</p> <p><u>Cas 3</u> (sans exposition connue) : poumon droit et gauche (2,1 et 1,1.10<sup>6</sup> f/g) et organes extra pulmonaires (reins, foie, rate, pancréas, intestin grêle : non détecté ; estomac (0,04.10<sup>6</sup> f/g) ; côlon (0,10.10<sup>6</sup> f/g) ; rectum (0,15.10<sup>6</sup> f/g)).</p>



Références	Population, exposition, pathologie, groupe témoin (si existant)	Type d'amiante	Tissus analysés	Principaux résultats
Ehrlich, Gordon et Dikman (1991)	Individus avec exposition professionnelle à l'amiante et cancer du côlon (n=44). Témoins : 20 patients avec cancer du côlon sans exposition professionnelle à l'amiante	Fibres et corps asbestosiques. Chrysotile et amosite.	Côlon	Nombre d'échantillons dans lesquels des fibres et/ou des corps asbestosiques sont observés : 32% des <u>cas</u> versus 0% des <u>contrôles</u> . Nombre de corps asbestosiques par gramme de tissu (moyenne : 72 corps asbestosiques par gramme de tissu sec, n=5), nombre de f/g de tissu (moyenne : $2,5 \cdot 10^6$ f/g, n=11).
Parmar (1992)	Individus avec exposition professionnelle à l'amiante et cancer de l'œsophage (n=2). Absence de témoin.	Corps asbestosiques	Poumons, œsophage (autopsies)	Nombre de corps asbestosiques par échantillon. <u>Cas 1</u> : grand nombre de corps asbestosiques dans l'échantillon pulmonaire, 4 corps asbestosiques dans le stroma œsophagien. <u>Cas 2</u> : nombre modéré de corps asbestosiques dans l'échantillon pulmonaire, 1 corps asbestosique et 2 fibres d'amiante dans le stroma fibreux du carcinome œsophagien.
Tossavainen, Karjalainen et Karhunen (1994)	Individus avec exposition professionnelle à l'amiante et cancers du poumon ou mésothéliome (n=10). Absence de témoin.	Fibres de crocidolite et d'anthophyllite	Poumons (n=9). Pour 1 cas : poumon, rein, ganglion lymphatique hilair, plèvre viscérale, plèvre pariétale (autopsies).	Nombre de f/g de tissu sec ( $\cdot 10^6$ f/g) (n=1 individu) : poumons ( $190 \cdot 10^6$ f/g), plèvre viscérale ( $145 \cdot 10^6$ f/g), plèvre pariétale ( $12 \cdot 10^6$ f/g), ganglion lymphatique hilair ( $7\ 400 \cdot 10^6$ f/g) et rein ( $30 \cdot 10^6$ f/g).
Uibu <i>et al.</i> (2009)	Individus avec exposition professionnelle à l'amiante (n=17). Témoins : Individus sans exposition professionnelle à l'amiante (n=5).	Fibres d'amphiboles	Ganglions lymphatiques para-aortiques et mésentériques (autopsies)	Nombre de f/g de tissu sec ( $10^6$ f/g) (moyenne). <u>Cas</u> (n=17): poumons ( $12,5 \cdot 10^6$ f/g), ganglions para-aortiques ( $0,55 \cdot 10^6$ f/g) et ganglions mésentériques ( $0,34 \cdot 10^6$ f/g). <u>Contrôle</u> (n=5) : poumons ( $1,04 \cdot 10^6$ f/g), ganglions para-aortiques (<LD soit $<0,05 \cdot 10^6$ f/g), ganglions mésentériques ( $0,03 \cdot 10^6$ f/g).
Grosso <i>et al.</i> (2015)	Individus avec exposition environnementale à l'amiante et pathologies bénignes des voies biliaires (n=5). Absence de témoin.	Chrysotile	Vésicule biliaire (ablation)	Détection de fibres d'amiante chez 3 des 5 individus. Description de la morphologie et de la composition chimique des fibres. Absence de donnée quantitative.



Références	Population, exposition, pathologie, groupe témoin (si existant)	Type d'amiante	Tissus analysés	Principaux résultats
Grosso <i>et al.</i> (2017)	Individus avec mésothéliome pleural et pathologies des voies biliaires (n=2). Absence de témoin.	Chrysotile et crocidolite	Vésicule biliaire	Détection de fibres d'amiante chez les 2 individus. Description de la morphologie et de la composition chimique des fibres. Les auteurs indiquent que les niveaux observés sont supérieurs à ceux observés dans Grosso <i>et al.</i> (2015) mais ne présentent pas de données quantitatives.
Grosso <i>et al.</i> (2019)	Individus avec exposition environnementale à l'amiante et atteints de cholangiocarcinomes (n=7). Absence de témoin.	Chrysotile	Foie	Détection de fibres d'amiante chez 5 des 7 individus. Description de la morphologie et de la composition chimique des fibres.

LD : limite de détection.

## 4.2.3 Données de biométrie chez l'animal

### 4.2.3.1 Voie orale

#### 4.2.3.1.1 *Données disponibles*

Dix-neuf études ont été recensées dans la littérature, visant à identifier, voire quantifier et mesurer, les dimensions de fibres d'amiante dans différents tissus, après ingestion, chez l'animal. Ces études sont présentées et discutées ci-dessous en fonction des échantillons analysés et des modes d'administration. Les protocoles de ces études sont présentés en Annexe 8.

#### Études ayant pour objectif l'analyse des fibres dans les tissus du TGI :

Des analyses de la muqueuse de côlon de rats exposés *via* la nourriture (6% de chrysotile) ont été réalisées par Westlake, Spjut et Smith (1965). Deux rats ont été sacrifiés après 3 mois d'exposition et des sections de leurs côlons ont été observées sur coupes en MET. Un rat supplémentaire a été sacrifié 3 jours après que l'amiante ait été éliminé de la nourriture pour analyser des sections de côlon, de nodules mésentériques et de rate en MET. Les résultats de l'étude montrent la présence de fibres de chrysotile à différentes localisations de l'épithélium, internalisées dans les cellules à mucus, les cellules musculaires lisses, l'interstitium et la *lamina propria* du côlon. Ces fibres auraient migré depuis le mucus vers la *lamina propria*. Aucune fibre n'a été détectée dans les nodules et dans la rate.

L'étude de Gross *et al.* (1974) regroupe six études conduites chez le rat par trois laboratoires avec différents types de fibres d'amiante. Pour ce qui concerne l'examen des fibres en MET, deux méthodes ont été employées, sur coupe et après digestion du tissu. Les auteurs ont discuté les avantages et intérêts de ces méthodes. Différents organes ont été analysés dans ces études : œsophage, estomac, intestin grêle, caecum, côlon, ganglions lymphatiques mésentériques, foie, rate, poumons. Les délais post-exposition étaient de 1 à 6 semaines. Quelques fibres ont été observées à la fois chez les rats exposés et témoins. Cependant, le faible pourcentage de rats chez lesquels ces fibres ont été observées ainsi que le type de fibres qui ne correspond pas à celui administré amène les auteurs à conclure à une absence de pénétration des fibres d'amiante dans les tissus analysés.

Des analyses de tissus de côlon chez les rats exposés au chrysotile *via* la nourriture pendant 24 mois ont également été réalisées par Donham *et al.* (1980). Les animaux ont ensuite reçu un régime alimentaire normal pendant au moins 30 jours avant leur sacrifice et l'analyse des tissus en MET, après incinération à basse température de coupes de tissus. Des fibres de chrysotile ont été identifiées dans 6 échantillons sur 10 chez les rats traités. Des fibres non identifiées comme du chrysotile ont été observées dans deux échantillons chez des animaux témoins.

LeFevre, Warren et Joel (1985) ont exposé des souris par gavage à différents types de particules microniques dont de l'amiante chrysotile (longueur : 1-5  $\mu\text{m}$ , épaisseur :  $\sim 0,2 \mu\text{m}$ ) *via* l'eau de boisson pendant 92 jours. Les animaux consommaient ensuite de l'eau non contaminée pendant 2 jours afin de réduire la quantité de particules dans la lumière intestinale. Des fragments d'intestin contenant des plaques de Peyer étaient ensuite prélevés et la présence de fibres était recherchée sur des coupes histologiques en microscopie optique. Un dépôt de particules de carbone et d'oxyde de fer a été observé au niveau de l'apex du dôme des plaques de Peyer. Les fibres d'amiante n'étaient pas détectées, ni le quartz, mais les macrophages étaient modifiés avec l'administration de chrysotile. On peut souligner que la méthode de détection employée (microscopie optique) permet difficilement d'observer des particules microniques et incolores.

Bolton et Davis (1976) n'ont pas observé de pénétration de fibres dans le tissu intestinal chez les rats exposés au chrysotile, à la crocidolite et à l'amosite *via* leur nourriture, lors de trois expérimentations d'une durée de quelques jours à 1 an. Les analyses des fibres ont été réalisées en MET et MEB (microscopie électronique à balayage) (après incinération des tissus) ou en microscopie optique (sans incinération des tissus). L'analyse des fibres dans les fèces a montré que la majorité était éliminée en 48 heures ; les fibres ne sont plus retrouvées dans les fèces à 72 heures. Dans les tissus intestinaux, les auteurs n'ont pas observé de chrysotile. D'autres particules (non amiante) de forme fibreuse ont été observées dans les tissus. Les auteurs ont estimé par modélisation, sur la base de 1 fibre trouvée dans un volume de tissu analysé, qu'il y avait 90% de probabilité qu'après 1 an d'ingestion, la quantité maximale de fibres pénétrant l'intestin du rat serait inférieure à 100 pour l'amosite, à 550 pour la crocidolite et à 1 500 pour le chrysotile.

Une absence de pénétration intestinale chez le rat exposé *via* son alimentation au chrysotile, à la crocidolite et à l'amosite a également été rapportée par Bolton, Davis et Lamb (1982), après analyse des fibres en MET et en MEB. Toutefois, des fibres ont occasionnellement été détectées dans différents organes (poumons, foie, rate, reins, intestin, nodules mésentériques et lymphatiques, omentum), sans analyse quantitative possible. Une tentative d'analyse de lien entre la présence de fibres dans les tissus et l'observation de lésions n'a montré aucune corrélation.

Zheng *et al.* (2019) ont utilisé la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier pour évaluer la migration du chrysotile chez la souris exposée à 1 mg/j pendant 5 jours *via* la consommation d'eau. Les résultats de l'étude montrent la présence de fibres dans les tissus de l'estomac et de l'intestin en quantités équivalentes, et dans le foie et le sang en moindre quantité. Dans l'intestin, le maximum est observé à J2, puis la quantité diminue progressivement avec le temps. A l'inverse, la quantité augmente progressivement dans le foie, pendant les 60 jours de l'étude. Dans le sang, un maximum est observé à J39, témoignant d'une cinétique différente selon les organes. Ces données témoignent d'un passage des fibres ingérées vers l'estomac et l'intestin, puis vers le foie et le sang. Aucune présence de fibre n'était retrouvée dans le cœur, la rate, les poumons et les reins, quel que soit la période de temps.

#### Études ayant pour objectif l'analyse des fibres dans le sang, dans le TGI et autres organes :

Quatre études montrent la présence de fibres dans le sang après exposition par voie orale (trois études chez le rat et une chez le babouin).

Cunningham et Pontefract (1973) ont injecté des fibres de chrysotile directement dans l'estomac (afin d'éviter une exposition par inhalation) à deux groupes de 5 rats, puis ont mesuré la présence de fibres en MET dans le sang orbital, la rate, l'omentum, le cœur, le cerveau et les poumons après 2 et 4 jours. Le premier groupe était exposé à  $9,4 \cdot 10^{12}$  fibres et sacrifié après 2 jours (groupe 1), le second groupe était exposé à  $94 \cdot 10^{12}$  fibres et sacrifié à 4 jours (groupe 2). Les fibres ont été analysées par MET après digestion chimique des tissus prélevés sur animaux préalablement lavés pour limiter les contaminations. Aucune fibre n'a été détectée dans le sang des animaux témoins. Un nombre significativement plus élevé de fibres dans le sang des animaux du groupe 1 à J2 comparativement aux témoins est rapporté (calculé à 0,1% de la dose injectée en nombre de fibres). En revanche, il n'y a pas de différence statistiquement significative de la quantité de fibres d'amiante mesurée dans le sang des animaux du groupe 2 comparativement aux témoins. Dans les tissus, les auteurs ont rapporté une augmentation non significative du nombre de fibres par rapport aux témoins, sauf dans le cerveau où la différence était statistiquement significative à J4. L'omentum était la localisation où le nombre de fibres était le plus élevé.

Dans cette même étude, les auteurs ont administré par voie intraveineuse du chrysotile marqué aux rats et ont observé une épuration rapide (mesures à 6 minutes, 1 heure et 24

heures). Les auteurs notent qu'une faible quantité de chrysotile traverse la paroi gastro-intestinale et se concentre dans le péritoine, le foie et les poumons, mais sans quantification possible en raison des doses trop faibles.

Une augmentation non statistiquement significative du nombre de fibres de chrysotile dans le sang de rats exposés par ingestion a également été rapportée par Cunningham *et al.* (1977), 6 semaines après exposition. Une analyse des tissus en MET après leur incinération a montré des niveaux en chrysotile plus élevés dans (par ordre décroissant) l'omentum, le cerveau, le poumon, le foie et le rein des animaux traités comparativement aux témoins. Ces différences étaient significatives pour l'omentum, le poumon, le rein et le cerveau, mais pas pour le foie. Les plus fortes concentrations d'amiante ont été mesurées dans l'omentum, avec des teneurs jusqu'à 10 fois plus élevées que dans les autres organes étudiés. Les auteurs concluent qu'une faible quantité de chrysotile peut pénétrer la paroi gastro-intestinale.

Dans une troisième étude chez le rat, deux groupes de 5 animaux ont été exposés au chrysotile UICC ou à du chrysotile sédimenté (pour obtenir des fibres de longueur inférieure à 5 µm) dans l'eau selon cinq différents régimes alimentaires correspondant au total à 15 expérimentations différentes<sup>17</sup> (Weinzweig et Richards 1983). Le sang a été recueilli après lavage de la surface abdominale à l'éthanol 80% et la ligature de la veine porte hépatique à 1, 2, 7, 12, 24 et 48 heures après l'expérimentation. Les auteurs ont détaillé la méthode de traitement du sang et de comptage des fibres avec évaluation du rendement de la méthode. Les fibres ont été identifiées selon les critères OMS (rapport d'allongement de 3/1 et aspect tubulaire, c'est-à-dire tube central dense) après analyse en MET et en MEB. Une évaluation de la récupération des fibrilles dans le sang au cours de la procédure expérimentale a été effectuée. D'après les valeurs de contrôle, la récupération des fibrilles était toujours comprise entre 65 et 70%. Dans 6 des 15 expérimentations, le nombre de fibres dans le sang des animaux exposés était significativement plus élevé comparativement aux animaux témoins, avec un maximum atteint 7 heures après ingestion dans la majorité des protocoles. Tenant compte des limitations, les auteurs concluent que les fibres atteignent le flux sanguin après ingestion, indépendamment de la dose, *via* un possible mécanisme de persorption. Les auteurs concluent à l'existence du passage d'un faible nombre de fibres dans le sang comparativement à la dose ingérée. Ils ne mentionnaient pas de comparaison de résultats entre les échantillons utilisés (chrysotile sédimenté ou non).

Kaczinski et Hallenbeck (1984) ont réanalysé les tissus de deux babouins (l'un exposé au chrysotile et à la crocidolite et l'autre témoin) de l'étude de Hallenbeck, Markey et Dolan (1981) ; ces derniers concluaient que l'hypothèse selon laquelle les fibres ingérées peuvent pénétrer le tissu gastro-intestinal du babouin et migrer vers d'autres tissus n'était pas vérifiée par les données obtenues. Les tissus à réanalyser étaient coupés avec une nouvelle lame pour chaque échantillon. Un filtre à blanc a également été traité avec les échantillons d'essai et de contrôle pour chaque type de tissu analysé. Les valeurs du nombre de fibres/cm<sup>2</sup> des témoins ont ensuite été ajustées sur les niveaux d'amiante des blancs et la contamination a été calculée (en fibres/mg de tissu). Pour quelques tissus, les concentrations des contrôles étaient supérieures à celles de leurs blancs respectifs. Kaczinski et Hallenbeck (1984) suggèrent que des facteurs environnementaux (nourriture, air, eau et liquides) sont à l'origine de ces observations ; ils mentionnent également que la distribution des fibres dans les organes n'est pas homogène et que seule une partie de l'organe est examinée. Trois améliorations méthodologiques ont été réalisées dans cette réanalyse de 1984 : définition du rendement ; modification de la méthode de dépôt sur les grilles et utilisation d'une plus grande quantité de tissu (5 grammes au lieu de 1 gramme), avec réduction de la limite inférieure de détection. Le

<sup>17</sup> Groupe 1 : 50 mg/jour de chrysotile UICC pendant un mois puis une dose unique de 50 mg ; Groupe 2 : une dose unique de 50 mg de chrysotile UICC ; Groupe 3 : 50 mg de chrysotile UICC pendant un mois puis une dose unique de 50, 30, 15 ou 1 mg ; Groupe 4 : une dose unique de 50mg, 1 mg, 10µg ou 0,1 µg de chrysotile sédimenté ; Groupe 5 : 10 µg de chrysotile sédimenté pendant 20 semaines puis une dose unique de 50 mg, 1 mg, ou 10 µg.

sang était prélevé après la dernière administration d'amiante et au moment du sacrifice de l'animal. Le nombre de fibres de chrysotile dans le sang du babouin traité était significativement plus élevé que celui du témoin (après le gavage et au sacrifice). Le nombre de fibres de chrysotile était également significativement plus élevé dans l'estomac, le cœur et le pancréas du babouin traité comparativement au témoin, et du même ordre de grandeur pour les reins, les poumons et le foie. Pour la crocidolite, le nombre de fibres était significativement plus élevé dans le sang du babouin traité comparativement au témoin, uniquement pour l'échantillon prélevé après la dernière administration. Le nombre de fibres était également significativement plus élevé dans le cœur du babouin traité comparativement au témoin. Dans les autres tissus, les niveaux étaient comparables.

#### Études ayant pour objectif l'analyse de fibres dans la lymphe :

Sebastien, Masse et Bignon (1980) ont conduit deux expérimentations chez le rat. Dans la première, les rats étaient exposés par gavage au chrysotile (UICC) et à la crocidolite (UICC) *via* l'insertion dans l'œsophage de capsules de gélatine qui contenaient de l'amiante, afin de ne pas induire de risque de contamination liée à l'inhalation possible de fibres. Dans la deuxième expérimentation, les rats étaient exposés *via* la nourriture au chrysotile (de grade « S » et « I » utilisés dans le programme NTP). Les doses de fibres étaient calculées pour chaque rat : entre 17 et 34.10<sup>10</sup> fibres de chrysotile et entre 7 et 21.10<sup>10</sup> fibres de crocidolite.

La lymphe a été recueillie en continu par cathétérisme. Un échantillon de lymphe a été recueilli chez chacun des deux animaux témoins, à trois temps différents. Ces échantillons étaient exempts de fibres. Les durées et les volumes collectés étaient respectivement de 2 heures pour 1,5 mL prélevés, de 6 heures pour 3 mL prélevés et de 2 heures pour 6 mL prélevés.

Chez les animaux traités par gavage, des fibres ont été détectées chez les 5 rats exposés au chrysotile et chez 3 des 5 rats exposés à la crocidolite. L'étude des cinétiques du chrysotile montre que la quantité de fibres dans la lymphe reste constante au cours de l'analyse (mesures entre 2 heures et 64 heures). Pour la crocidolite, les temps sont de 6 à 34 heures. Avec ces fibres, le taux de récupération, par rapport au total de fibres récupérées à 34 heures, est de 90% durant les 16 premières heures après l'ingestion.

Chez les rats exposés *via* la nourriture, des fibres ont été détectées chez 13 des 15 rats exposés au chrysotile de grade S et chez 4 des 8 rats exposés au chrysotile de grade I.

#### Autres études ayant analysé les fibres dans des tissus, dont le cortex rénal :

Patel-Mandlik, Hallenbeck et Millette (1979) ont observé une augmentation statistiquement significative du nombre de fibres dans la médulla et le cortex rénal, et dans la rate et le foie d'un babouin exposé à des fibres de chrysotile par ingestion, comparativement à un animal non traité. Ils mentionnaient cependant que le faible nombre de fibres détectées nécessitait la réalisation d'études ultérieures.

L'étude de Patel-Mandlik et Millette (1980) complète celle de Patel-Mandlik, Hallenbeck et Millette (1979). Onze tissus ont été examinés chez un babouin exposé au chrysotile et un babouin témoin. Une augmentation statistiquement significative du nombre de fibres dans les échantillons de l'animal exposé, par rapport à l'animal témoin, était observée (par ordre de différence de plus à moins grande) dans le cortex rénal, les ganglions lymphatiques, la rate, le côlon, l'œsophage et la substance médullaire du rein.

Patel-Mandlik et Millette (1983a) et Patel-Mandlik et Millette (1983b) ont examiné les fibres dans le cortex rénal et leur accumulation avec le temps après gavage. Les tissus ont été prélevés chez des rats exposés *in utero* et de J7 à leur mort naturelle ou leur sacrifice. Quatre groupes d'âges (20 animaux au total) ont été constitués : de 0 à 200 jours, de 200 à 400 jours, de 400 à 600 jours et de 600 à 800 jours afin de rechercher une relation dose-réponse. Après analyse en MET, des fibres ont été retrouvées dans les échantillons de 17 rats sur 20 avec un niveau moyen de 5,34.10<sup>3</sup> fibres par milligramme de tissu sec, significativement plus élevé que celui mesuré chez les animaux témoins (moyenne de 0,23.10<sup>3</sup> fibres/mg de tissu sec). Les

auteurs montrèrent également que la dose cumulée augmentait avec le temps (en fait avec l'âge car exposition chronique) ; le nombre de fibres le plus élevé est constaté pour les échantillons de 600-800 jours, et le plus faible pour ceux de 0-200 jours. Cependant, la différence du nombre de fibres dans les échantillons n'est pas significative. Pour un rat, l'analyse d'échantillons de poumon et d'omentum ont montré la présence de fibres dans l'omentum mais pas dans le poumon.

#### Études ayant pour objectif l'analyse des fibres dans le poumon :

Chez le rat exposé *via* l'administration d'eau contenant 1,5 ou 3,0 g/L de chrysotile, une augmentation statistiquement significative de la prolifération de cellules mésothéliales pleurales était rapportée chez les animaux traités par rapport aux témoins non exposés (Hasanoglu *et al.* 2008). Dans les 2 groupes traités (5/6 rats dans le groupe le plus exposé), des corps asbestosiques ont été retrouvés dans le poumon et dans la rate qui présente une fibrose et la présence de fibrilles ; le foie et les ganglions mésentériques étaient normaux. Chez les animaux témoins, il n'a pas été détecté d'anomalie au niveau du poumon et de la rate. Les auteurs précisent qu'ils n'ont pas détecté de chrysotile dans l'environnement, que les fèces étaient enlevées immédiatement après expulsion. Ils font l'hypothèse d'un transfert de l'amiante par la voie lymphohématogène ; les corps asbestosiques pourraient pénétrer dans le poumon par la circulation sanguine.

#### Études ayant mesuré les fibres dans les urines :

Deux études ont recherché les fibres d'amiante dans les urines, par MET. Hallenbeck et Patel-Mandlik (1979) ont exposé un babouin au chrysotile et ont observé une augmentation statistiquement significative du nombre de fibres dans les échantillons d'urines (obtenues par sondage) post-gavage comparativement aux mesures effectuées avant le gavage. Il est à noter que 4 des 7 échantillons pré-gavage contenaient des fibres de chrysotile. Hallenbeck, Markey et Dolan (1981) disposaient d'un animal exposé au chrysotile et d'un témoin, et n'ont pas observé de différences du nombre de fibres dans les urines (obtenues par sondage) de cet animal comparativement au témoin, ni dans le sang également analysé. Pour rappel, les échantillons de sang et de tissu de cette étude ont été réanalysés dans l'étude de Kaczinski et Hallenbeck (1984), amenant à conclure à la présence de fibres dans ces échantillons. En revanche, les échantillons d'urines n'ont pas été réanalysés.

#### Données sur le passage transplacentaire

Haque *et al.* (2001) ont exposé des souris au chrysotile par gavage pendant deux jours. Les souris ont ensuite été accouplées et les femelles ont à nouveau été exposées par gavage pendant la gestation. Les nouveau-nés étaient sacrifiés à J8, J11, J19 ou J20 jours. Des échantillons de poumons, foie, cœur, rate, reins et intestin (pour mise en paraffine), et de foie et poumon (pour digestion et analyse MET et EDAX) ont été prélevés. Il n'y avait pas de chrysotile dans les tissus des animaux témoins. Les résultats de l'étude rapportent un nombre de fibres statistiquement plus élevé (environ x 3) dans le poumon que dans le foie (moyenne : 780 fibres/g et médiane : 429 fibres/g vs. moyenne : 214 fibres/g et médiane : 142 fibres/g). Les dimensions des fibres étaient équivalentes dans les deux organes. Il n'a pas été mis en évidence d'association entre le nombre de fibres et l'âge des nouveau-nés. Les auteurs suggèrent un transfert transplacentaire et discutent la possibilité d'une contamination lors de la lactation, mais considèrent que le nombre de fibres est trop élevé pour correspondre à une contamination des échantillons.

### CONCLUSIONS

On peut noter que dans de nombreuses études, un certain nombre de fibres ont été détectées dans les échantillons témoins, parfois en dépit de précautions pour éviter des contaminations lors des prélèvements. Ces contaminations ont été souvent attribuées à la présence de fibres dans l'air. Cela suggère que les animaux ont pu inhaler une faible quantité de fibres pouvant le cas échéant expliquer la présence de fibres dans le poumon.



Pour ce qui concerne la méthode analytique, les tissus ont été le plus souvent digérés ou incinérés, mais le rendement de la méthode n'était mentionné que dans deux études (Kaczynski et Hallenbeck 1984; Weinzweig et Richards 1983). Ces auteurs ont rapporté une augmentation statistiquement significative du nombre de fibres respectivement dans le sang (rat), dans le cœur, le pancréas, le sang et la rate (babouin). Certains auteurs ont recherché les fibres dans des coupes histologiques. On peut noter que la détection de fibres en microscopie optique est difficile en raison de leurs faibles dimensions.

En synthèse, suite à une exposition par gavage ou *via* l'alimentation, la présence de fibres d'amiante est observée dans différents tissus. Le nombre de fibres est significativement plus élevé dans les tissus des animaux traités, comparativement aux témoins, dans la majorité des études (Tableau 22).

- **Dans des tissus d'organes du TGI** : trois études rapportent la présence de fibres dans le côlon chez le rat et le babouin, une étude rapporte la présence de fibres dans l'œsophage chez le babouin et une étude rapporte la présence de fibres dans l'estomac chez le babouin. En revanche, deux études n'ont pas observé de fibres d'amiante dans le tissu intestinal chez le rat.
- **Dans d'autres organes digestifs** : une étude chez le babouin rapporte la présence de fibres dans le pancréas, une étude chez le babouin et une étude chez la souris rapportent la présence de fibres dans le foie et trois études chez le rat rapportent la présence de fibres dans l'omentum.
- **Dans d'autres organes non digestifs** : deux études chez le rat et deux études chez le babouin rapportent la présence de fibres dans les reins, deux études chez le babouin rapporte la présence de fibres dans la rate, deux études chez le rat rapportent la présence de fibres dans le poumon<sup>18</sup>, une étude chez le rat rapporte la présence de fibres dans le cerveau et une étude chez le babouin rapporte la présence de fibres dans le cœur.
- **Dans les urines** : deux études chez le babouin ont analysé la présence de fibres dans les urines. Une étude rapporte un nombre significativement plus élevé de fibres dans les urines des animaux traités comparativement aux témoins, et l'autre non.
- **Dans le sang, la lymphe et les ganglions lymphatiques** : trois études chez le rat et une chez le babouin rapportent la présence de fibres dans le sang, une étude chez le rat rapporte la présence de fibres dans la lymphe.
- **Des données de cinétique** chez le rat ont montré une élimination rapide des fibres contenues dans le sang, les ganglions lymphatiques ou la lymphe après ingestion. Les données post-exposition détectent la présence de fibres plusieurs semaines ou mois après la fin de l'exposition (Cunningham *et al.* 1977; Donham *et al.* 1980; Zheng *et al.* 2019).
- Le passage des fibres à travers la paroi gastro-intestinale, après exposition par voie orale, pourrait dépendre de la distribution de la longueur des fibres, comme cela est suggéré par Hallenbeck, Markey et Dolan (1981) et par les travaux de Sebastien, Masse et Bignon (1980) qui ont montré que le taux de récupération maximal des fibres était plus élevé pour le chrysotile I (non détectable –  $2,1 \cdot 10^{-4}$ ) que pour le chrysotile S (non détectable –  $2,1 \cdot 10^{-6}$ ), qui correspond à un taux de récupération supérieur des fibres de taille intermédiaire par rapport aux fibres courtes.

---

<sup>18</sup> Hasanoglu *et al.* (2008) utilise du chrysotile d'Anatolie non caractérisé sur le plan physico-chimique et non utilisé par d'autres auteurs, qui pourrait avoir des propriétés particulières pour interagir avec des protéines et former des corps asbestosiques. Toutefois, l'étude de Cunningham qui utilise du chrysotile 7RF02 observe également la présence de fibres dans le poumon. Ces deux études portaient sur le rat exposé via l'eau de boisson.



Tableau 22 : Synthèse des résultats des études de biométrie chez l'animal par ingestion

Tissu	Espèce	Présence de fibres ?	Références
<b>ORGANES DU TGI</b>			
Intestin	Rat	NON	Bolton et Davis (1976) ; Bolton, Davis et Lamb (1982)
Côlon	Rat	OUI*	Westlake, Spjut et Smith (1965) ; Donham <i>et al.</i> (1980)
Côlon	Babouin	OUI*	Patel-Mandlik et Millette (1980)
Oesophage	Babouin	OUI*	Patel-Mandlik et Millette (1980)
Estomac	Babouin	OUI*	Kaczinski et Hallenbeck (1984)
<b>AUTRES ORGANES DIGESTIFS</b>			
Pancréas	Babouin	OUI*	Kaczinski et Hallenbeck (1984)
Foie	Babouin	OUI*	Patel-Mandlik, Hallenbeck et Millette (1979)
Foie	Souris	OUI*	Zheng <i>et al.</i> (2019)
Omentum	Rat	OUI*	Cunningham et Pontefract (1973) ; Cunningham <i>et al.</i> (1977) ; Patel-Mandlik et Millette (1983a, 1983b)
<b>AUTRES ORGANES NON DIGESTIFS</b>			
Reins	Rat	OUI*	Cunningham <i>et al.</i> (1977) ; Patel-Mandlik et Millette (1983a, 1983b)
Reins	Babouin	OUI*	Patel-Mandlik, Hallenbeck et Millette (1979) ; Patel-Mandlik et Millette (1980)
Rate	Babouin	OUI*	Patel-Mandlik, Hallenbeck et Millette (1979) ; Patel-Mandlik et Millette (1980)
Rate	Rat	OUI (corps asbestosiques)	Hasanoglu <i>et al.</i> (2008)
Poumon	Rat	OUI *	Cunningham <i>et al.</i> (1977)
Poumon	Rat	OUI (corps asbestosiques)	Hasanoglu <i>et al.</i> (2008)
Cerveau	Rat	OUI*	Cunningham <i>et al.</i> (1977)
Coeur	Babouin	OUI*	Kaczinski et Hallenbeck (1984)
<b>URINES</b>			
Urines	Babouin	OUI*	Patel-Mandlik, Hallenbeck et Millette (1979)
Urines	Babouin	OUI	Hallenbeck, Markey et Dolan (1981)
<b>SANG, LYPHE ET GANGLIONS LYMPHATIQUES</b>			
Sang	Rat	OUI	Cunningham et Pontefract (1973) ; Cunningham <i>et al.</i> (1977) ; Weinzwieg et Richards (1983)*
Sang	Babouin	OUI*	Kaczinski et Hallenbeck (1984)
Lymphes	Rat	OUI*	Sebastien, Masse et Bignon (1980)
Ganglions lymphatiques	Rat	OUI*	Patel-Mandlik et Millette (1980)

\* Différences statistiquement significatives entre groupe exposé et groupe témoin.

#### 4.2.3.1.2 Informations relatives aux mécanismes de passage de la paroi gastro-intestinale

Les mécanismes par lesquels les fibres d'amiante traverseraient la paroi gastro-intestinale ne sont pas connus avec certitude car peu de données existent dans la littérature. Certains

travaux utilisant d'autres particules attestent néanmoins que des voies de passage au travers de cette paroi sont possibles.

Le passage de fibres d'amosite au travers de la muqueuse a été observé dans un modèle *ex vivo* de segment de jéjunum de rat exposé *in vivo*. La présence de fibres a été détectée au bout d'une heure dans la *lamina propria* (Storeygard et Brown Jr 1977).

Des données concernant d'autres types de particules apportent des informations sur les mécanismes de passage de particules solides à travers la paroi gastro-intestinale. Volkheimer (1974) a observé que des particules de taille micrométrique (cellulose, granules d'amidon) passaient entre (et non au travers) des cellules de la barrière gastro-intestinale. Ce mécanisme de passage est décrit par les auteurs sous le terme de « persorption », mécanisme correspondant au passage paracellulaire évoqué au paragraphe 4.2.1 pour les cellules épithéliales pulmonaires.

Cependant, Cook (1983) précise que la possibilité d'un passage des fibres à travers les cellules de la barrière intestinale n'est pas à écarter, malgré l'observation du phénomène de persorption. Les dimensions des fibres d'amiante sont en effet plus petites que celles des granules d'amidon utilisés par Volkheimer (1974). Le diamètre physique de la plupart des fibres d'amiante se rapproche de la taille des particules de carbone (de 0,02 à 0,05  $\mu\text{m}$ ) observées par Joel, Laissue et LeFevre (1978), lesquelles pénètrent l'épithélium recouvrant les plaques de Peyer.

Une étude récente a porté sur l'absorption spatio-temporelle, le long de l'intestin et le transfert dans le sang, de particules de  $\text{TiO}_2$  chez des souris exposées une seule fois par voie orale (Coméra *et al.* 2020). Ces particules transloquent *via* les villosités de l'épithélium de l'intestin grêle plutôt que par les plaques de Peyer. Une absorption majoritaire est observée *via* les cellules à mucus et le passage paracellulaire par les jonctions serrées entre les entérocytes.

L'état de la perméabilité paracellulaire est vraisemblablement un paramètre important qui conditionne les mécanismes de translocation des particules qui ont atteint l'intestin. Il a été mentionné plus haut que les fibres pouvaient augmenter la perméabilité paracellulaire. Cette aptitude ne semble pas limitée aux fibres et aux cellules pulmonaires, mais elle a été aussi observée, par exemple *in vitro*, avec une lignée établie de cellules de côlon (caco-2) exposées à des nanoparticules (Imai *et al.* 2017). Cela est aussi rapporté pour certaines bactéries entéropathogènes (Barreau et Hugot 2014). Il a été aussi noté que l'état d'agglomération des particules altérerait la perméabilité paracellulaire, comme cela a été observé avec des particules de  $\text{TiO}_2$  (Brun *et al.* 2014).

Des recherches complémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes de transfert des fibres d'amiante au niveau de l'intestin, et une étude exhaustive des modes de transfert des particules autres que l'amiante apporterait des informations sur les mécanismes biologiques (activation des voies de transfert par exemple). Toutefois, il n'est pas exclu que les fibres passent la barrière intestinale *via* différents mécanismes, incluant l'internalisation par les cellules intestinales, mais aussi par un passage paracellulaire. Il est vraisemblable que le mode de transfert des particules dépend de leurs propriétés (dimensions et charge par exemple), de la localisation du dépôt dans l'intestin et de leurs effets sur les cellules pouvant conduire, le cas échéant, à une altération de la perméabilité entre les cellules.

Sur le plan quantitatif, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour permettre une estimation précise de la fraction de fibres ingérées qui passent la paroi gastro-intestinale mais les auteurs s'accordent sur le fait que cette quantité est faible (Cook 1983; Sebastien, Masse et Bignon 1980; Weinzweig et Richards 1983). La seule étude ayant quantifié ce transfert est celle de Sebastien, Masse et Bignon (1980), qui l'estiment de l'ordre de  $10^{-4}$  à  $10^{-7}$  fois le nombre de celles introduites au niveau de l'estomac : pour le chrysotile de  $6,9 \cdot 10^{-7}$  à  $3 \cdot 10^{-5}$  et pour le crocidolite non détectable à  $5,6 \cdot 10^{-7}$ , ce qui indique une différence entre les deux types de fibres pour les échantillons analysés.

L'étude de Sebastien, Masse et Bignon (1980) montre, par une expérience de cathétérisme lymphatique chez le rat après ingestion de chrysotile, à court terme, que le passage lymphatique après gavage est un phénomène rapide, achevé en 16 heures pour 90% du chrysotile transféré. La quantité de fibres transférée varie en fonction de la quantité ingérée.

La pénétration des fibres de crocidolite à travers la paroi de l'intestin, serait plus importante que celle de l'anthophyllite du fait que les fibres d'anthophyllite sont en général plus épaisses que celles de crocidolite (CIRC 1977).

#### 4.2.3.1.3 Informations relatives aux dimensions des fibres dans les tissus

Plusieurs auteurs ont rapporté que les fibres identifiées dans les tissus ou liquides extra-gastro-intestinaux sont des fibres courtes, ce qui pourrait traduire un transfert préférentiel des fibres courtes, comme c'est le cas lors du transfert vers les ganglions thoraciques après inhalation (Cunningham *et al.* 1977; Patel-Mandlik et Millette 1983a, 1983b). Les longueurs des fibres mesurées dans les échantillons analysés sont majoritairement inférieures à 1 µm (Hallenbeck, Markey et Dolan 1981; Westlake, Spjut et Smith 1965) voire 0,5 µm (Patel-Mandlik et Millette 1983a, 1983b; Weinzweig et Richards 1983). Des fibres plus longues sont observées dans l'étude de Patel-Mandlik et Millette (1980) ; elles ont une longueur comprise entre 0,16 et 9,30 µm dans les tissus du TGI (œsophage, estomac, duodenum, cecum, côlon) et entre 0,16 et 35 µm dans les autres tissus (ganglions lymphatiques, foie, rein (cortex et medulla), rate, cœur). Les auteurs mentionnent que ces dimensions sont comparables à celles des fibres administrées mais sans donner de détails sur ces dimensions (chrysotile UICC).

Dans l'étude de Sebastien, Masse et Bignon (1980), la distribution des fibres identifiées dans la lymphe médiastinale de rats exposés à l'amiante par ingestion est bimodale, avec des fibres longues également détectées.

Les études les plus informatives sont celles ayant analysé les dimensions des fibres dans les préparations administrées et dans les échantillons analysés. Parmi les 5 études identifiées :

- Les longueurs des fibres dans les tissus sont similaires à celles mesurées dans les préparations administrées dans deux études. Cunningham et Pontefract (1973) mentionnent que la plupart des fibres administrées *via* l'eau de boisson font de 0,5 à 2 µm de longueur. Elles ont été sélectionnées par technique de sédimentation dans l'eau (30 min) pour faire tomber les fibres les plus longues et lourdes. L'objectif est de sélectionner des fibres de longueur comparable à celles retrouvées dans des boissons citées dans la littérature. Très peu de fibres de longueur supérieure à 20 µm ont été observées, la plupart des fibres de cette longueur, plus épaisses que des fibrilles, sédimentent au bout de 30 min. Dans les tissus, la quasi-totalité des fibres ont une longueur comprise entre 0,2 et 2 µm, mais deux fibres de respectivement 15 µm et 23,5 µm ont été mesurées dans le péritoine et le sang. Dans l'étude de Patel-Mandlik, Hallenbeck et Millette (1979), la majorité des fibres administrées et retrouvées dans les tissus avaient une longueur comprise entre 0,5 et 1 µm (33,4% pour les fibres UICC administrées vs. 26,6% pour les fibres mesurées dans les reins), suivi des fibres de longueur comprises entre 1 et 2 µm (19,8% des fibres UICC administrées vs. 23,0% des fibres mesurées dans le rein) et des fibres de longueur comprise entre 2 et 5 µm (13,2% des fibres UICC administrées vs. 5,5% des fibres mesurées dans le rein). La proportion de fibres de longueur supérieure diminue ensuite fortement.
- La proportion de fibres courtes est plus importante dans les échantillons analysés que dans la préparation administrée dans deux études. Dans l'étude de Cunningham *et al.* (1977), la majorité des fibres dans les tissus analysés ont une longueur inférieure à 0,5 µm (52,3% dans l'omentum, 94,8% dans le poumon, 87,5% dans les reins, 65,3% dans le foie et 100% dans le cerveau). Dans le sang, les fibres mesurées sont plus longues (11% des fibres ont une longueur inférieure à 0,5 µm, 55,6% ont une longueur comprise entre 0,5 et 1 µm et 33,3% ont une longueur comprise entre 1 et 5 µm). Dans

la préparation administrée, la majorité des fibres (49%) ont une longueur comprise entre 1,1 et 3 µm. Dans l'étude de Hallenbeck et Patel-Mandlik (1979), la longueur des fibres mesurées dans les tissus varie de 0,14 à 2,64 µm, avec une moyenne de 0,44 µm et une médiane de 0,36 µm. La majorité des fibres (65,3%) ont une longueur comprise entre 0,2 et 0,5 µm, contre 35% de fibres de ces dimensions dans la préparation administrée. Une troisième étude sur le passage de la barrière placentaire rapporte que les fibres observées dans les tissus des rats exposés *in utero* sont légèrement plus courtes que les fibres UICC administrées. Dans les poumons, les fibres ont une longueur moyenne de 18,48 µm (de 2,7 à 67,5 µm) ; dans le foie, les fibres ont une longueur moyenne de 18,30 µm (de 3,59 à 43,3 µm). Les fibres administrées sont des fibres de chrysotile UICC de longueur moyenne de 22,4 µm (de 2,3 à 70,0 µm).

Certains auteurs suggèrent un passage privilégié des fibres les plus courtes. L'hypothèse d'une dégradation des fibres par les fluides biologiques est également discutée par certains auteurs comme un élément pouvant contribuer à une diminution de la longueur des fibres dans les tissus analysés.

#### 4.2.3.1.4 Limites dans l'interprétation des études de biométrie

Deux revues de la littérature portant sur les études de biométrie chez l'animal ont discuté des limites de l'interprétation des données obtenues (Cook 1983; Kaczinski et Hallenbeck 1984). La majorité des limites documentées dans les études expérimentales peuvent s'appliquer aux études chez l'Homme.

En révisant la littérature examinant la pénétration au niveau de l'intestin après ingestion, Cook (1983) a souligné l'impact que pouvaient avoir certains facteurs sur la fiabilité des informations fournies par chaque expérimentation sur la pénétration des fibres. On peut citer le type d'exposition (type de fibres, nature de la nourriture ou des liquides ingérés, temps écoulé après la dernière exposition, charge de fibres initiale), les facteurs biologiques (variabilité de la perméabilité intestinale de l'espèce considérée) ou encore la méthodologie générale employée (représentativité des échantillons d'organes prélevés, préparation de l'échantillon, sensibilité de la méthode analytique utilisée, contamination des blancs de laboratoire). La structure et la chimie des fibres d'amiante sont également des paramètres à prendre en compte. La dissociation en fibrilles et la fracturation des fibres modifient en effet leur nombre et leur dimension (Coffin, Palekar et Cook 1983). Enfin, les auteurs estiment que le nombre, la taille et l'état d'agrégation/d'enchevêtrement des fibres sont également à considérer. Les fibres très épaisses ou les fibres se présentant sous la forme de paquets se comportent différemment des fibres fines et individualisées (Cook 1983).

Kaczinski et Hallenbeck (1984) ont quant à eux considéré comme non concluants les résultats de 5 études mettant en évidence la pénétration et la migration de fibres dans l'intestin chez le rat. Ils s'appuient sur le constat de différents problèmes méthodologiques : (i) le faible nombre de fibres observées par maille de grille de MET<sup>19</sup> (Hallenbeck et Patel-Mandlik 1979) ; (ii) le nombre limité de données de contrôle négatif (Sebastien, Masse et Bignon 1980) ; (iii) les données des groupes témoins et exposés insuffisamment détaillées (Donham *et al.* 1980; Westlake, Spjut et Smith 1965) ou (iv) le comptage des fibres rapporté en fibres/g de tissu, sans connaissance exacte du nombre de fibres comptées (Cunningham *et al.* 1977). Par ailleurs, dans de nombreuses études, le nombre d'animaux dans chaque groupe est très faible ou non renseigné, amenant une puissance statistique trop limitée pour conclure fermement (Hallenbeck et Patel-Mandlik 1979; Kaczinski et Hallenbeck 1984; Patel-Mandlik, Hallenbeck et Millette 1979; Patel-Mandlik et Millette 1980; Weinzweig et Richards 1983). Concernant les

<sup>19</sup> Plus le nombre de mailles sur une grille est élevé, plus leurs surfaces sont petites. Un faible nombre de fibres par maille de grille de MET nécessite de compte un nombre important de mailles pour avoir une mesure précise.

études négatives, Kaczinski et Hallenbeck (1984) soulignent qu'elles ne prennent pas en compte le rendement d'extraction de l'amiante après préparation des échantillons de tissus. Il n'est donc pas possible de savoir si la sensibilité de la méthode utilisée était suffisante pour détecter l'amiante, surtout si les concentrations dans les tissus sont très faibles. De plus, les études ne fournissent – pour la plupart – que des informations incomplètes ou pas d'information sur la limite de détection de la méthode analytique utilisée, ou indiquent une limite de détection élevée (Hallenbeck, Markey et Dolan 1981). Kaczinski et Hallenbeck (1984) ont réanalysé les mêmes échantillons provenant d'un babouin exposé par gavage à du chrysotile et à du crocidolite de l'étude de Hallenbeck, Markey et Dolan (1981) après un ajustement méthodologique, afin d'augmenter la sensibilité de la méthode analytique, et ont obtenu des résultats différents. Le rendement d'extraction de l'amiante après préparation des échantillons a été estimé entre 61% et 100%. Contrairement aux conclusions de 1981, le nombre de fibres de chrysotile par mg de tissu était significativement plus élevé dans l'estomac, le cœur, la rate, le pancréas et le sang des animaux traités par rapport aux témoins.

La méthode d'analyse doit être aussi considérée pour interpréter les données de quantification des fibres dans les tissus ou fluides biologiques. Le plus souvent, la métrologie a été effectuée par analyse en MET. Plus récemment, une technique de microscopie électronique à transmission analytique (META) a été utilisée pour l'identification et la quantification des fibres. Elle associe à la caractérisation morphologique une détermination des éléments chimiques de la fibre observée, ce qui est intéressant pour différencier l'amiante d'autres fibres dans le cas de contamination par d'autres types de particules (Haque *et al.* 2001; Storeygard et Brown Jr 1977; Zheng *et al.* 2019).

Concernant les études expérimentales par ingestion de nourriture, la possibilité qu'une partie des fibres d'amiante présentes dans la nourriture ait été inhalée ne peut être exclue, même si les auteurs ont utilisé de l'huile de maïs pour limiter ce phénomène (Cunningham *et al.* 1977).

**En conclusion, malgré les limites identifiées dans les études citées, il existe des éléments en faveur d'un passage des fibres d'amiante ingérées au travers de la muqueuse digestive et de leur dissémination dans l'organisme. Le mécanisme par lequel les fibres d'amiante traversent la paroi gastro-intestinale n'est cependant pas connu, et les données sont trop limitées pour estimer de façon quantitative fiable la part d'amiante transférée vers les cellules cibles digestives. Dans les études expérimentales disponibles, les fibres mesurées dans les tissus sont généralement des fibres courtes, de longueur micrométrique. Compte tenu du faible nombre d'études disponibles, il est difficile de tirer une conclusion générale sur le passage des fibres en fonction de leurs dimensions.**

#### 4.2.3.2 Voie respiratoire

##### 4.2.3.2.1 *Données relatives à l'amiante*

Les études expérimentales ayant étudié le dépôt de fibres d'amiante dans les voies respiratoires et à leur distribution dans l'organisme après inhalation sont peu nombreuses, relativement anciennes, et présentent des limites évoquées ci-dessous.

Morgan *et al.* (1975) ont exposé des rats (méthode « nez seul »<sup>20</sup>) à des fibres d'amiante (chrysotile, amosite, crocidolite ou anthophyllite) marquées par irradiation neutronique. Après une exposition de 30 minutes, le dépôt total des fibres dans l'appareil respiratoire et le TGI était de 31% à 64% de la quantité inhalée (calculée à partir du volume d'air inspiré par le rat et la concentration pondérale d'amiante dans l'aérosol) ; en particulier, 51% à 61% se retrouvait dans le TGI, 30% à 38% dans les voies aériennes inférieures, 2% dans l'œsophage

<sup>20</sup> Les animaux sont placés dans un tube ; seul le nez de l'animal est en contact avec l'aérosol.



et 6% à 9% dans les voies nasales, selon le type de fibres. Les auteurs considèrent qu'après 30 minutes, les fibres présentes dans le TGI proviennent des fibres déposées dans les voies aériennes supérieures. Dans une étude comparable au plan expérimental, Evans *et al.* (1973) ont montré que l'amiante crocidolite déposé dans les voies aériennes supérieures est transféré très rapidement vers l'œsophage. La quantité mesurée dans le poumon après 30 jours d'exposition correspondait à 27% de celle mesurée immédiatement après exposition tandis que celle mesurée dans le tractus gastro-intestinal était de 0,2% (sur la base de la mesure de Fe<sup>59</sup>). Dans les selles, 73% du dépôt total était retrouvé après 30 jours (Evans *et al.* 1973).

Ces deux études chez le rat, utilisant de l'amiante traité par irradiation neutronique, montrent des limites, détaillées ci-dessous.

- Le modèle rat n'est pas transposable à l'Homme (ATSDR 2001). Plusieurs aspects de l'anatomie et de la physiologie du rongeur diffèrent de façon significative par rapport à l'humain : le rat présente un réseau de voies aériennes différent, ce qui affecte le dépôt des fibres d'amiante. L'arbre bronchique du rat est également physiquement plus petit que celui de l'Homme. De plus, les rats respirent obligatoirement par le nez, ce qui n'est pas le cas des humains. Il en résulte que les fibres qui sont respirables par les humains ne le sont pas forcément pour la plupart des rongeurs (Hofmann, Koblinger et Martonen 1989). Ces facteurs diminuent l'utilité de modèles rongeur pour prédire le dépôt chez l'Homme dans des conditions similaires ; les modèles porc, chien beagle, ou singe seraient plus pertinents.
- Bien qu'il s'agisse d'études « nez seul », il est toutefois possible qu'une partie de la dose d'amiante se dépose sur le pelage, au niveau du nez, et soit ingérée par léchage. Sur les animaux dont le pelage a été nettoyé, les valeurs de dépôt sur le pelage sont en moyenne de l'ordre de 15% (Evans *et al.* 1973). La contamination de la fourrure des animaux a été estimée par Morgan *et al.* (1975) à 10-20% de la quantité mesurée au niveau des tractus respiratoire et gastro-intestinal, principalement au niveau de la tête (cette étude a été réalisée dans les mêmes conditions que celle de Evans *et al.* (1973)).
- L'activation d'amiante par irradiation aux neutrons thermiques aboutit à différents traceurs : Cr<sup>51</sup>, Fe<sup>59</sup>, Co<sup>60</sup>, Sc<sup>46</sup>, dont certains ne sont pas liés à la structure de la fibre (Holmes et Morgan 1967). Il y a un risque à utiliser les éléments contaminants comme marqueurs des fibres car ils sont susceptibles d'être extraits ou de se solubiliser et de passer rapidement dans les organes, ce qui entraîne une quantification erronée de la distribution. Il est donc nécessaire d'interpréter les résultats avec une certaine prudence lorsque des transferts faibles sont attendus.

**Les études expérimentales chez le rat montrent un passage de l'amiante inhalé vers le tube digestif. Cependant, du fait de leurs limites, le groupe de travail considère que les études expérimentales, réalisées essentiellement chez le rat, ne permettent pas de quantifier la fraction d'amiante ingérée secondairement après inhalation chez l'Homme. Ces études n'apportent pas non plus d'information exploitable sur les mécanismes de transfert vers les organes digestifs.**

#### 4.2.3.2.2 Données relatives aux nanotubes de carbone

La question de la translocation de particules d'un organe à l'autre se pose également pour d'autres types de matériaux récemment développés, comme par exemple les nanotubes de carbone (NTC) qui possèdent des caractéristiques de forme similaire aux fibres d'amiante. De ce fait, des études ont été développées pour étudier le comportement des NTC dans l'organisme, après inhalation. Pour information, une brève synthèse qui porte sur des études récentes est présentée ici

Une revue récente de Jacobsen *et al.* (2017) fait le point sur les connaissances acquises sur la translocation des NTC après exposition soit par inhalation, soit par ingestion due à la clairance par remontée mucociliaire ou à la translocation de l'espace alvéolaire vers les

ganglions lymphatiques et la plèvre, et leur potentielle distribution dans les organes extra-pulmonaires (foie, rate et moelle osseuse).

Après inhalation, l'analyse des NTC contenus dans le poumon, à différents temps après l'exposition (instillation intratrachéale) jusqu'à une période d'un an, a montré qu'ils peuvent persister dans les poumons et les alvéoles pendant un an pouvant conduire à une translocation des mois, voire des années, après la fin de l'exposition (Shinohara *et al.* 2016). Plusieurs études citées dans la revue de Jacobsen *et al.* (2017) indiquent qu'une fraction de la dose déposée au niveau des poumons est transloquée vers la plèvre et l'espace sous-pleural (<1%), une autre fraction vers les ganglions lymphatiques (jusqu'à 7%) et vers les organes distaux tels que le foie et la rate (~1%).

Après dépôt au niveau du pharynx de 20 µg de NTC à parois multiples dont le squelette a été marqué au carbone-14, Czarny *et al.* (2014) ont montré une perte de la radioactivité pulmonaire 3 mois après exposition, associée à une augmentation des NTC marqués dans les organes distants, foie, rate, rein et moelle osseuse. Afin de s'assurer que la translocation pulmonaire était bien la voie majoritaire permettant d'expliquer la présence de ces NTC dans des organes distants, Czarny *et al.* (2014) ont déposé les nanotubes de carbone *via* une instillation intra-œsophagienne à une dose de 50 µg (dose plus élevée que celle qui a été déposée au niveau du pharynx) afin de permettre de détecter une translocation même faible à travers la barrière intestinale. Ils ne mesurent aucune radioactivité dans le foie et la rate, suggérant que la translocation observée vers ces organes après exposition pulmonaire a lieu à travers l'épithélium pulmonaire, et non à travers l'épithélium intestinal après passage dans le tractus gastro-intestinal suite à la remontée mucociliaire.

Ces études montrent, après inhalation, une rétention pulmonaire des NTC, une translocation lymphatique et pleurale, et une distribution vers d'autres organes.

#### 4.2.4 Données issues des connaissances en dynamique des fluides (modèles théoriques) sur la translocation des fibres

La voie de pénétration des fibres d'amiante dans l'espace pleural et péritonéal n'est pas connue avec certitude. Il a été récemment évoqué que cela se ferait par filtration à partir des capillaires sanguins ou au travers des stomates lymphatiques du diaphragme.

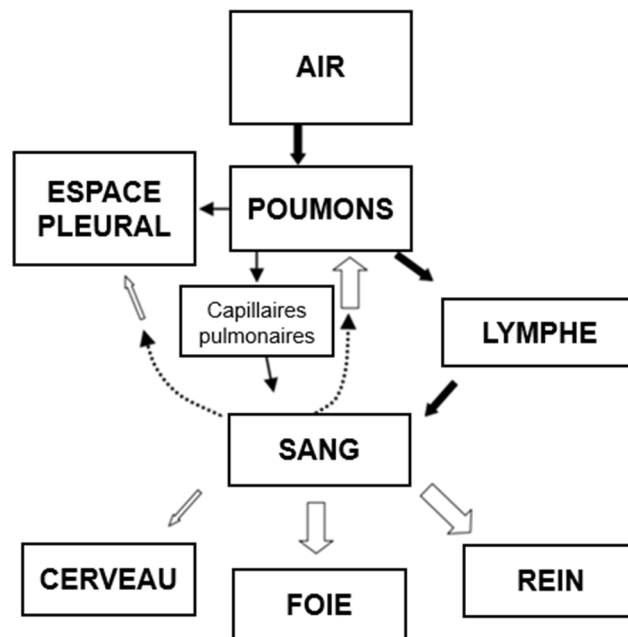
Miserocchi *et al.* (2008) ont appliqué les connaissances en dynamique des fluides dans les espaces pulmonaires et pleuropulmonaires pour comprendre la translocation des fibres d'amiante depuis les poumons vers les autres organes. Les fibres peuvent franchir la barrière alvéolaire et se retrouver dans l'espace interstitiel par voie paracellulaire (flux d'eau dû à des pressions osmotique et hydraulique). Les fibres peuvent être transportées de l'interstitium pulmonaire par le flux lymphatique (translocation primaire) où elles peuvent ensuite atteindre le flux sanguin et se distribuer dans tous les organes (translocation secondaire).

La clairance des fibres d'amiante par le système lymphatique est un phénomène relativement lent, une partie des fibres d'amiante se retrouvant piégées dans les ganglions lymphatiques. Une translocation directe à travers la plèvre jusqu'aux capillaires pulmonaires peut également avoir lieu si l'inflammation pulmonaire induite par l'amiante augmente la pression interstitielle pulmonaire qui inverse la pression transmésothéliale et transendothéliale. Une translocation secondaire vers l'espace pleural peut se produire *via* la formation de fluide pleural à travers l'espace pariétal.

Les concentrations en fibres d'amiante dans les différents organes dépendent de la perméabilité des différentes barrières. Les auteurs rapportent que les concentrations les plus faibles ont été mesurées dans le cerveau et l'espace pleural, traduisant une faible perméabilité de la barrière encéphalique et du complexe mésothélial endothélial-pariétal. Des



concentrations plus importantes ont été mesurées dans les reins et le foie, traduisant une plus forte perméabilité sanguine et vasculaire (Figure 15).



*La taille des flèches pour la translocation secondaire est représentative de l'accumulation.*

**Figure 15 : Diagramme montrant les voies de translocation primaire (flèches noires) et secondaire (flèches blanches) des fibres d'amiante (Miserocchi et al. 2008)**

#### 4.2.5 Modèles pharmacocinétiques

Du fait des limites des études de biométrie, l'application de modèles pharmacocinétiques, qui permettent d'avoir une estimation de la concentration dans l'organisme en fonction du temps a été examinée par le groupe de travail pour estimer quantitativement la distribution de l'amiante chez l'Homme.

L'utilisation de modèles pharmacocinétiques permet d'estimer les niveaux de dose des différents tissus cibles chez l'Homme, principalement sur la base de données expérimentales. Pour chaque substance, la modélisation nécessite de connaître les caractéristiques physico-chimiques spécifiques de la substance, ainsi que les paramètres biologiques et physiologiques propres à chaque espèce.

Dans le cadre de la présente expertise, les données issues de modèles pharmacocinétiques pourraient permettre d'évaluer la quantité d'amiante transitant par le TGI suite à une exposition par inhalation afin de mettre en perspective les résultats de la question clé 2 visant à évaluer le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs.

##### 4.2.5.1 Généralités et limites des modèles disponibles

Aucun modèle spécifique de l'amiante n'a été identifié dans la littérature.

Le principal obstacle au développement (paramétrage, simulation et validation) de modèles pour l'amiante est l'absence de donnée précise d'exposition permettant de faire le lien avec les données de quantité de fibres dans le poumon chez l'Homme. Cela est principalement dû à la connaissance imparfaite des conditions d'exposition à l'amiante chez l'Homme, du fait du faible nombre de mesures directes réalisées au poste de travail, à mettre en relation avec des mesures de la quantité de fibres d'amiante dans le poumon, réalisées généralement lors de l'autopsie, pouvant avoir lieu plusieurs années après l'arrêt de l'exposition. Les rares études

de biométrie en population générale n'apportent pas d'éléments supplémentaires. Un autre obstacle dans le développement de modèles est que l'utilisation de modèles rongeurs pour prédire la biocinétique de l'amiante chez l'Homme présente des limites, liées à l'anatomie et la physiologie comparées des différentes espèces (cf. chapitre 4.2.3.2.1).

Quelques modèles toxicocinétiques basés sur la physiologie modélisant le dépôt et la clairance de matériaux insolubles inhalés ont été développés (ICRP 1994; Phalen *et al.* 1991; Stöber et McClellan 1997; Stöber *et al.* 1994). Cependant, l'application directe de ces modèles à la cinétique des fibres d'amiante chez l'Homme n'a jamais été rapportée, comme mentionné dans le rapport de l'ATSDR (2001).

La principale limite dans l'application de ces modèles aux fibres d'amiante est qu'ils ont été développés pour des particules non fibreuses. Or, les différences dans les propriétés physiques de ces matériaux insolubles influencent les processus de dépôt et la clairance dans le tractus respiratoire. C'est le cas par exemple, du diamètre des particules qui joue un rôle dans la régionalisation pulmonaire de dépôt. Ainsi, du fait du rétrécissement des voies aériennes au fur et à mesure des bifurcations, le dépôt des particules se fera plus ou moins profondément dans le poumon en fonction de leur diamètre.

Certains paramètres qui modulent la cinétique de clairance ne sont pas pris en compte dans ce type de modèles, telle que la taille des particules inhalées, dont dépendent les processus de phagocytose par les macrophages alvéolaires, avec une élimination moindre des fibres (cf. paragraphe 4.1). En effet, la diminution de la clairance des fibres avec l'augmentation de leur longueur n'est également pas considérée dans la plupart des modèles de clairance basés sur des particules. La fragmentation transversale et la séparation longitudinale des fibres ne sont également pas prises en compte dans ce type de modèles. Ces limites rendent problématique l'utilisation de modèles de dépôt et clairance conçus pour des particules non fibreuses pour prédire le comportement des fibres, telles que l'amiante.

Malgré ces limites, les modèles de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) ont été utilisés pour la première fois dans le cadre de la présente expertise pour obtenir une estimation de la distribution de l'amiante dans l'organisme suite à une exposition par inhalation. Ces modèles offrent l'avantage :

- de pouvoir être adaptés aux fibres *via* la modulation du diamètre aérodynamique et du *shape factor* (facteur de forme) ;
- d'être disponibles et utilisables dans le cadre de cette expertise.

#### 4.2.5.2 Présentation des modèles de la Commission internationale de protection radiologique

Les modèles biocinétiques et dosimétriques utilisés par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR ; en anglais : ICRP) évaluent la dose de rayonnement ionisant reçue par chaque organe suite à l'incorporation de particules radioactives, permettant d'évaluer le risque lié à cette incorporation. Ils évaluent le transfert de ces particules des voies d'entrée aux autres tissus ainsi que les excréments urinaires et fécaux.

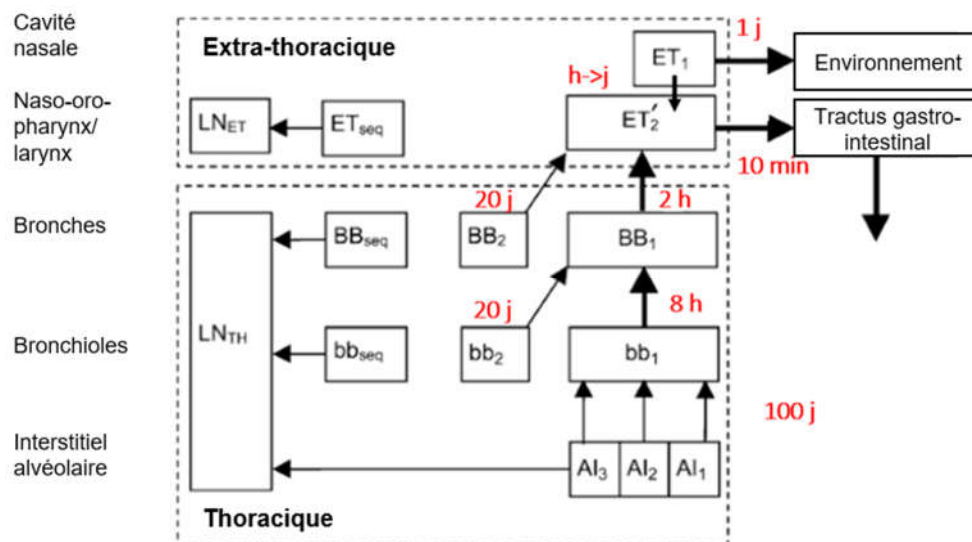
Le modèle respiratoire humain (HRTM, *human respiratory tract model*) a été publié en 1994 (ICRP 1994) et mis à jour par Bailey *et al.* (2007) et ICRP (2015). Ce modèle s'applique à des radionucléides associés à des particules sphériques de toutes tailles (0,0006 à 100 µm) et aux gaz et vapeurs. Dans les modèles les plus récents, il est possible de représenter différentes catégories de populations (3 mois, 1, 5, 10 et 15 ans, adultes hommes et femmes) et l'influence de certains paramètres sur la remontée mucociliaire peut être prise en compte, tels que le tabagisme, certaines maladies ou certains polluants (dont des polluants atmosphériques). Le rythme respiratoire peut y être adapté selon les différentes catégories de populations précitées ainsi que pour quatre types d'activités : sommeil, activité sédentaire, activité physique légère

et activité physique intense. Le modèle respiratoire de la CIPR prend également en compte la solubilité des particules.

Le modèle respiratoire décrit le dépôt des aérosols dans les voies pulmonaires par impaction<sup>21</sup>, diffusion et sédimentation. Le modèle est basé sur la taille de la particule, et notamment le diamètre aérodynamique médian (*activity median aerodynamic diameter*, AMAD), qui va influencer la quantité et la distribution des particules déposées dans les voies aériennes.

Le modèle HRTM représente le tractus respiratoire en cinq compartiments, avec des différences de radiosensibilité, de dépôt et d'élimination : les voies extra thoraciques (ET) (tête et nuque) subdivisées en passage nasal antérieur (ET1) et passage nasal postérieur et oral, pharynx, larynx (ET2), et régions thoraciques (poumons) subdivisée elle-même en trois sous régions : bronchique (BB), bronchiolaire (bb) et alvéolo-interstitielle (AI). Il est à noter que la plèvre n'est pas représentée dans ce modèle.

La Figure 16 représente de façon générale le modèle respiratoire HRTM de la CIPR, modélisant les différents compartiments, les transferts des particules entre ces différents compartiments, ainsi que les vitesses de transfert pour des particules de 1 à 6 µm de diamètre (l'influence de la taille des particules sur les vitesses de clairance n'est pas prise en compte par le modèle).



Les chiffres en rouge indiquent les vitesses de transfert. ET : région extrathoracique ; LN : ganglions lymphatiques ; BB : bronches ; bb : bronchioles ; GI : tractus gastro-intestinal ; AI : alvéolaire/interstitium.

**Figure 16 : Clairance mécanique dans le modèle respiratoire humain de la CIPR (ICRP 1994)**

Pour les particules ayant un diamètre aérodynamique de 5 µm, les fractions déposées dans les différentes régions pour un travailleur « standard » (2,5 h assis avec un volume respiratoire de 0,54 m<sup>3</sup>/h et 5,5 h d'exercice léger avec un volume respiratoire de 1,5 m<sup>3</sup>/h) respirant par le nez sont les suivantes (exprimées en % de la radioactivité inhalée) (ICRP 2015) :

- ET1 : 47,94%
- ET2 : 25,82%
- BB : 1,78%
- bb : 1,10%
- AI : 5,32%
- Total : 81,96%

<sup>21</sup> Les particules en suspension dans l'air ont tendance à suivre leur trajectoire initiale. Toutefois, lorsqu'elles atteignent une courbe dans les voies aériennes, de nombreuses particules, plutôt que de suivre l'écoulement d'air, continuent tout droit et frappent la surface placée dans leur trajectoire, parfois en y adhérant. La probabilité d'impaction dépend de la vitesse de l'air et de la masse de la particule.

Le reste est exhalé immédiatement.

Pour les particules de 1 à 6 µm de diamètre respirées par le nez, sur la totalité des particules **qui se déposent dans le compartiment extrathoracique**, 65% des particules se déposent dans le compartiment ET1, dont environ un tiers sont éliminées par mouchage en 24 heures. Les deux autres tiers des particules déposées dans le compartiment ET1 sont éliminés entre quelques heures et plusieurs jours *via* le compartiment ET2 vers le tractus gastro-intestinal. Les 35% restants se déposent dans le compartiment ET2 et sont éliminés vers le TGI en 10 minutes environ (Bailey *et al.* 2007).

Il est possible de modéliser un passage de particules entre le modèle respiratoire HRTM et le modèle alimentaire de la CIPR (*Human Alimentary Tract Model* (ICRP 2006) ou *Gastro-intestinal tract model* (ICRP 1979)). Le modèle alimentaire décrit le transfert dans la circulation sanguine *via* l'intestin grêle, la rétention dans le tractus gastro-intestinal et l'excrétion *via* les fèces.

#### 4.2.5.2.1 Modèles et scénarios d'exposition retenus dans la présente expertise

Au vu des éléments précédents, à défaut de disposer d'un modèle de pharmacocinétique pertinent pour les fibres d'amiante, le modèle humain respiratoire HRTM, combiné au modèle gastro-intestinal (*gastro-intestinal tract model*) de la CIPR, a donc été utilisé dans la présente expertise pour estimer leur rétention dans les poumons et leur excrétion fécale. L'excrétion fécale cumulée permet d'estimer le nombre de fibres ayant transité par le TGI (sans avoir été absorbées).

Les scénarios d'exposition retenus considèrent une solubilité nulle des fibres d'amiante, administrées pour trois concentrations croissantes dans l'air, deux diamètres de fibres, pour deux types d'activité, et pour deux durées d'exposition :

- Solubilité = 0 (nulle) ;
- Absorption intestinale = 0 (nulle) ;
- Concentrations : 100 000 f/L ou 10 000 f/L ou 1 000 f/L ;
- Dimensions (Dae, diamètre aérodynamique) : 0,15 µm ou 4,5 µm ;
- *Shape factor* : 1 ;
- Activité physique : légère ou intense ;
- Durée d'exposition : 1 an ou 10 ans.

Les débits respiratoires considérés étaient de 1,2 m<sup>3</sup> par heure pour l'activité physique légère et 1,7 m<sup>3</sup> par heure pour l'activité physique intense. Il s'agit de valeurs standards retenues par la CIPR pour le travailleur de référence ayant une activité physique intense. La durée d'exposition professionnelle était basée sur une durée de travail de 8 heures par jour pour 240 jours de travail par an.

Sur la base de ces paramètres, quatre simulations ont été réalisées :

- S<sub>1</sub> : Dae = 0,15 µm ; activité physique légère ; exposition chronique pendant 1 an à trois niveaux de concentrations dans l'air : 1 000, 10 000 et 100 000 f/L.
- S<sub>2</sub> : Dae = 0,15 µm ; activité physique légère ; exposition chronique pendant 10 ans aux trois niveaux de concentrations dans l'air considérés.
- S<sub>3</sub> : Dae = 4,5 µm ; activité physique intense ; exposition chronique pendant 1 an aux trois niveaux de concentrations dans l'air considérés.
- S<sub>4</sub> : Dae = 4,5 µm ; activité physique intense ; exposition chronique pendant 10 ans aux trois niveaux de concentrations dans l'air considérés.

## 4.2.5.2.2 Présentation et discussion des résultats

**Résultats**

La modélisation effectuée avec le modèle respiratoire de la CIPR a permis d'estimer en premier lieu le nombre de fibres inhalées pour une journée de travail de 8 heures (Tableau 23).

**Tableau 23 : Résultats des modélisations CIPR – nombre de fibres inhalées par jour de travail selon différents scénarios de concentrations dans l'air**

	Concentrations dans l'air		
	1 000 (f/L)	10 000 (f/L)	100 000 (f/L)
<b>Nombre de fibres inhalées si activité physique légère</b>	<b>9,6 x 10<sup>6</sup> (f/j)</b>	9,6 x 10 <sup>7</sup> (f/j)	9,6 x 10 <sup>8</sup> (f/j)
<b>Nombre de fibres inhalées si activité physique intense</b>	1,35 x 10 <sup>7</sup> (f/j)	1,35 x 10 <sup>8</sup> (f/j)	<b>1,35 x 10<sup>9</sup> (f/j)</b>

A partir de ces données de base, il a pu être estimé pour chacun des quatre scénarios, les fractions de fibres retenues (poumon et corps entier) et excrétées (excrétion fécale cumulée) après le début de l'exposition (pour une unité de concentration) en fonction du Dae et de la durée d'exposition (Tableau 24 et Tableau 25).

Le modèle de la CIPR a également permis de calculer le nombre de fibres retenues dans les poumons et passées dans le tractus gastro-intestinal (excrétion fécale cumulée), ainsi que le pourcentage d'amiante inhalé transféré vers le TGI pour une période donnée.

**Tableau 24 : Résultats obtenus pour le scénario : travailleur exposé pendant 1 an à 1 000 f/L, activité physique légère, Dae=0,15 µm**

		poumon		corps entier		corps hors poumon	excrétion fécale cumulée	
	N jours	N fibres	%	N fibres	%	%	N fibres	%
1 jour	1	3,1 x 10 <sup>6</sup>	32,52	3,8 x 10 <sup>6</sup>	39,61	7,09	4,0 x 10 <sup>4</sup>	0,42
1 mois	20	5,3 x 10 <sup>7</sup>	27,57	5,5 x 10 <sup>7</sup>	28,46	0,89	1,8 x 10 <sup>7</sup>	9,59
<b>1 an (arrêt de l'exposition)</b>	240	4,1 x 10 <sup>8</sup>	17,90	4,2 x 10 <sup>8</sup>	18,03	0,13	4,6 x 10 <sup>8</sup>	19,92
10 ans	2400	5,8 x 10 <sup>7</sup>		5,8 x 10 <sup>7</sup>			8,2 x 10 <sup>8</sup>	
50 ans	12000	1,8 x 10 <sup>7</sup>		1,8 x 10 <sup>7</sup>			8,6 x 10 <sup>8</sup>	

Pourcentage de fibres excrétées = (Nombre de fibres excrétées / Quantité de fibres inhalées) x 100.

**Tableau 25 : Résultats obtenus pour le scénario : travailleur exposé pendant 10 ans à 100 000 f/L, activité physique intense, Dae=4,5 µm**

	N jours	poumon		corps entier		corps hors poumon	excrétion fécale cumulée	
		N fibres	%	N fibres	%	%	N fibres	%
1 jour	1	1,02 x 10 <sup>8</sup>	7,55	8,88 x 10 <sup>8</sup>	65,77	58,22	5,07 x 10 <sup>7</sup>	3,76
1 mois	20	1,69 x 10 <sup>9</sup>	6,26	2,68 x 10 <sup>9</sup>	9,92	3,67	1,07 x 10 <sup>10</sup>	39,68
1 an	240	1,27 x 10 <sup>10</sup>	3,91	1,37 x 10 <sup>10</sup>	4,24	0,33	1,44 x 10 <sup>11</sup>	44,34
<b>10 ans</b> (arrêt de l'exposition)	2400	4,83 x 10 <sup>10</sup>	1,49	5,00 x 10 <sup>10</sup>	1,54	0,05	1,52 x 10 <sup>12</sup>	46,96
50 ans	12000	6,07 x 10 <sup>9</sup>		6,72 x 10 <sup>9</sup>			1,56 x 10 <sup>12</sup>	

Pourcentage de fibres excrétées = (Nombre de fibres excrétées / Quantité de fibres inhalées) x 100.

Après 1 an d'exposition à 1 000 f/L (ce qui correspond à l'inhalation de  $9,6 \cdot 10^6$  f/j) le nombre de fibres cumulé dans l'excrétion fécale est de  $4,6 \cdot 10^8$  fibres (ayant donc transité par le TGI). Cette quantité continue de croître après l'arrêt de l'exposition (Tableau 24).

Après 10 ans d'exposition à 100 000 f/L, (correspondant à  $1,35 \cdot 10^9$  (f/j)), le nombre de fibres cumulé dans l'excrétion fécale est de  $1,52 \cdot 10^{12}$  fibres (ayant donc transité par le TGI). Cette quantité continue de croître après l'arrêt de l'exposition (Tableau 25).

### Discussion

En préambule, il faut préciser que ces modèles n'incluent pas l'enveloppe séreuse (pleurale pour le modèle pulmonaire et péritonéale pour le modèle digestif), ce qui est une limite importante dans le cas de l'amiante. La dose atteignant la plèvre ne sera donc pas connue. Par ailleurs, il faut souligner que ce modèle a été développé pour des particules de forme sphérique, même si des modifications de paramètres permettent de prendre en compte en partie la forme spécifique des fibres.

La modélisation effectuée grâce à la modélisation de la CIPR a permis de mettre en évidence les différences de rétention et d'excrétion en fonction des scénarios, notamment en fonction des deux scénarios « extrêmes » : un scénario « faible exposition » et un scénario « forte exposition ».

L'épuration rapide des fibres par la remontée mucociliaire est considérée comparable à celle des particules non fibreuses insolubles ayant servi à la mise en place des modèles CIPR. En revanche, la clairance lente et le transfert transépithélial de l'amiante ont quant à eux une dynamique spécifique, peu comparable à celle des particules non fibreuses répertoriées dans le modèle CIPR, le rendant moins pertinent pour ces mécanismes (Oberdörster, Morrow et Spurny 1988).

## 4.3 Littérature estimant la quantité d'amiante transférée vers les organes digestifs après inhalation

Plusieurs études ont estimé la quantité d'amiante transférée vers le tractus digestif à des fins d'appréciation du risque sanitaire lié à l'ingestion d'amiante ou pour la construction de valeurs limites d'amiante dans l'eau, à partir de résultats d'études épidémiologiques professionnelles ou d'études chez l'animal.



Pour estimer la fraction d'amiante inhalée transférée dans le tractus gastro-intestinal, l'US EPA et le NRC se sont basés sur les résultats des études chez le rat de Evans *et al.* (1973) et de Morgan *et al.* (1975) décrites précédemment, cf. paragraphe 4.2.3.2.1 (National Research Council 1983; US EPA 1980, 1988).

En 1980, l'US EPA a considéré, pour la construction d'une valeur limite en amiante dans l'eau, que la totalité (100%) des fibres inhalées était transférée dans le tractus gastro-intestinal. L'US EPA souligne que cette quantité est surestimée, en particulier par rapport aux données rapportées par certaines études chez l'animal (Evans *et al.* 1973; Morgan *et al.* 1975), mais qu'elle permet de compenser la non prise en compte de l'ingestion directe d'amiante déposé dans la cavité buccale, qui pourrait être importante.

En 1983, le NRC a considéré, pour la construction d'une valeur limite dans l'eau, que 30% des fibres inhalées étaient ingérées après remontée mucociliaire. Cette valeur de 30% a été considérée comme raisonnable par rapport à la valeur moyenne de 40% estimée par Morgan *et al.* (1975) chez le rat. Les auteurs soulignent que la non prise en compte de l'ingestion directe d'amiante déposé dans la cavité buccale pourrait conduire à une surestimation de l'effet d'une dose unitaire d'amiante ingérée.

Les contributions relatives de l'alimentation et de l'air comme sources d'exposition à l'ingestion d'amiante ont été estimées dans l'étude de Rowe (1983). Deux scénarios correspondant à une exposition environnementale et professionnelle ont été considérés par l'auteur pour tenir compte des différences de distributions granulométriques de l'amiante. L'estimation de la charge d'amiante transférée dans le tractus gastro-intestinal doit tenir compte du site de dépôt de l'amiante inhalé et de sa clairance. Dans cette étude, le terme « dépôt » se réfère à la concentration en fibres déposées dans n'importe quelle région de l'organisme suite à l'inhalation et le terme « clairance » se réfère au mécanisme conduisant à la déglutition d'amiante *via* la remontée mucociliaire. L'auteur estime que la clairance des fibres déposées dans la zone trachéo-bronchique *via* la remontée mucociliaire est rapide (24 heures).

Pour le scénario « environnemental », Rowe (1983) a considéré que les fibres se déposaient principalement dans la région alvéolaire, avec un dépôt total de 20% de la dose inhalée. L'exposition a été estimée sur 24 heures à partir de données de mesures dans l'air ambiant et dans l'habitat. La clairance a été estimée à partir des données de Morgan et Holmes (1982) estimant que 80% des fibres déposées étaient éliminées en 1 an. La quantité estimée de fibres ingérées sur l'année varie de  $1,2 \cdot 10^9$  f/an à  $6,93 \cdot 10^{11}$  f/an selon la concentration dans l'air (de  $1,03 \cdot 10^6$  f/m<sup>3</sup> à  $593 \cdot 10^6$  f/m<sup>3</sup>). En comparaison, les quantités annuelles estimées par l'US EPA varient de  $1,1 \cdot 10^8$  f/an à  $5,48 \cdot 10^{11}$  f/an.

Pour le scénario « professionnel », Rowe (1983) a considéré que le dépôt total des fibres était de 50%. La clairance des fibres déposées sur 1 an a été estimée à 70% (Morgan et Holmes 1982). L'exposition a été estimée sur la durée de travail, en considérant qu'il n'y avait pas d'exposition domestique à l'amiante. La quantité estimée de fibres ingérées sur l'année est de  $2,30 \cdot 10^{11}$  f/an. En comparaison, la quantité de fibres d'amiante ingérées annuellement estimée par l'US EPA est de  $8,72 \cdot 10^{12}$  f/an et varie de  $9,45 \cdot 10^9$  fibres/an à  $7,56 \cdot 10^{11}$  f/an selon l'*American water work association* (AWWA).

L'ensemble des hypothèses prises en compte sont synthétisées dans le Tableau 26.

Tableau 26 : Estimations des quantités d'amiante ingérées annuellement suite à une exposition via l'air (issues de Rowe (1983))

	Concentration dans l'air considérées et sources		Quantité transférée vers le TGI (dépôt, clairance)	Autres paramètres d'exposition	Calcul de la quantité d'amiante ingérée annuellement (Q)	Quantité d'amiante ingérée annuellement via l'inhalation
Exposition environnementale	Office of Toxic substances*	99,8.10 <sup>6</sup> f/m	Dépôt = 20% et clairance = 80%, soit <b>16% de la dose inhalée transférée vers le TGI</b>	Volume respiratoire = 20 m <sup>3</sup> /j • Durée de l'exposition = 365 j/an	Q (f/an) = Concentration air (f/m) x volume respiratoire (m <sup>3</sup> /j) x durée (j) x dépôt (%) x clairance (%)	1,17.10 <sup>11</sup> f/an
		1,03.10 <sup>6</sup> f/m				1,20.10 <sup>9</sup> f/an
		593.10 <sup>6</sup> f/m				6,93.10 <sup>11</sup> f/an
	Office of water regulations and standards estimates (US EPA)	100 ng/m <sup>3</sup>	<b>100% de la dose inhalée transférée vers le TGI</b>	Volume respiratoire = 10 m <sup>3</sup> /j • Durée de l'exposition = 365 j/an • Conversion des ng en f	Q (f/an) = Concentration air (ng/m <sup>3</sup> ) x EM (f/ng) x volume respiratoire (m <sup>3</sup> /j) x durée (j) x dépôt (%) x clairance (%)	1,1.10 <sup>10</sup> f/an
		1 ng/m <sup>3</sup>				1,1.10 <sup>8</sup> f/an
		2 000 ng/m <sup>3</sup>				2,19.10 <sup>11</sup> f/an
		5 000 ng/m <sup>3</sup>				5,48.10 <sup>11</sup> f/an
Exposition professionnelle	Office of Toxic substances	262.10 <sup>6</sup> f/m	Dépôt = 50% et clairance = 70%, soit <b>35% de la dose inhalée transférée vers le TGI</b>	Volume respiratoire = 10 m <sup>3</sup> /j • Durée de l'exposition = 250 j/an	Q (f/an) = Concentration air (f/m <sup>3</sup> ) x volume respiratoire (m <sup>3</sup> /j) x durée (j) x dépôt (%) x clairance (%)	2,30.10 <sup>11</sup> f/an
	Office of water regulations and standards estimates (US EPA)	100 000 ng/m <sup>3</sup>	<b>100% de la dose inhalée transférée vers le TGI</b>	Volume respiratoire = 8 m <sup>3</sup> /j • Durée de l'exposition = 365 j/an • Conversion des ng en f	Q (f/an) = Concentration air (ng/m <sup>3</sup> ) x EM (f/ng) x volume respiratoire (m <sup>3</sup> /j) x durée (j) x dépôt (%) x clairance (%)	8,76.10 <sup>12</sup> f/an
	AWWA (American water works estimates)	20 mppcf	Dépôt = 50% et clairance = 90% soit <b>45% de la dose inhalée transférée vers le TGI</b>	Volume respiratoire = 10 <sup>3</sup> cm <sup>3</sup> /L x 16 L/min • Durée = 420 min par jour, 5 jours par semaine, 50 semaines par an	Q (f/an) = concentration (mppcf) x (2 f/cm <sup>3</sup> (LOM) / 1 mppcf) x [25 EM f / 1 LOM f] x volume respiratoire (cm <sup>3</sup> /min) x durée (min, j, années) x dépôt (%) x clairance (%)	7,56.10 <sup>11</sup> f/an
2,5 mppcf		1,89.10 <sup>11</sup> f/an				
0,25 mppcf		9,45.10 <sup>9</sup> f/an				

EM : electron microscope (microscope électronique) ; LOM : light optical microscope (microscope optique à lumière) ; mppcf millions de particules par pied cube (million particules per cubic foot) ; TGI : tractus gastro-intestinal. \*Mesures d'air ambiant réalisées à proximité de décharges chimiques.

Pour comparaison, les quantités d'amiante ingérées annuellement *via* la consommation d'eau (en considérant une consommation moyenne de 2 litres d'eau par jour), estimées par Rowe (1983) selon différents scénarios, sont présentées dans le Tableau 27.

Tableau 27 : Estimations des quantités d'amiante ingérées annuellement *via* la consommation d'eau (issues de Rowe (1983))

Organisme		Concentration d'amiante dans l'eau	Estimation de la quantité d'amiante ingérée annuellement <i>via</i> la consommation d'eau (en nombre de fibres)
Office of toxic substances	<i>Asbestos-contaminated water</i> (Bishopville, SC)	547.10 <sup>6</sup> f/L	3,99.10 <sup>11</sup>
	Contamination naturelle : <i>geological source</i> (San Francisco, CA)	130.10 <sup>6</sup> f/L	9,49.10 <sup>10</sup>
	<i>Groundwater (ambient)</i>	3,2.10 <sup>5</sup> f/L	2,34.10 <sup>8</sup>
Office of water regulation and standards estimates (US EPA)	<i>Survey of drinking water</i>	100.10 <sup>6</sup> f/L (high value)	7,3.10 <sup>10</sup>
		1.10 <sup>5</sup> f/L (low value)	7,3.10 <sup>7</sup>
AWWA (American water works estimates)	<i>Memphis district system</i>	1,70 µg/L	4,69.10 <sup>8</sup>
	<i>Providence district system</i>	0,27 µg/L	7,45.10 <sup>7</sup>
	<i>Saginaw source</i>	0,0032 µg/L	8,83.10 <sup>5</sup>

Selon le scénario considéré, la quantité de fibres ingérées annuellement suite à une exposition *via* l'air varie de 1,1.10<sup>8</sup> f/an à 6,93.10<sup>11</sup> f/an pour une exposition environnementale et de 9,45.10<sup>9</sup> f/an à 8,76.10<sup>12</sup> f/an pour une exposition professionnelle. Le groupe de travail souligne néanmoins que les concentrations dans l'air retenues par les auteurs pour estimer la quantité d'amiante ingérée sont élevées, tant pour les scénarios d'exposition environnementale que professionnelle. De plus, les calculs utilisant des données en millions de particules par pied cube (*million particules per cubic foot*, mppcf) et en ng.m<sup>-3</sup> sont plus difficilement exploitables et interprétables, du fait des facteurs d'incertitudes sur les facteurs de conversion.

Ces valeurs sont globalement du même ordre de grandeur que celles issues des modèles de la CIPR et ayant permis d'estimer la quantité de fibres ayant transité par le TGI à partir de l'excrétion fécale cumulée. Pour rappel, les quantités cumulées de fibres excrétées dans les fèces **après 1 an** d'exposition estimée à partir des modèles de la CIPR pour les deux scénarios extrêmes sont de :

- 4,6.10<sup>8</sup> fibres, pour un travailleur ayant une activité physique légère exposé à 1 000 f/L (soit 1.10<sup>6</sup> f/m<sup>3</sup>) (diamètre aérodynamique = 0,15 µm) ;
- 1,44.10<sup>11</sup> fibres, pour un travailleur ayant une activité physique intense exposé à 100 000 f/L (soit 100.10<sup>6</sup> f/m<sup>3</sup>) (diamètre aérodynamique = 4,5 µm).

Enfin, la quantité de fibres ingérées par an *via* l'air est du même ordre de grandeur que celle ingérée *via* la consommation d'eau.

**La comparaison des quantités de fibres ingérées *via* l'air et *via* la consommation d'eau doit néanmoins être réalisée avec prudence du fait que les fibres présentes dans l'air et dans l'eau ont des caractéristiques morphologiques et dimensionnelles différentes (longueur). Ce point a également été souligné par l'OMS dans son projet de document de mise à jour des valeurs limites dans l'eau (OMS 2020). L'OMS conclut qu'il n'est pas**

correct de comparer ou d'estimer l'exposition agrégée à l'amiante *via* ces deux voies d'exposition (OMS 2020).

#### 4.4 Synthèse des données disponibles et hypothèses sur la voie majoritaire d'atteinte des organes digestifs, y compris du tube digestif

La Figure 17 montre que les données disponibles dans la littérature concernent principalement le devenir des fibres après inhalation jusqu'à leur dépôt dans les voies aériennes.

Le mécanisme de transfert des fibres vers les organes digestifs dépend des propriétés aérodynamiques des fibres et de leur site de dépôt initial. Il peut être considéré que moins de 10% à 100% des fibres déposées pourront être transférées vers le tractus digestif *via* la remontée mucociliaire pour des diamètres variant respectivement de 0,1  $\mu\text{m}$  à 10  $\mu\text{m}$ <sup>22</sup> (Sturm 2009). À l'exception de la fraction déposée dans la partie antérieure des voies nasales et de la fraction perdue au cours des mouchages, éternuements et toux, toute la fraction déposée dans les voies aériennes trachéo-bronchiques (nez, oropharynx, larynx, bronches) est épurée rapidement (inférieure à 48 heures) et passe par le tube digestif après remontée mucociliaire.

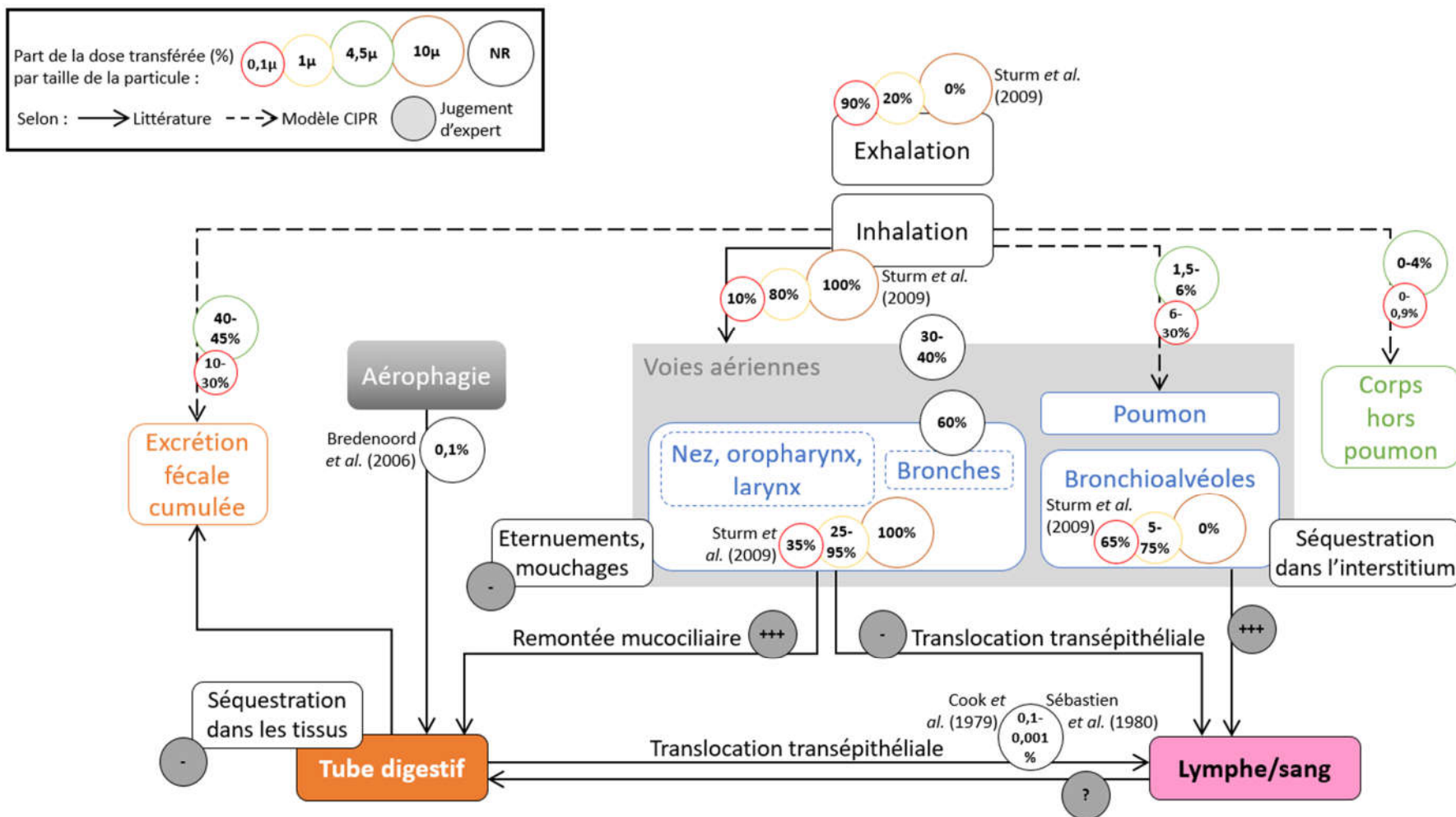
Pour les particules de diamètre inférieur et égal à 0,1  $\mu\text{m}$ , la fraction alvéolaire épurée lentement est majoritaire devant la fraction épurée par remontée mucociliaire (Sturm 2009) : dans ces conditions, il est probable que la voie de translocation transépithéliale soit majoritaire s'il est considéré que l'atteinte des cibles se fait par séquestration directe des fibres transférées par voie lymphatique ou sanguine.

Les fibres atteignant le poumon profond peuvent être transférées indirectement vers des organes extra-pulmonaires par translocation transpleurale/transdiaphragmatique, lymphatique et/ou systémique. La fraction déposée dans les voies distales (bronchioles, et alvéoles) et un faible contingent des particules déposées dans les voies trachéo-bronchiques subissent une épuration lente résultant, le cas échéant, de la translocation transépithéliale vers les espaces interstitiels, la lymphe et le sang, d'une remontée mucociliaire lente après phagocytose et de la possible dissolution de matériel. Même si la majorité des études se sont intéressées au passage lymphatique, aucune information ne permet de déterminer laquelle des trois voies de translocation serait prépondérante. Enfin, il n'existe aucune donnée dans la littérature permettant d'estimer la fraction d'amiante transférée vers les organes digestifs par ces voies. De même, il n'existe pas de données permettant de quantifier ces phénomènes de transferts indirects, par rapport au transfert direct *via* la remontée mucociliaire.

Pour des particules de diamètre 1  $\mu\text{m}$ , le dépôt total dans les voies aériennes est de l'ordre de 80% (Sturm 2009), dont la grande majorité sera déposée dans les voies épurées rapidement par l'escalator mucociliaire.

---

<sup>22</sup> La majorité des fibres d'amiante a un diamètre physique inférieur à 3  $\mu\text{m}$ .



Les bulles de couleurs désignent la part (en %) de la dose transférée pour différentes tailles de particules : 0,1 µm (rouge), 1 µm (jaune), 4,5 µm (vert), 10 µm (marron) et taille non renseignée (NR, noir). Les cercles gris reflètent des proportions, non quantitatives, issues de jugement d'expert (Annexe 7). Les flèches désignent le devenir des particules selon la littérature scientifique (flèche pleine) ou la modélisation de la CIPR (flèche pointillée). CIPR : commission internationale de protection radiologique ; NR : non renseignée.

Figure 17 : Synthèse des données disponibles sur les voies d'atteinte des organes digestifs après inhalation des fibres d'amiante

La voie de transfert mucociliaire dépose les particules dans le flux du transit digestif où seule une infime partie traversera la barrière épithéliale pour atteindre la lymphe et le sang (Sebastien, Masse et Bignon 1980).

L'US EPA estime que la quantité d'amiante atteignant les organes digestifs par translocation transdiaphragmatique et transport sanguin et lymphatique est sans doute bien moins importante que celle issue du transport mucociliaire mais ne donne pas de références bibliographiques pour appuyer ses propos (US EPA 1980).

Il n'a donc pas été possible de déterminer, au vu des données disponibles, si la voie d'atteinte majoritaire des organes digestifs (y compris le tractus digestif) après inhalation est :

Après dépôt dans les voies aériennes, <b>par clairance et déglutition après remontée mucociliaire,</b>	<b>OU</b>	Après dépôt dans le poumon, par <b>translocation au travers des cellules épithéliales du poumon ou par phagocytose par les macrophages</b> pour atteindre la circulation sanguine et lymphatique.
--	-----------	---

La fraction d'amiante atteignant le TGI suite à une exposition par inhalation ne peut être estimée quantitativement de façon fiable. Il en est de même pour l'estimation de la fraction d'amiante traversant la paroi gastro-intestinale, même si celle-ci est supposée faible, comprise entre 1/1 000 et 1/100 000 selon les auteurs (Cook et Olson 1979; Sebastien, Masse et Bignon 1980).

Des auteurs estiment que la quantité d'amiante ingérée suite à une exposition par inhalation pourrait être du même ordre de grandeur que celle ingérée *via* la consommation d'eau contaminée, selon le scénario et les paramètres retenus (Rowe 1983). La comparaison des quantités de fibres ingérées *via* l'air et *via* la consommation d'eau doit néanmoins être réalisée avec prudence du fait que les fibres présentes dans l'air et dans l'eau ont des caractéristiques morphologiques et dimensionnelles différentes (longueur).



# 5 Revue systématique des études épidémiologiques portant sur l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs et de l'ovaire

## 5.1 Description des études incluses

Suivant la méthode décrite précédemment (cf. chapitre 3), 27 publications ont été incluses dans le corpus d'études permettant de répondre à la question clé 1 (quel est le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion, notamment d'eau, et les cancers digestifs (œsophage, côlon, rectum, intestin grêle, estomac, foie, voies biliaires, péritoine, et pancréas), de l'ovaire et les MICI, en se basant sur des études humaines ?). Après regroupement des publications examinant la même population ou cohorte sur des périodes de temps différentes, **17 études (s'appuyant chacune sur une ou plusieurs publications) ont été examinées** (liste complète disponible en Annexe 9). Une description synthétique de ces études est disponible ci-dessous.

### 5.1.1 Description

Les 17 études incluses examinaient 13 sites de cancers d'intérêt dans la présente expertise (Tableau 28). Certains sites y étaient individualisés (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, pancréas, foie, voies biliaires, péritoine, ovaires) tandis que d'autres étaient combinés (côlon + rectum ou colorectal, foie + voies biliaires et tous sites du système digestif incluant tube digestif). Aucune publication n'a examiné les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Les sites les plus fréquemment étudiés étaient l'estomac (n=15 études), le rectum (n=14), le pancréas (n=14), le côlon (n=13), le système digestif (n=11) et l'œsophage (n=9). Le foie et les voies biliaires, en combinaison ou non, ont été examinés dans neuf études. Les autres sites étaient rapportés dans moins de cinq études chacun. Enfin, onze études examinaient l'incidence des cancers tandis que neuf études s'intéressaient à la mortalité – trois études présentaient des résultats pour les deux événements.

Toutes les études examinaient l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation ; aucune des études identifiées comme pertinentes ne s'est intéressée à l'ingestion d'aliments contaminés (Tableau 28). Les canalisations en amiante-ciment étaient la voie de contamination de l'eau la plus fréquemment examinée (11 des 17 études). Dans ces dernières, les localisations géographiques d'intérêt étaient très majoritairement situées aux États-Unis (dans les États de New York, de Californie ou du Connecticut) et au Canada ; seule une publication examinait une région en Italie (Fiorenzuolo *et al.* 2013). Trois publications canadiennes incluaient, en plus des zones concernées par des canalisations en amiante-ciment, des localités dont l'eau a été contaminée par une source naturelle ou minière d'amiante. La contamination naturelle de l'eau était également examinée par deux études dans l'État de Washington aux États-Unis. La ville de Duluth a fait l'objet de plusieurs analyses en raison de la contamination minière du captage utilisé pour la production de l'eau destinée à la consommation humaine (déversements de déchets d'une usine de traitement de taconite) (Levy *et al.* 1976; Masson, McKay et Miller 1974; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Enfin, en Norvège, une étude s'est intéressée à une population de gardiens de phares ayant consommé de l'eau stockée

dans des citernes avec des toits en amiante-ciment et contaminée par l'écoulement des eaux de pluie (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Kjaerheim *et al.* 2005).

La grande majorité des études étaient de type écologique, dans lequel les données sont analysées à l'échelle d'une population et non à l'échelle de l'individu (Tableau 28). Dans celles-ci, l'analyse statistique privilégiée consistait à calculer le rapport entre le nombre d'évènements observés (décès ou incidence) dans la population d'intérêt supposée exposée à l'amiante et le nombre de cas attendus si celle-ci n'avait pas été exposée. Ces rapports sont appelés ratios standardisés de mortalité (SMR, *standardized mortality ratio*) et ratios standardisés d'incidence (SIR, *standardized incidence ratio*). Un SMR (ou SIR) supérieur à 1 indique une mortalité (ou incidence) plus élevée dans la zone étudiée, supposée exposée, par rapport à la population de référence supposée non exposée. Un second type d'analyse, moins fréquent, consistait à calculer le rapport du taux de mortalité ou d'incidence observé dans la population d'étude supposée exposée sur celui de la population de référence supposée non exposée. Cette valeur est appelée risque relatif (RR) et s'interprète de manière similaire aux SMR et SIR : un RR supérieur à 1 indique un risque de décès ou d'incidence supérieur dans la population supposée exposée.

La population de « référence » permettant ces comparaisons (*via* le calcul du nombre de cas attendu ou *via* le rapport des taux de mortalité ou d'incidence) est souvent régionale ou nationale. L'analyse par standardisation indirecte des taux de mortalité ou d'incidence permet de prendre en compte l'âge et le sexe dans une population d'étude. Cependant, aucun ajustement sur les facteurs de risque individuels pour les cancers d'intérêt ne peut être fait (notamment, consommation d'alcool et de tabac – cf. Annexe 2). De plus, l'échelle populationnelle considérée dans ces études écologiques ne permet pas la caractérisation précise de l'exposition. Celle-ci se limite souvent à la simple dichotomie « supposé exposé » vs. « supposé non exposé ».

Deux études étaient de type cas-témoins ; les données disponibles étaient alors plus détaillées et analysées à l'échelle des individus (Mi *et al.* 2015; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984), s'affranchissant ainsi en partie de certaines limites des études écologiques ; elles permettent notamment de prendre en compte certains facteurs de confusion supplémentaires dans les analyses et d'améliorer la caractérisation de l'exposition. L'analyse statistique privilégiée dans ces études est l'application de modèle de régression logistique, avec calcul d'un *odds ratio* (OR, rapport des cotes en français) comme mesure d'association.

Il est à noter que la plupart des études ne rapportait que peu d'indication de la signification statistique de leurs résultats (valeurs des petits p parfois disponibles mais intervalles de confiance (IC) souvent manquants)<sup>23</sup>. Dans la présente expertise, un résultat est dit statistiquement significatif quand la valeur de p est inférieure à 5% (i.e. la probabilité d'une estimation égale à 1 – absence d'effet – est en dessous du seuil d'erreur jugé acceptable) ou quand l'intervalle de confiance correspondant n'inclut pas la valeur 1 (i.e. la fourchette des valeurs possibles n'inclut pas la possibilité d'une absence d'effet).

---

<sup>23</sup> La valeur de p représente la probabilité de rejeter l'hypothèse statistique d'une absence d'effet de l'exposition d'intérêt (SMR=1, par exemple). Cette hypothèse ne peut être rejetée que quand la valeur de p est inférieure à un certain seuil d'erreur, jugé acceptable (généralement, 5%). Un intervalle de confiance (IC) est une fourchette de valeurs haute et basse encadrant l'estimation d'une valeur ; il représente le degré de précision autour de l'estimation. Quand un seuil d'erreur de 5% est considéré, l'intervalle de confiance (IC) a 95% de chance de contenir la valeur réelle du paramètre qui est recherché. Il existe deux sources principales de variations de la valeur estimée et de son intervalle de confiance, d'une part un manque de précision (un nombre insuffisant de données ; par exemple, un nombre de cas très réduit) et d'autre part un problème de validité des données (lié à différents biais).

Tableau 28 : Description des 17 études examinant l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs et de l'ovaire (question clé 1) – classement par type de contamination de l'eau

Étude • type d'étude • localisation	Type de contamination de l'eau // type de fibres (NR : non renseigné)	Population d'étude avec une exposition supposée ou connue (et effectifs si disponibles)	Indicateur de l'effet sur la santé // Groupe de comparaison supposé non exposé	Mesures de la contamination en amiante de l'eau (NR : non renseignées)	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Méthodes de mesure de l'effet sanitaire
Harrington 1978, Harrington 1979 • Écologique • Villes du Connecticut, États-Unis	Canalisations en amiante-ciment // Chrysotile	Population générale (~576 800 habitants), score d'exposition selon : longueur des tuyaux en amiante-ciment, population dépendante des tuyaux, âge du tuyau en années et facteur d'agressivité de l'eau	Non décrite (semble être N cas observés et attendus)	Prélèvements réalisés : jusqu'à 700 000 f/L. Pour certains échantillons, la présence est non détectable.	Incidence // estomac, côlon, rectum	Registre des cancers du Connecticut, période 1935-1973 (par tranches de 9 ou 10 ans)
Kanarek 1980, Conforti 1981, Conforti 1983 • Écologique • Baie de San Francisco, Californie, États-Unis	Canalisations en amiante-ciment // Chrysotile	Population générale (~3 millions d'habitants), trois niveaux d'exposition selon mesures en f/L : faible, moyenne, élevée. Exposition aussi considérée en continu en f/L.	Corrélation entre taux d'incidence et mesure continue de f/L dans l'eau et SIR // Population totale de la Baie de San Francisco	Multiple échantillons d'eau testés, prélèvements en 1977-1978. Fibres comptées par microscopie électronique, de $10^4$ f/L (limite de détection) à $3.6 \cdot 10^7$ f/L. Discussion de la possibilité d'extrapoler ces résultats aux 30-40 années précédentes	Incidence // œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, voies biliaires, foie, pancréas, ovaires, péritoine, système digestif	Pas de registre mais étude spécifique selon diagnostic médical (ICD-8) et données histologiques (dans plus de 90% des cas). Périodes 1969-1971 et 1972-1974.
Meigs 1980 • Écologique • Villes du Connecticut, États-Unis	Canalisations en amiante-ciment // Chrysotile	Population générale, exposition supposée depuis 1955 (soit 20 années max)	SIR // Population totale de l'État du Connecticut.	Mesures dans l'eau de 169 villes : 82 avec conduites en amiante ciment et 11 avec une source contenant de l'amiante (connu ou suspecté). Analyse de fibres chrysotile par microscopie électronique, méthode EPA. Si zones avec canalisations en amiante-ciment, mesures à la source et après passage dans les conduites ( $<1 \cdot 10^6$ f/L). Si présence d'amiante "naturelle" alors mesures à la source mais pas dans les conduites.	Incidence // estomac, côlon, rectum, pancréas	Registre des cancers. Définis selon ICD-O première édition. Période 1955-1974.

Étude • type d'étude • localisation	Type de contamination de l'eau // type de fibres (NR : non renseigné)	Population d'étude avec une exposition supposée ou connue (et effectifs si disponibles)	Indicateur de l'effet sur la santé // Groupe de comparaison supposé non exposé	Mesures de la contamination en amiante de l'eau (NR : non renseignées)	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Méthodes de mesure de l'effet sanitaire
Browne 2005 • Écologique • Ville de Woodstok, États-Unis	Canalisations en amiante-ciment // Chrysotile et crocidolite	Population générale, >6 mois de résidence dans la zone, exposition supposée depuis les années 1950 (1 852 habitants supposés exposés), trois niveaux d'exposition selon durée de résidence (<5 ans, 5-15 ans, >15 ans)	SIR // Population de l'État de New York sans la ville de New York	4 échantillons sur 5 analysés en 1985 retrouvent plus de 10 millions de f/L (max 304 millions) sur le réseau (tuyaux en amiante ciment installés au milieu des années 50)	Incidence // œsophage, estomac, colorectal, pancréas, système digestif	Registre local des cancers pour les résidents (exhaustif à 95%). Interrogation spécifique pour les personnes ayant quitté la région et qui ne sont pas enregistrées. Période 1980-1998.
Howe 1989 • Écologique • Ville de Woodstok, États-Unis	Canalisations en amiante-ciment // Chrysotile et crocidolite	Population générale, exposition supposée de 9 à 35 ans dans la zone (2 679 habitants supposés exposés)	SIR // Population de l'État de New York sans la ville de New York	1 dosage en 1985	Incidence // estomac, côlon, rectum, foie, pancréas, ovaires	Registre des cancers de l'Etat de New York, période 1973-1983. Définis sur ICD-9.
Fiorenzuolo 2013 • Écologique • Senagallia et Ancône, Italie	Canalisations en amiante-ciment // NR	Population générale	SMR et SIR // Population totale Italie	Prélèvements d'eau sur 20 points du territoire à 2 moments différents de l'année 2011. Mesures : pas de fibres retrouvées sur les échantillons sauf 3 (avec 1 fibre amosite / 571 champs balayés, correspondant à 2 680 f/L max).	Incidence et mortalité // estomac, côlon, rectum (pas de résultats quantitatifs pour l'incidence, figures uniquement)	Mortalité : données de l'institut italien de la statistique (décès par cancer). Incidence : base de données des sorties d'hospitalisation. Classification ICD-10. Période 2001-2009.
Millette 1983 • Écologique • Escambia County, Floride, États-Unis	Canalisations en amiante-ciment // NR	Population générale, exposition supposée depuis ≥25 ans, trois niveaux d'exposition dans la zone : potentiellement fortement exposé (n=46 123 habitants en 1976), faiblement exposé (n=86 897) et non exposé (n=51 378)	SMR selon niveaux d'exposition // Population totale États-Unis	Sept échantillons d'eau prélevés sur une année à différents endroits du réseau de distribution d'eau de Montclair. Analyse du nombre de f/L par microscopie électronique.	Mortalité // foie, pancréas, système digestif	Certificats de décès, période 1963-1976.
Sadler 1984 • Cas-témoins • 14 localités de l'Utah, États-Unis	Canalisations en amiante-ciment // NR	Population générale, exposition supposée entre 9 et 30 ans (~74 000 habitants en 1970)	SIR // 27 localités du même État sans réseau de canalisations en amiante-ciment	NR	Incidence // estomac, intestin grêle, côlon, rectum, voies biliaires, pancréas, péritoine, système digestif	Registre du cancer ( <i>Utah cancer registry</i> ). Période 1967-1976.

Étude • type d'étude • localisation	Type de contamination de l'eau // type de fibres (NR : non renseigné)	Population d'étude avec une exposition supposée ou connue (et effectifs si disponibles)	Indicateur de l'effet sur la santé // Groupe de comparaison supposé non exposé	Mesures de la contamination en amiante de l'eau (NR : non renseignées)	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Méthodes de mesure de l'effet sanitaire
Kjaerheim 2005, Andersen 1993 • Écologique • Norvège	Citernes avec des toits en amiante-ciment contenant l'eau de consommation // Chrysotile (majoritairement)	Gardiens de phares (726 hommes), considérés certainement exposés ou possiblement non exposés	SIR // Population hommes, zones rurales de Norvège	Eau testée pour 7 citernes (sur 21). Concentration en amiante de $18.10^9$ à $71.10^{10}$ f/L, indiquant une détérioration de l'amiante-ciment et le relargage de fibres.	Incidence // œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, voies biliaires, foie, pancréas, système digestif	Registre des cancers, période 1960-2002.
Toft 1981 • Écologique • 71 villes du Canada	multiples : contamination minière ou naturelle ou canalisations en amiante-ciment selon les zones // Chrysotile (majoritairement)	Population générale, niveaux d'exposition selon mesure : exposés ( $>100.10^6$ f/L ; 2 villes) et peu exposés ( $<5.10^6$ f/L ; 52 villes)	Comparaison des taux de mortalité standardisés entre zones/localités avec différents niveaux d'exposition	Analyse d'eau unique entre aout et septembre 1977. Métrologie, résolution 0,5 micromètre (microscopie électronique en transmission), analyse de reproductibilité, longueur des fibres médiane à 0,5-0,8 micromètres.	Mortalité // œsophage, estomac, côlon, rectum, pancréas, système digestif	Fichier national de mortalité, période 1966-1976.
Wigle 1977 • Écologique • 3 zones en Ontario, Canada	multiples : contamination minière ou naturelle ou canalisations en amiante-ciment selon les zones // Chrysotile	Population générale, exposition probable depuis 20 ans au moins, trois niveaux d'exposition dans la zone : fortement exposé (n=31 714 habitants en 1971), possiblement exposé (n=93 620) et non exposé (n=294 396).	SMR // Population générale du Québec.	Dosages d'amiante dans l'eau municipale pour les 4 municipalités les plus exposées. Pour les autres, pas de mesures.	Mortalité // œsophage, estomac, côlon, rectum, pancréas, ovaires	Fichier national de mortalité ( <i>Statistics Canada</i> ). Périodes 1964-1968 et 1969-1973.
Wigle 1986 • Écologique • 44 villes canadiennes	multiples : contamination minière ou naturelle ou canalisations en amiante-ciment selon les zones // Chrysotile	Population générale, 35-69 ans, niveaux d'exposition selon mesures dans le réseau de distribution : fortement exposé ( $\geq 5.10^6$ f/L, 5 villes, n~1 375 000 habitants en 1976) et peu exposés ( $<5.10^6$ f/L)	Corrélation entre taux de mortalité et mesure continue de million de fibres par L dans l'eau et comparaison des taux de mortalité standardisés entre zones/localités (et comparés à ceux de la population totale Canadienne)	Echantillons prélevés dans chaque ville et analyse en fonction de la présence ou absence de système de filtration de l'eau. Concentration en chrysotile exprimée en million de f/L d'eau. Milieu urbain uniquement.	Mortalité // œsophage, estomac, rectum, colorectal, pancréas, système digestif	Fichier national de mortalité ( <i>Statistics Canada</i> ). Période 1973-1979.

Étude • type d'étude • localisation	Type de contamination de l'eau // type de fibres (NR : non renseigné)	Population d'étude avec une exposition supposée ou connue (et effectifs si disponibles)	Indicateur de l'effet sur la santé // Groupe de comparaison supposé non exposé	Mesures de la contamination en amiante de l'eau (NR : non renseignées)	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Méthodes de mesure de l'effet sanitaire
Polissar 1982 • Ecologique • Localités de la région du Puget Sound, Etat de Washington, États-Unis	Contamination naturelle // Chrysotile	Population générale, zones urbaines uniquement, exposition supposée depuis 50 ans, deux niveaux d'exposition : élevé ( <i>Sultan river</i> ) et faible.	Odds ratio de Mantel-Haenszel comparant les deux niveaux d'exposition	22 prélèvements pour zone <i>Sultan river</i> (moyenne : $206.10^6$ f/L, 99,9% fibres de longueur < 5 microns, médiane : $142.8.10^6$ f/L, max : $556.10^6$ f/L) et 73 prélèvements pour autre zones (moyenne : $7.3.10^6$ f/L, 99,4% fibres de longueur < 5 microns, médiane : $2.10^6$ f/L, max : $77.6.10^6$ f/L)	Incidence et mortalité // œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, voies biliaires, foie, pancréas, ovaires	Registre des cancers ( <i>Cancer Surveillance System</i> ) pour incidence. Certificats de décès pour mortalité. Classification ICD-O première édition. Périodes 1974-77 (incidence) et 1955-75 (mortalité).
Polissar 1983a, Polissar 1984, Polissar 1983b • Cas-témoins • Everett, États-Unis	Contamination naturelle // Chrysotile	N=382 cas avec un cancer d'intérêt et 462 témoins, résidents de la région, 40-79 ans. Exposition définie selon questionnaire : nombre d'années d'exposition à l'eau de boisson issue de la <i>Sultan river</i> et nombre de verres bus par semaine au cours des 5 dernières années.	Régression logistique comparant différents niveaux d'exposition	En moyenne, $207.10^6$ f/L ( <i>Sultan river</i> ) (donnée issue de Polissar 1982).	Incidence // estomac, côlon, rectum, voies biliaires, pancréas, système digestif	Registre des cancers, période 1977-1980.
Levy 1976, Sigurdson 1981, Sigurdson 1983 • Écologique • Duluth, Minnesota, États-Unis	Déversement des déchets d'une usine de traitement de taconite // Amphibole	Population générale, exposition supposée de 1955 à 1977 (installation usine de traitement d'eau) (n=100 578 habitants en 1970)	SIR // Populations de St Paul, Minneapolis et l'État Iowa.	1 à 30 millions de fibres d'amiante par litre à Duluth (en 1973) mais variations selon les conditions du lac et le temps de séjour dans le réseau de distribution. Évaluation par microscopie électronique sans indication de la limite de détection. Mais aucune distribution des valeurs observées.	Incidence et mortalité // œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, voies biliaires, foie, pancréas, péritoine, système digestif	Dossiers médicaux des personnes hospitalisées dans un des hôpitaux de Duluth + système de surveillance des cancers de la <i>Third National Cancer Survey</i> . Diagnostic par histologie (90% pour les cancers digestifs). Périodes 1969-71, 1972-74 et 1979-80.



Étude • type d'étude • localisation	Type de contamination de l'eau // type de fibres (NR : non renseigné)	Population d'étude avec une exposition supposée ou connue (et effectifs si disponibles)	Indicateur de l'effet sur la santé // Groupe de comparaison supposé non exposé	Mesures de la contamination en amiante de l'eau (NR : non renseignées)	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Méthodes de mesure de l'effet sanitaire
Masson 1974 • Écologique • Duluth, Minnesota, États-Unis	Déversement des déchets d'une usine de traitement de taconite // NR	Population générale, exposition supposée à partir de 1955 (n=105 759 habitants en 1970)	Rapport entre taux de mortalité de la zone d'intérêt et ceux de deux zones de comparaison // État du Minnesota et comté de Hennepin, incluant tous deux la ville de Minneapolis	NR	Mortalité // œsophage, estomac, côlon, rectum, foie + voies biliaires, système digestif	Données du <i>National Center for Health Statistics</i> (N décès). Classification ICD-7. Période 1950-1969 (par tranche de 5 ans).
Mi 2015 • Cas-témoins nichée dans une cohorte • Chine, région rurale de Dayao (Province du Yunnan)	Toits, tuyaux et puits en amiante-ciment // Crocidolite	N=54 cas (décédés d'un cancer d'intérêt) et 108 témoins décédés, appariés sur âge et sexe. Exposition définie selon années d'utilisation de foyers pour cuisson ou chauffage en amiante-ciment (<5, 6-10, 11-15, >16 ans) et type d'eau de consommation (eau courante, eau de puits, eau de rivière, eau de rigoles de collecte, eau d'étang).	Régression logistique	La teneur en fibres de crocidolite de l'eau des puits locaux était en moyenne de $8,6 \cdot 10^6$ f/L ( $9,42 \cdot 10^5 \sim 5,02 \cdot 10^7$ f/L), tandis que la teneur en fibres de crocidolite des eaux de surface était en moyenne de $1,37 \cdot 10^8$ f/L ( $1,83 \cdot 10^7 \sim 3,99 \cdot 10^8$ f/L).	Mortalité // système digestif (foie + estomac + intestins)	Dossiers médicaux des personnes décédées des services de consultation, d'anatomopathologie, de tomodensitométrie, de radiographie et dans les archives d'hospitalisation. Classification ICD-10. Période 1984-2011.

EPA : Environmental Protection Agency (US) ; SMR : Standardized Mortality Ratio (ratio standardisé de mortalité) ; SIR : Standardized Incidence ratio (ratio standardisé d'incidence) ; ICD : International Classification Disease (classification internationale des maladies) ; ICD-O : International Classification Disease for Oncology (Classification internationale des maladies oncologiques).

### 5.1.2 Cotation des risques de biais et confiance initiale

Seize études incluses présentaient des risques de biais considérés probablement ou définitivement forts (nuances de rouge dans le Tableau 29), notamment en lien avec l'absence de prise en compte des facteurs de confusion individuels, tels que la consommation de tabac et d'alcool, et ceux liés aux co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante (questions 4 et 5, Tableau 29). Ce biais limite l'interprétation des résultats obtenus, car ces derniers pourraient être le reflet direct de ces facteurs sur la santé – et non pas celui de l'ingestion d'amiante. Le biais d'attrition a également été considéré définitivement fort dans presque toutes ces études (question 9) en raison de l'absence de données, et donc de traitement, des individus perdus de vue ou ayant déménagé. Ces risques de biais sont directement liés au type d'étude (écologique) qui compose ce corpus. La mauvaise caractérisation de l'exposition a également été détectée comme source de biais dans 11 études (question 12), généralement en raison de l'absence de mesures de l'amiante dans l'eau de la localisation géographique d'intérêt.

Une étude (cas-témoins) ne présentait que peu de risques de biais, considérés probablement ou définitivement faibles (nuances de vert dans le Tableau 29), pour presque toutes les questions de l'outil de cotation (Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984). Les informations recueillies par questionnaire dans un échantillon de la population générale de Everett, États-Unis, étaient complètes et de bonne qualité, permettant la prise en compte de nombreux facteurs de confusion et une caractérisation fine de l'exposition à l'amiante par ingestion (données sur la consommation d'eau du robinet et le nombre de verres consommés).

De manière générale, 16 études sur les 17 incluses dans le corpus étaient classées TIER 3 (c'est-à-dire, à fort risque de biais).

Par ailleurs, 15 études présentaient un niveau de confiance initial égal à 2 (reflétant une exposition précédant l'effet et l'existence d'un groupe de comparaison). Seules deux études exploitaient des données individuelles pour l'effet (incidence ou mortalité) dans leurs analyses, menant à un niveau de confiance égal à 3.

Tableau 29 : Cotation des risques de biais pour les 17 études incluses dans le corpus examinant le lien entre l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs et de l'ovaire (question clé 1)

Type de contamination de l'eau	Études	Sélection			Confusion		Interprétation			Attrition	Détection			Reporting	Autres	Niveau de confiance initial	TIER	
		1	2	3	4	5	6	7	8		9	10	11					12
Canalisations en amiante-ciment	Harrington 1978 & 1979	na	na	-	--	--	na	na	na	--	++	--	--	+	++	--	2	3
	Kanarek 1980, Conforti 1981 & 1983	na	na	+	-	-	na	na	na	--	++	-	+	++	++	+	2	3
	Meigs 1980	na	na	+	-	--	na	na	na	--	++	+	+	+	+	++	2	3
	Browne 2005	na	na	+	-	--	na	na	na	--	++	--	+	+	++	++	2	3
	Howe 1989	na	na	+	-	-	na	na	na	--	+	--	-	++	++	+	2	3
	Fiorenzuolo 2013	na	na	-	--	--	na	na	na	--	+	--	--	-	+	-	2	3
	Millette 1983	na	na	-	-	--	na	na	na	-	++	-	-	-	++	-	2	3
	Sadler 1984	na	na	-	-	--	na	na	na	--	++	--	--	+	++	--	2	3
Contamination naturelle	Polissar 1982	na	na	-	--	--	na	na	na	--	++	--	+	+	++	++	2	3
	Polissar 1983a, 1983b & 1984	na	na	++	++	+	na	na	na	+	+	-	++	+	++	+	3	1
Citernes (A)	Kjaerheim 2005, Andersen 1993	na	na	+	-	-	na	na	na	--	++	--	--	+	++	-	2	3
Déchêts d'usine	Levy 1976, Sigurdson 1981 & 1983	na	na	++/-*	-	-	na	na	na	--	+	-	+	++	++	-	2	3
	Masson 1974	na	na	-	--	-	na	na	na	--	+	-	-	+	+	+	2	3
Multiples (B)	Toft 1981	na	na	-	-	--	na	na	na	--	+	--	-	-	++	--	2	3
	Wigle 1977	na	na	-	-	--	na	na	na	--	+	+	-	-	++	--	2	3
	Wigle 1986	na	na	-	-	-	na	na	na	--	+	-	-	--	+	--	2	3
Toits, rigoles, puits (C)	Mi 2015	na	na	-	+	--	na	na	na	--	-	+	-	-	+	+	3	3

Na : non applicable. Intitulés des 15 questions de l'outil de cotation visibles dans le Tableau 13. Interprétation des cotations visible dans le Tableau 14. Les 4 questions clés (cases grisées) ont été utilisées pour classer les études en 3 catégories (TIER) reflétant leur qualité croissante (TIER 1 pour celles ayant le plus faible risque de biais à TIER 3 pour celles ayant le plus fort risque de biais). Le niveau de confiance initial a été coté selon la présence/absence de 4 caractéristiques clés : exposition contrôlée, exposition précédant l'effet, données individuelles pour l'effet et existence d'un groupe de comparaison. Détails des méthodes dans le paragraphe 3.2.4.1. \*La publication de Levy et al. (1976) a été cotée ++ tandis que les publications de Sigurdson et al. (1981, 1983) ont été cotées -. A : citernes avec des toits en amiante-ciment contenant l'eau de consommation. B : selon les zones : contamination minière ou naturelle ou canalisations en amiante-ciment. C : toits, rigoles et puits en amiante-ciment utilisés pour récupérer l'eau de consommation.

## 5.2 Niveaux de preuve de l'effet de l'ingestion d'amiante pour les cancers digestifs et le cancer de l'ovaire

Les 17 études décrites précédemment, après regroupement par site de cancer et type d'effet examiné (incidence ou mortalité), ont donné lieu à la création de 27 lignes de preuves. Les paragraphes suivants, de 5.2.1 à 5.2.13, synthétisent le processus d'évaluation du poids des preuves appliqué à chacune de ces lignes, afin de conclure sur un niveau de preuve d'effet de l'ingestion d'amiante sur chacun des sites de cancer d'intérêt. La méthode complète est décrite dans le chapitre 3. Un tableau résumant les résultats quantitatifs disponibles dans les corpus évalués est disponible (Tableau 30). Les lignes de preuves et leurs évaluations sont consultables en Annexe 10.

**Pour rappel**, le niveau de preuve caractérise la plausibilité de l'association entre l'ingestion d'amiante et le site de cancer d'intérêt. Il combine le niveau de confiance final (de  $\leq 1$ , très faible, à 4, fort) dans le corpus et la détection (ou non) d'un effet sur la santé dans ce corpus (Figure 11). Il existe cinq niveaux de preuve traduisant cette combinaison : fort, modéré, faible, inadéquat, et pas d'effet sanitaire.

Les trois premiers niveaux de preuve (fort, modéré et faible) caractérisent directement le degré de plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire. Le niveau de preuve « inadéquat » est employé quand la confiance dans le corpus est trop faible pour se prononcer sur la plausibilité d'une association ou soutenir une absence d'association. Au sein du niveau de preuve « inadéquat », la notion de « signal » a été introduite secondairement par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui vont dans le sens d'un effet sur la santé, mais sans pouvoir conclure fermement. Le niveau de preuve « inadéquat avec signal » suggère ainsi la possibilité d'une association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire. Le niveau d'absence d'effet sanitaire n'est atteint que lorsque la confiance dans le corpus est maximale et qu'aucun effet de l'exposition sur l'évènement sanitaire n'a été détecté dans ce dernier.

Tableau 30 : Tableau synthétique des résultats quantitatifs disponibles dans les études examinant l'ingestion d'amiante et l'incidence (I) et la mortalité (M) des sites de cancers d'intérêt (question clé 1) – classement par type de contamination de l'eau

Études	Type de contamination	Œsophage (n=9)	Estomac (n=15)	Intestin grêle (n=5)	Côlon (n=13)	Rectum (n=14)	Colo rectal (n=2)	Foie (n=6)	Voies biliaires (n=6)	Foie ou voies biliaires (n=1)	Pancréas (n=14)	Péri toine (n=3)	Système digestif (n=11)	Ovaire (n=4)	
Harrington 1978 & 1979	Cana lisations en amiante-ciment		I <sup>*</sup>		I	I <sup>*</sup>									
Kanarek 1980, Conforti 1981 & 1983		I <sup>*</sup>	I <sup>*</sup> (h)	I	I <sup>*</sup> (h)	I		I	I <sup>*</sup> (f)		I <sup>*</sup>	I <sup>*</sup>	I <sup>*</sup>	I	
Meigs 1980			I		I	I					I <sup>*</sup> (h)				
Browne 2005		I	I				I				I <sup>*</sup>		I		
Howe 1989			I		I	I		I			I			I	
Fiorenzuolo 2013			I, M			I, M <sup>†</sup>	I, M								
Millette 1983									M <sup>†</sup>			M		M	
Sadler 1984				I	I <sup>*</sup> (f)	I	I			I <sup>*</sup>		I	I <sup>*</sup>	I	
Polissar 1982	Conta mination naturelle	I, M	I, M	I <sup>*</sup> , M <sup>†</sup>	I, M	I, M		I, M	I, M		I, M			I, M	
Polissar 1983a, 1983b & 1984			I <sup>*</sup> (h)		I	I			I		I <sup>*</sup>		I		
Kjaerheim 2005, Andersen 1993	Citernes (A)	I	I <sup>*</sup> (h)	I	I <sup>*</sup> (h)	I		I	I		I		I <sup>*</sup> (h)		
Levy 1976, Sigurdson 1981 & 1983	Déchets d'usine	I, M	I <sup>*</sup> (h), M <sup>†</sup>	I <sup>*</sup> (h), M <sup>†</sup>	I, M	I, M <sup>†</sup>		I <sup>*</sup> , M	I, M		I <sup>*</sup> , M <sup>†</sup> (f)	I <sup>*</sup> (h), M <sup>†</sup>	I, M		
Masson 1974		M <sup>†</sup>	M <sup>†</sup> (h)		M	M <sup>†</sup>				M	M <sup>†</sup> (f)		M <sup>†</sup>		
Toft 1981 <sup>c</sup>	Multiples (B)	M	M <sup>†</sup> (h)		M	M					M		M <sup>†</sup> (h)		
Wigle 1977 <sup>c</sup>		M	M <sup>†</sup> (h)		M	M					M <sup>†</sup> (f)			M	
Wigle 1986 <sup>c</sup>		M	M			M	M	M			M		M		
Mi 2015	Toits, rigoles, puits (C)												M <sup>†</sup>		
<b>Effet sur la santé détecté ?</b>		<b>NON†</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>NON†</b>	<b>NON†</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>NON†</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	<b>NON</b>	
<b>Confiance finale</b>		<b>1</b>	<b>1-2</b>	<b>1</b>	<b>1-2</b>	<b>1-2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1-2</b>	<b>1</b>	<b>1-3</b>	<b>1</b>	<b>1-3</b>	<b>1</b>	
<b>Niveaux de preuve</b>		<b>Inadéquat avec signal</b>	<b>Inadéquat avec effet détecté</b>	<b>Inadéquat</b>	<b>Inadéquat avec signal</b>	<b>Inadéquat avec signal</b>	<b>Inadéquat</b>	<b>Inadéquat</b>	<b>Inadéquat</b>	<b>Inadéquat</b>	<b>Inadéquat avec signal</b>	<b>Inadéquat</b>	<b>Inadéquat</b>	<b>Inadéquat</b>	

A : citernes avec des toits en amiante-ciment contenant l'eau de consommation. B : selon les zones : contamination minière ou naturelle ou canalisations en amiante-ciment. C : toits, rigoles et puits en amiante-ciment utilisés pour récupérer l'eau de consommation. n= nombre d'études examinées. I (M) signifie qu'une analyse a été menée pour l'incidence (la mortalité). <sup>\*</sup> désigne un excès de risque statistiquement significatif ; tous les résultats sont considérés, qu'ils soient exprimés en ratio standardisé de mortalité ou d'incidence, risque relatif ou odds ratio. <sup>†</sup> désigne un ratio standardisé de mortalité ou d'incidence d'amplitude large ( $\geq 1,5$ ) mais non statistiquement significatif. (h) ou (f) signifie que l'effet est observé chez les hommes ou les femmes uniquement. † Des associations statistiquement significatives ont été observées dans le corpus, sans pouvoir conclure fermement sur la présence d'un effet détecté. Définition des niveaux de preuve visible en paragraphe 3.2.6.

## 5.2.1 Œsophage

### 5.2.1.1 Incidence

Il a été recensé cinq études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence du cancer de l'œsophage (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Browne *et al.* 2005; Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Polissar *et al.* 1982; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans toutes ces publications, notamment l'absence de prise en compte des facteurs de confusion, diminuant la confiance portée dans les résultats du corpus. Les effectifs de cas de cancer de l'œsophage observés dans les populations d'études étaient généralement réduits ( $\leq 7$ ), menant à une imprécision des résultats. Levy *et al.* rapportaient douze cas de cancers sur la période 1969-1971 dans la ville de Duluth (Minnesota, États-Unis), dont l'eau potable a été contaminée par des fibres d'amphiboles suite au déversement des déchets d'une usine de traitement de taconite (Levy *et al.* 1976; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Cependant, le taux d'incidence du cancer de l'œsophage correspondant ne différait pas significativement des taux d'incidence observés à Minneapolis et St Paul pour la même période. Dans la baie de San Francisco, Kanarek *et al.* (1980) rapportaient des ratios standardisés d'incidence augmentés sur la période 1969-1971 dans les secteurs pour lesquels les mesures de chrysotile dans l'eau dépassaient  $16.10^6$  f/L (SIR à 1,25 et 1,43 chez les hommes et les femmes, respectivement, sans indication de la signification statistique). Sur une période élargie (1969-1974), une corrélation positive et significative étaient néanmoins observée entre les taux standardisés d'incidence sur 1969-1971 et la concentration de fibres mesurée dans l'eau, pour les hommes et les femmes (Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981). Dans les autres études du corpus, aucun excès d'incidence du cancer de l'œsophage n'était observé en lien avec la contamination par l'amiante de l'eau de consommation (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Browne *et al.* 2005; Kjaerheim *et al.* 2005; Polissar *et al.* 1982).

### 5.2.1.2 Mortalité

Il a été recensé six études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et la mortalité par cancer de l'œsophage (Levy *et al.* 1976; Masson, McKay et Miller 1974; Polissar *et al.* 1982; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981; Toft *et al.* 1981; Wigle 1977; Wigle *et al.* 1986). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans toutes les publications, notamment l'absence de prise en compte des facteurs de confusion et la mauvaise caractérisation de l'exposition. Ces risques de biais diminuent la confiance dans les résultats de ce corpus. Masson, McKay et Miller (1974) rapportaient un excès significatif de décès par cancer de l'œsophage chez les hommes de la ville de Duluth, avec des ratios de mortalité standardisés de 1,42 (non statistiquement significatif), 2,26 ( $p < 0,01$ ), 2,20 ( $p < 0,01$ ) et 1,30 (non statistiquement significatif) pour les périodes 1950-1954, 1955-1959, 1960-1964, et 1965-1969, respectivement. Dans les autres études du corpus, aucun excès de mortalité par cancer de l'œsophage en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été observé (Levy *et al.* 1976; Polissar *et al.* 1982; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981; Toft *et al.* 1981; Wigle 1977; Wigle *et al.* 1986).

### 5.2.1.3 Conclusion

**L'ensemble études recensées (n=9) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer de l'œsophage (Tableau 30). Ce niveau de preuve**



**« inadéquat » résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans l'ensemble des corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques. Néanmoins, des associations statistiquement significatives ont été ponctuellement observées dans une étude du corpus examinant l'incidence et une étude du corpus examinant la mortalité (Tableau 30).**

## 5.2.2 Estomac

### 5.2.2.1 Incidence

Il a été recensé onze études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence du cancer de l'estomac (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Browne *et al.* 2005; Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Fiorenzuolo *et al.* 2013; Harrington et Craun 1979; Harrington *et al.* 1978; Howe *et al.* 1989; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Meigs *et al.* 1980; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984; Polissar *et al.* 1982; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Plusieurs d'entre elles rapportent un excès de cancer de l'estomac en lien avec une contamination de l'eau de consommation. Harrington *et al.* (1978) et Harrington et Craun (1979) ont rapporté des taux d'incidence standardisés significativement en excès dans plusieurs villes fortement peuplées du Connecticut (États-Unis) utilisant des canalisations en amiante-ciment (SIR=1,09, 1,10 et 1,06 pour les périodes 1935-1944, 1945-1954 et 1955-1964, respectivement). Ces augmentations n'étaient cependant pas retrouvées dans les villes à faible ou moyenne densité de population. Dans la baie de San Francisco, Kanarek *et al.* (1980) rapportaient un ratio standardisé d'incidence en excès chez les hommes sur la période 1969-1971 dans les secteurs pour lesquels les mesures de chrysotile dans l'eau dépassaient  $16.10^6$  f/L (SIR=1,17, sans indication de la signification statistique). Une analyse supplémentaire sur la période 1969-74 montrait une corrélation positive significative entre les concentrations d'amiante dans l'eau et les taux standardisés d'incidence chez les hommes et les femmes (Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981). Un excès de risque du cancer de l'estomac était également observé dans la ville de Duluth (Minnesota, États-Unis), dont l'eau potable a été contaminée par des fibres d'amphiboles suite au déversement des déchets d'une usine de traitement de taconite (Levy *et al.* 1976; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981); cet excès n'atteignait la signification statistique que chez les hommes (RR=1,35,  $p < 0,05$ , sur la période 1969-1971 en utilisant la ville de St-Paul comme groupe de référence). Kjaerheim *et al.* (2005) observaient quant à eux un excès significatif d'incidence du cancer de l'estomac entre 1960 et 2002 chez 690 gardiens de phares en Norvège, dont l'eau de consommation était conservée dans des citernes en amiante-ciment (SIR=1,6 [IC95% : 1,0-2,3]). Dans l'ensemble de ces études, des risques de biais importants ont néanmoins été mis en évidence, notamment l'absence de prise en compte des facteurs de confusion, diminuant la confiance portée dans les résultats observés. Enfin, Polissar, Severson et Boatman (1983a), Polissar, Severson et Boatman (1983b) et Polissar, Severson et Boatman (1984) ont mis en évidence une association positive significative entre la consommation d'eau contaminée en chrysotile (issue de la rivière Sultan, Washington, États-Unis) et la prévalence du cancer de l'estomac chez les hommes, grâce à une étude cas-témoins disposant d'informations individuelles complètes et détaillées. Les résultats incohérents observés entre les hommes et les femmes dans l'ensemble du corpus sont probablement liés aux risques de biais ou au faible nombre de cas observés chez les femmes. Dans les autres études, aucun excès d'incidence par cancer de l'estomac en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été observé (Browne *et al.* 2005; Fiorenzuolo *et al.* 2013; Howe *et al.* 1989; Meigs *et al.* 1980; Polissar *et al.* 1982; Sadler *et al.* 1984).

### 5.2.2.2 Mortalité

Il a été recensé sept études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et la mortalité par cancer de l'estomac (Fiorenzuolo *et al.* 2013; Levy *et al.* 1976; Masson, McKay et Miller 1974; Polissar *et al.* 1982; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981; Toft *et al.* 1981; Wigle 1977; Wigle *et al.* 1986). Plusieurs publications rapportent des excès de risque en lien avec la contamination de l'eau de consommation. Masson, McKay et Miller (1974) ont observé une augmentation du nombre de décès par cancer de l'estomac chez les hommes de la ville de Duluth, avec des ratios de mortalité standardisés de 1,14 (non statistiquement significatif), 1,58 ( $p < 0,01$ ), 1,30 (non statistiquement significatif) et 1,48 ( $p < 0,01$ ) pour les périodes 1950-1954, 1955-1959, 1960-1964, et 1965-1969, respectivement. Sigurdson *et al.* (1981) ont également rapporté une augmentation de la mortalité par cancer de l'estomac à Duluth par rapport à Minneapolis sur la période 1969-1971 (RR=1,51 et 1,58 chez les hommes et femmes, respectivement, sans indication de la signification statistique). Les ratios standardisés de mortalité comparant la ville de Duluth à l'État de l'Iowa étaient significativement augmentés sur la période 1979-1980 (SMR=1,7,  $p < 0,05$ , chez les hommes) (Sigurdson 1983). Au Québec, les taux de mortalité de Asbestos et de Thetford, deux villes où de fortes concentrations d'amiante chrysotile ont été mesurées dans l'eau, étaient supérieurs aux chiffres nationaux (SMR=1,4,  $p < 0,05$ , chez les hommes et 1,2, non significatif, chez les femmes) dans l'analyse de Wigle (1977). Toft *et al.* (1981) ont également mis en évidence un excès significatif des taux de mortalité par cancer de l'estomac chez les hommes de la ville de Thetford, en comparaison des taux observés dans 52 autres villes. Cependant, des risques de biais importants ont été mis en évidence dans ces études, notamment l'absence de prise en compte des facteurs de confusion. Néanmoins, la valeur élevée de certains risques observés renforce la confiance portée dans les résultats. Dans les autres publications ou études du corpus, aucun excès de mortalité par cancer de l'estomac en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été observé (Fiorenzuolo *et al.* 2013; Polissar *et al.* 1982; Wigle *et al.* 1986).

### 5.2.2.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=15) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour soutenir l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer de l'estomac (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de la présence d'un effet sur la santé détecté dans le corpus examinant l'incidence (5 études sur 11), associée à une confiance trop faible pour pouvoir conclure fermement (Figure 11). La confiance forte observée pour l'étude cas-témoins menée par Polissar *et al.* (1983a, 1983b, 1984) était trop peu représentative de l'ensemble du corpus pour pouvoir être considérée dans la conclusion du niveau de preuve. Des associations statistiquement significatives ont été ponctuellement observées dans 4 études (sur 7) du corpus examinant la mortalité (Tableau 30).**

## 5.2.3 Intestin grêle

### 5.2.3.1 Incidence

Il a été recensé cinq études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence du cancer de l'intestin grêle (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Polissar *et al.* 1982; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans l'ensemble du corpus, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion et la mauvaise caractérisation de l'exposition,

diminuant la confiance dans les résultats. De plus, peu de cas de cancer de l'intestin grêle étaient répertoriés, rendant les résultats imprécis. En effet, Polissar *et al.* (1982) rapportaient une incidence augmentée, mais de manière non significative, dans la région de Everett, États-Unis, alimentée en eau par la rivière Sultan contaminée naturellement par des fibres d'amiante en comparaison d'autres régions sans amiante détectée dans l'eau ( $OR_{\text{Mantel-Haenszel}}=1,31$  chez les hommes et 1,55 chez les femmes, 4 cas répertoriés). Sigurdson *et al.* (1981) rapportaient un taux d'incidence du cancer de l'intestin grêle chez les hommes (13 cas) plus élevé à Duluth, où l'eau a été contaminée par des fibres d'amphiboles suite au déversement des déchets d'une usine, qu'à Minneapolis ( $RR=1,59$ , sans indication de la signification statistique). Enfin, Sadler *et al.* (1984) rapportaient une augmentation non significative du ratio standardisé d'incidence dans 14 communautés de l'Utah, mais chez les femmes uniquement ( $SIR=1,69$ , 4 cas répertoriés). Dans les autres études du corpus, aucun excès d'incidence du cancer de l'intestin grêle en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'était observé (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005).

### 5.2.3.2 Mortalité

Il a été recensé deux études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation humaine et la mortalité par cancer de l'intestin grêle (Levy *et al.* 1976; Polissar *et al.* 1982; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Deux publications rapportaient, de manière cohérente, des excès de risque d'amplitude large ( $\geq 1,5$ ), malgré la grande imprécision qui les entoure en raison du faible nombre de décès par cancer de l'intestin grêle répertorié ; ainsi, les résultats n'atteignaient pas la signification statistique (Polissar *et al.* 1982; Sigurdson *et al.* 1981)<sup>24</sup>. Les taux de mortalité standardisés chez les hommes et les femmes de Duluth étaient deux fois plus élevés que ceux de la ville de Minneapolis sur la période 1969-1971 ( $RR=2,0$  et 1,9, respectivement, 13 décès répertoriés, sans indication de la signification statistique) (Sigurdson *et al.* 1981). Dans la zone alimentée en eau par la rivière Sultan, les rapports de cotes étaient augmentés, mais de manière non statistiquement significative, sur la période 1955-1975, en comparaison du reste de l'État de Washington ( $OR_{\text{Mantel-Haenszel}}=1,89$  et 1,49 pour les hommes et les femmes, respectivement) (Polissar *et al.* 1982). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans le corpus, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion, diminuant la confiance dans les résultats.

### 5.2.3.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=5) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer de l'intestin grêle (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

## 5.2.4 Côlon

### 5.2.4.1 Incidence

Il a été recensé dix études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence du cancer du côlon (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Conforti

<sup>24</sup> Sigurdson *et al.* (1981) ne donnaient aucune indication de la signification statistique dans leur publication, mais le faible nombre de cas laisse penser que cette dernière n'est pas atteinte.

1983; Conforti *et al.* 1981; Fiorenzuolo *et al.* 2013; Harrington et Craun 1979; Harrington *et al.* 1978; Howe *et al.* 1989; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Meigs *et al.* 1980; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984; Polissar *et al.* 1982; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Kjaerheim *et al.* (2005) ont observé une augmentation significative de l'incidence du cancer du côlon entre 1960 et 2002 chez des gardiens de phares norvégiens ayant travaillé pendant au moins 20 ans et dont l'eau de consommation était conservée dans des citernes avec des toits en amiante-ciment (SIR=1,6 [IC95% : 1,0-2,5]). Dans la baie de San Francisco, des ratios standardisés d'incidence du cancer du côlon augmentés étaient observés sur la période 1969-1971 dans les secteurs pour lesquels les mesures de chrysotile dans l'eau dépassaient  $16.10^6$  f/L (SIR=1,126 chez les hommes et 1,107 chez les femmes, sans indication de la signification statistique) (Kanarek *et al.* 1980). Avec un suivi plus long (1969-1974) sur la même zone, une corrélation positive et significative était observée entre les taux d'incidence standardisés chez les hommes et les concentrations mesurées d'amiante dans l'eau ; ce résultat persistait après ajustement sur la densité de population dans le modèle de régression (Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981). Les 8 autres études n'objectivaient aucune augmentation d'incidence du cancer du côlon en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante (Fiorenzuolo *et al.* 2013; Harrington et Craun 1979; Harrington *et al.* 1978; Howe *et al.* 1989; Levy *et al.* 1976; Meigs *et al.* 1980; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984; Polissar *et al.* 1982; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Des risques de biais importants ont été mis en évidence, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion et la mauvaise caractérisation de l'exposition, diminuant la confiance portée dans les résultats positifs observés. L'étude cas-témoins de Polissar, Severson et Boatman (1983a), bien que peu biaisée selon la cotation des risques de biais (Tableau 29), incluait un nombre de cas de cancer considéré insuffisant selon les auteurs pour détecter, de manière statistiquement significative, un *odds ratio* au maximum de 2 – ce qui est très probablement le cas pour une exposition environnementale telle que l'ingestion d'amiante *via* l'eau.

#### 5.2.4.2 Mortalité

Il a été recensé six études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation humaine et la mortalité par cancer du côlon (Fiorenzuolo *et al.* 2013; Levy *et al.* 1976; Masson, McKay et Miller 1974; Polissar *et al.* 1982; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981; Toft *et al.* 1981; Wigle 1977). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans tout le corpus, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion et la mauvaise caractérisation de l'exposition. Dans ce corpus, aucun excès de mortalité par cancer du côlon en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été observé.

#### 5.2.4.3 Conclusions

**L'ensemble des études recensées (n=13) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer du côlon (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans l'ensemble des corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques. Néanmoins, des associations statistiquement significatives ont été ponctuellement observées dans deux études du corpus examinant l'incidence (Tableau 30).**

## 5.2.5 Rectum

### 5.2.5.1 Incidence

Il a été recensé dix études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence du cancer du rectum (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Fiorenzuolo *et al.* 2013; Harrington et Craun 1979; Harrington *et al.* 1978; Howe *et al.* 1989; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Meigs *et al.* 1980; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984; Polissar *et al.* 1982; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Harrington *et al.* (1978) et Harrington et Craun (1979) ont rapporté des ratios standardisés d'incidence significativement en excès sur la période 1935-54 dans plusieurs villes fortement peuplées du Connecticut utilisant des canalisations en amiante-ciment (SIR=1,08 et 1,16 chez les hommes et les femmes, respectivement, sans indication du nombre de cas ou de l'intervalle de confiance). Ces observations n'étaient cependant pas retrouvées dans les villes à faible ou moyenne densité de population. Dans les autres études du corpus, aucune augmentation d'incidence du cancer du rectum n'était observée en lien avec la contamination de l'eau de consommation par l'amiante (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Fiorenzuolo *et al.* 2013; Howe *et al.* 1989; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Meigs *et al.* 1980; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984; Polissar *et al.* 1982; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans neuf études du corpus, tels que l'absence de prise en compte des facteurs de confusion et la mauvaise caractérisation de l'exposition. Une imprécision des résultats était observée dans la majorité des analyses, probablement en lien avec un nombre de cas réduit.

### 5.2.5.2 Mortalité

Il a été recensé sept études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et la mortalité par cancer du rectum (Fiorenzuolo *et al.* 2013; Levy *et al.* 1976; Masson, McKay et Miller 1974; Polissar *et al.* 1982; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981; Toft *et al.* 1981; Wigle 1977; Wigle *et al.* 1986). Un excès de mortalité par cancer du rectum a été observé dans la ville de Duluth (Minnesota, États-Unis), dont l'eau potable a été contaminée par des fibres d'amphiboles suite au déversement des déchets d'une usine de traitement de taconite (Masson, McKay et Miller 1974; Sigurdson *et al.* 1981). Masson, McKay et Miller (1974) rapportaient des taux de mortalité standardisés à Duluth significativement supérieurs à ceux de l'État du Minnesota (RR atteignant 1,60 ( $p < 0,01$ ) chez les hommes sur 1960-1964 et 1,97 ( $p < 0,01$ ) chez les femmes sur 1965-1969). Toujours à Duluth sur la période 1969-1971, le taux de mortalité par cancer du rectum était observé supérieur à celui de la ville de Minneapolis (RR=1,52 chez les hommes et 2,93 chez les femmes, sans indication de la signification statistique) (Sigurdson *et al.* 1981). Des risques de biais importants ont été mis en évidence, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion et la mauvaise caractérisation de l'exposition, diminuant la confiance portée dans les résultats positifs observés. Dans les autres études du corpus, aucun excès de mortalité par cancer du rectum en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'était observé (Fiorenzuolo *et al.* 2013; Polissar *et al.* 1982; Toft *et al.* 1981; Wigle 1977; Wigle *et al.* 1986).

### 5.2.5.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=14) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer du rectum (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de**



**l'absence d'effet détecté sur la santé dans l'ensemble des corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques. Néanmoins, des associations statistiquement significatives ont été ponctuellement observées dans deux études du corpus examinant la mortalité, toutes deux sur la même zone (Duluth, États-Unis) (Tableau 30).**

## 5.2.6 Colorectal

### 5.2.6.1 Incidence

Il a été recensé une publication examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation humaine et l'incidence du cancer colorectal (Browne *et al.* 2005). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans cette publication, notamment relatifs à la non prise en compte des facteurs de confusion. Aucun excès d'incidence du cancer colorectal en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été rapporté dans la ville de Woodstock, États-Unis, dont le réseau de distribution est en amiante-ciment.

### 5.2.6.2 Mortalité

Il a été recensé une publication examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation humaine et la mortalité par cancer colorectal (Wigle *et al.* 1986). Aucun excès de mortalité n'a été rapporté dans cette publication considérant plusieurs villes au Canada. Des risques de biais importants ont été mis en évidence en lien avec la non prise en compte des facteurs de confusion et la mauvaise caractérisation de l'exposition et de l'évènement de santé d'intérêt.

### 5.2.6.3 Conclusion

**Les deux publications recensées amènent à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer colorectal (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés incluant peu de publications, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

## 5.2.7 Foie

### 5.2.7.1 Incidence

Il a été recensé cinq études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence du cancer du foie (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Howe *et al.* 1989; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Polissar *et al.* 1982; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans ce corpus, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion et la mauvaise caractérisation de l'exposition. De plus, les effectifs de cas du cancer du foie répertoriés dans les populations d'études étaient généralement réduits. Dans ce corpus, aucune augmentation de l'incidence du cancer du foie en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été rapporté.



### 5.2.7.2 Mortalité

Il a été recensé trois études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et la mortalité par cancer du foie (Levy *et al.* 1976; Millette *et al.* 1983; Polissar *et al.* 1982; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans ce corpus, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion et la mauvaise caractérisation de l'exposition, diminuant la confiance portée dans les résultats. De plus, les effectifs de décès observés dans les populations d'études étaient généralement réduits. Dans ce corpus, aucune augmentation de la mortalité par cancer du foie en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été rapporté.

### 5.2.7.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=6) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer du foie (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

## 5.2.8 Voies biliaires

### 5.2.8.1 Incidence

Il a été recensé six études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence du cancer des voies biliaires (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984; Polissar *et al.* 1982; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans ce corpus, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion. De plus, les effectifs de cas de cancer observés dans les populations d'études étaient généralement réduits. Une corrélation positive et significative avait été rapportée par Kanarek *et al.* (1980) entre les taux d'incidence standardisés du cancer des voies biliaires chez les femmes sur 1969-1971 et la concentration de fibres mesurée dans l'eau de consommation dans les localités de la région de San Francisco. Les ratios d'incidence standardisés n'étaient néanmoins pas significativement augmentés. De même, dans les autres études du corpus, aucune augmentation de l'incidence du cancer des voies biliaires en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été rapporté (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Kjaerheim *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984; Polissar *et al.* 1982; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981).

### 5.2.8.2 Mortalité

Il a été recensé deux études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation humaine et la mortalité par cancer des voies biliaires (Levy *et al.* 1976; Polissar *et al.* 1982; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Dans ce corpus, aucune augmentation de la mortalité par cancer des voies biliaires en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été rapporté. Des risques de biais importants ont été mis en évidence, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion. De plus, les effectifs de décès répertoriés dans les populations d'études étaient réduits.

### 5.2.8.3 Conclusion

L'ensemble des études recensées (n=6) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer des voies biliaires (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.

## 5.2.9 Foie ou voies biliaires (combinés)

### 5.2.9.1 Incidence

Il n'a été recensé aucune publication examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence du cancer du foie ou des voies biliaires.

### 5.2.9.2 Mortalité

Il a été recensé une publication examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation humaine et la mortalité par cancer du foie ou des voies biliaires (Masson, McKay et Miller 1974). Les ratios standardisés de mortalité comparant la ville de Duluth à la population générale du Minnesota variaient de 0,65 à 1,45 chez les hommes et de 0,68 à 1,62 chez les femmes ; tous ne différaient pas significativement de 1. Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans cette publication, notamment l'absence de prise en compte des facteurs de confusion et la mauvaise caractérisation de l'exposition, diminuant la confiance portée dans les résultats.

### 5.2.9.3 Conclusion

La seule publication recensée amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer du foie ou des voies biliaires (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans le corpus analysé, incluant une seule publication, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.

## 5.2.10 Pancréas

### 5.2.10.1 Incidence

Il a été recensé neuf études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence du cancer du pancréas (Andersen, Glatte et Johansen 1993; Browne *et al.* 2005; Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Howe *et al.* 1989; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Meigs *et al.* 1980; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984; Polissar *et al.* 1982; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Certaines d'entre elles rapportent une augmentation du nombre de cas de cancer du pancréas en lien avec une contamination de l'eau de consommation. Dans la baie de San Francisco, Conforti *et al.* (1981) puis Conforti (1983) rapportaient des corrélations positives significatives entre l'incidence du cancer du pancréas et les concentrations mesurées pour les différentes catégories de fibres dans l'eau pour la période 1969-1974. Le taux d'incidence standardisé de la ville de Duluth (Minnesota, États-Unis) était supérieur à celui de la ville de St-Paul ; cette augmentation n'était statistiquement significative que sur la période 1969-1971

(Levy *et al.* 1976; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Browne *et al.* (2005) ont rapporté un ratio standardisé d'incidence significativement en excès pour la ville de Woodstock utilisant un réseau de distribution d'eau destinée à la consommation comprenant des canalisations en amiante-ciment (SIR=2,19 [1,00-4,16], 9 cas répertoriés, population de l'État de New York utilisée comme groupe de référence). Enfin, Meigs *et al.* (1980) ont rapporté une association positive et significative entre le ratio d'incidence standardisé chez les hommes et la concentration de fibres dans l'eau de consommation dans le Connecticut. Dans les autres études du corpus, aucune augmentation de l'incidence du cancer du pancréas en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été rapporté (Andersen, Glatte et Johansen 1993; Howe *et al.* 1989; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984; Polissar *et al.* 1982; Sadler *et al.* 1984). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans la majorité des études de ce corpus, notamment l'absence de prise en compte des facteurs de confusion, diminuant la confiance portée dans les résultats observés.

#### 5.2.10.2 Mortalité

Il a été recensé sept études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et la mortalité par cancer du pancréas (Levy *et al.* 1976; Masson, McKay et Miller 1974; Millette *et al.* 1983; Polissar *et al.* 1982; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981; Toft *et al.* 1981; Wigle 1977; Wigle *et al.* 1986). Certaines d'entre elles rapportent une surmortalité par cancer du pancréas en lien avec une contamination de l'eau de consommation. A Duluth, Masson, McKay et Miller (1974) et Sigurdson *et al.* (1981) rapportaient une augmentation du nombre de décès par cancer du pancréas chez les femmes – RR=1,90 ( $p<0,01$ ) et 1,51 (sans indication de la signification statistique) sur les périodes 1955-1959 et 1969-1971, respectivement. Une augmentation était également observée pour les hommes, mais elle n'atteignait pas la signification statistique (RR=1,43 sur la période 1955-1959) (Masson, McKay et Miller 1974). Au Québec, le nombre de décès par cancer du pancréas à Asbestos et Thetford Mines, deux villes avec de fortes concentrations d'amiante chrysotile dans l'eau, était significativement supérieur au chiffre attendu pour les femmes (SMR=1,7,  $p<0,05$ , 9 décès répertoriés) (Wigle 1977). Dans les autres études du corpus, aucun excès de mortalité par cancer du pancréas en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été rapporté (Millette *et al.* 1983; Polissar *et al.* 1982; Toft *et al.* 1981; Wigle *et al.* 1986). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans tout le corpus, notamment l'absence de prise en compte des facteurs de confusion, diminuant la confiance portée dans les résultats positifs observés.

#### 5.2.10.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=14) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer du pancréas (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques. Néanmoins, des associations statistiquement significatives ont été ponctuellement observées dans quatre études examinant l'incidence et trois études examinant la mortalité (Tableau 30).**

## 5.2.11 Péritoine

### 5.2.11.1 Incidence

Il a été recensé trois études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence du cancer du péritoine (Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Kanarek *et al.* 1980; Levy *et al.* 1976; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Les taux d'incidence de ce cancer chez les hommes résidents à Duluth, dont l'eau a été contaminée par les déchets d'une usine de traitement de taconite, étaient supérieurs à ceux de Minneapolis, dans le même État, sur les périodes 1969-1971 et 1972-1974 (RR=1,53 et 1,55, respectivement, sans indication de la signification statistique) (Levy *et al.* 1976; Sigurdson *et al.* 1981). Dans l'Utah, l'incidence du cancer du péritoine sur la période 1967-1976 était également augmentée dans les communautés dont le réseau de distribution comportait des canalisations en amiante-ciment depuis plus de 30 ans par rapport aux zones n'ayant pas de telles canalisations (SIR=2,22, sans indication de la signification statistique) (Sadler *et al.* 1984). Cette dernière étude ne répertoriait que quatre cas de cancer du péritoine dans les zones d'intérêt. Dans la baie de San Francisco, Kanarek *et al.* (1980) rapportaient des ratios standardisés d'incidence augmentés dans les secteurs pour lesquels les mesures de chrysotile dans l'eau dépassaient  $16.10^6$  f/L pour la période 1969-1971 (SIR=1,22 et 1,79 chez les hommes et les femmes, respectivement, sans indication de la signification statistique). Dans l'ensemble du corpus, des risques de biais importants ont été mis en évidence, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion. De plus, le site de cancer d'intérêt, même s'il était identifié comme « péritoine », n'était pas défini de la même manière dans toutes les publications (incluant parfois rétro péritoine et/ou abdomen non précisé), diminuant la pertinence des résultats observés.

### 5.2.11.2 Mortalité

Il a été recensé une étude examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation humaine et la mortalité par cancer du péritoine (Levy *et al.* 1976; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). La mortalité par cancer du péritoine était observée en excès dans la ville de Duluth par rapport à la ville de Minneapolis sur la période 1959-1971 (rapport des taux standardisés de mortalité égal à 2,3 pour les hommes et 1,7 pour les femmes, sans indication de la signification statistique) (Sigurdson *et al.* 1981). Malgré la large amplitude d'effet, la combinaison de plusieurs sites (péritoine, rétro péritoine et abdomen non précisé) adoptée par les auteurs diminue la pertinence de ce résultat. De plus, des risques de biais importants ont été mis en évidence, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion.

### 5.2.11.3 Conclusion

**L'ensemble des études (n=3) recensées amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer du péritoine (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés incluant peu de publications, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

## 5.2.12 Système digestif (divers sites combinés)

### 5.2.12.1 Incidence

Il a été recensé six études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence des cancers du système digestif (divers sites combinés, tous sites digestifs ou sites du tractus gastro-intestinal) (Andersen, Glattre et Johansen 1993; Browne *et al.* 2005; Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Kanarek *et al.* 1980; Kjaerheim *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Dans la baie de San Francisco sur la période 1969-1971, Kanarek *et al.* (1980) rapportaient un nombre de cas observés supérieur au nombre attendu dans les secteurs pour lesquels les mesures de chrysotile dans l'eau dépassaient  $16.10^6$  f/L, tant pour les sites du tractus digestif (SIR=1,16 chez les hommes et 1,10 chez les femmes) que pour les sites liés à la digestion (SIR=1,14 et 1,22, respectivement) – sans indication de la signification statistique. Une analyse complémentaire sur 1969-1974 avec prise en compte de la densité de population permettait de mettre en évidence l'augmentation statistiquement significative de ces ratios standardisés d'incidence (Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981). Une augmentation significative de l'incidence des cancers du tractus digestif a également été observée entre 1960 et 2002 chez des gardiens de phares norvégiens ayant consommé de l'eau conservée dans des citernes avec des toits en amiante-ciment (SIR=1,4 [IC95% : 1,1-1,8]) (Kjaerheim *et al.* 2005). L'interprétation globale des résultats est cependant difficile car les sites considérés dans ces analyses sont différents (divers sites combinés, tous sites digestifs ou sites du tractus gastro-intestinal). Dans les autres études du corpus, aucun excès d'incidence des cancers du système digestif en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été rapporté (Browne *et al.* 2005; Levy *et al.* 1976; Polissar, Severson et Boatman 1983a, 1983b, 1984; Sadler *et al.* 1984; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans la majorité des études, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion, diminuant la confiance portée dans les quelques résultats observés.

### 5.2.12.2 Mortalité

Il a été recensé six études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et la mortalité par cancers du système digestif (Levy *et al.* 1976; Masson, McKay et Miller 1974; Mi *et al.* 2015; Millette *et al.* 1983; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981; Toft *et al.* 1981; Wigle *et al.* 1986). Les ratios de mortalité standardisés pour les cancers du tractus digestif rapportés par Masson, McKay et Miller (1974) dans la ville de Duluth atteignaient 1,30 ( $p < 0,01$ ) en 1955-1959 chez les hommes et 1,30 ( $p < 0,01$ ) en 1965-1969 chez les femmes. Au Québec, les taux standardisés de mortalité par cancers digestifs de Thetford Mines, dont l'eau de consommation a été contaminée en chrysotile par la mine voisine, étaient significativement supérieurs à ceux d'autres villes de la même région, sans amiante mesurée dans l'eau (Toft *et al.* 1981). Dans une région rurale de Chine, Mi *et al.* (2015) ont mis en évidence une association positive et significative entre les cancers digestifs et la consommation d'eau issue de puits (OR=1,77 [IC95% : 1,00-2,44]) et de rigoles de collecte (OR=2,55 [1,96-6,58]) fabriqués en amiante-ciment. Cependant, l'analyse était peu détaillée par les auteurs, rendant l'interprétation des résultats difficile. Dans les autres études du corpus, aucun excès de mortalité par cancer du système digestif en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été rapporté (Levy *et al.* 1976; Millette *et al.* 1983; Sigurdson 1983; Sigurdson *et al.* 1981; Wigle *et al.* 1986). De manière générale, les sites considérés dans les études peuvent être différents, rendant difficile l'interprétation globale des résultats. Enfin, des risques de biais importants ont été mis en évidence dans ce corpus,

notamment la non prise en compte des facteurs de confusion, la mauvaise caractérisation de l'évènement de santé, et la mauvaise caractérisation de l'exposition.

#### 5.2.12.3 Conclusion

**L'ensemble des études (n=11) recensées amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et les cancers du système digestif (divers sites combinés) (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

### 5.2.13 Ovaire

#### 5.2.13.1 Incidence

Il a été recensé trois études examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et l'incidence du cancer de l'ovaire (Conforti 1983; Conforti *et al.* 1981; Howe *et al.* 1989; Kanarek *et al.* 1980; Polissar *et al.* 1982). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans ce corpus, notamment l'absence de prise en compte des facteurs de confusion. Dans ce corpus, aucun excès d'incidence du cancer de l'ovaire en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été rapporté.

#### 5.2.13.2 Mortalité

Il a été recensé deux publications examinant l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et la mortalité par cancer de l'ovaire (Polissar *et al.* 1982; Wigle 1977). Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans ce corpus, notamment l'absence de prise en compte des facteurs de confusion. Aucun excès de mortalité par cancer de l'ovaire en lien avec la contamination de l'eau par l'amiante n'a été rapporté dans ce corpus.

#### 5.2.13.3 Conclusion

**L'ensemble des études (n=4) recensées amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante *via* l'eau de consommation et le cancer de l'ovaire (Tableau 30). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés incluant peu de publications, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**



# 6 Revue systématique des études épidémiologiques portant sur l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs

## 6.1 Description des publications incluses

Suivant la méthode décrite précédemment (cf. chapitre 3), 55 publications ont été incluses dans le corpus d'études permettant de répondre à la question clé 2 (quel est le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs (œsophage, côlon, rectum, intestin grêle, estomac, foie, voies biliaires, et pancréas) et les MICI ?). Après regroupement des publications examinant la même population ou cohorte sur des périodes de temps différentes, **41 études (s'appuyant chacune sur une ou plusieurs publications) ont été examinées** (liste complète disponible en Annexe 9). Une description synthétique de ces études est disponible ci-dessous.

### 6.1.1 Description

Environ la moitié des populations d'études n'incluaient que des hommes (n=22 études) (Tableau 31). Les sites de cancers digestifs les plus fréquemment étudiés étaient l'estomac (n=28 études), l'œsophage (n=23), le côlon (n=17), la combinaison côlon-rectum (colorectal, n=17), le rectum (n=14) et le pancréas (n=11) (Tableau 31). Les autres sites (intestin grêle, foie et voies biliaires) étaient rapportés dans moins de sept études chacun. Au total, 25 études examinaient l'incidence de ces cancers, tandis que 18 études s'intéressaient à la mortalité – deux études présentaient des résultats pour les deux événements.

La majorité des études du corpus (n=30) ont examiné la survenue des cancers et leur mortalité dans des populations de travailleurs avec une exposition connue à l'amiante, de par leur domaine d'activité (Tableau 31) : mines d'amiante, usine de fabrication de matériaux de construction utilisant de l'amiante ou de l'amiante-ciment, industrie de l'amiante textile, désamiantage et démantèlement, etc. Parmi ces études, quatre ont pu suivre des travailleurs de l'amiante en France (Boulangier *et al.* 2015; Clin *et al.* 2009; Clin *et al.* 2011; Clin *et al.* 2017; De La Provote *et al.* 2002; Paris *et al.* 2017). Les autres études étaient généralement localisées dans d'autres pays d'Europe (n=18, Angleterre, Italie, Suède, etc.) et, dans une moindre mesure, aux États-Unis et au Canada (n=4), en Chine (n=3) et en Australie (n=1).

Dans la plupart des études (n=24), l'analyse consistait à calculer le rapport entre le nombre d'événements observés (décès ou incidence) dans la population d'intérêt exposée à l'amiante et le nombre de cas attendus si celle-ci n'avait pas été exposée ; ces rapports sont appelés ratios standardisés de mortalité (**SMR**, *standardized mortality ratio*) et ratios standardisés d'incidence (**SIR**, *standardized incidence ratio*). Un SMR (ou SIR) supérieur à 1 indique une mortalité (ou incidence) plus élevée dans la population étudiée, exposée à l'amiante, par rapport à une population de référence, non exposée ou avec un niveau d'exposition moindre. La population de « référence » permettant la comparaison, *via* le calcul du nombre de cas attendus, est souvent régionale ou nationale. L'analyse par standardisation indirecte des taux de mortalité ou d'incidence permet de prendre en compte l'âge et le sexe dans une population d'étude. Cependant, aucun ajustement sur les facteurs de risque individuels pour les cancers d'intérêt ne peut être fait (notamment, consommation d'alcool et de tabac – cf. Annexe 2).

Dans les autres études, l'association entre l'exposition à l'amiante et la survenue de cancer était estimée à l'aide d'indicateurs tels que le risque relatif (RR, comparant la probabilité de survenue d'un évènement, incidence ou décès, au sein de deux niveaux d'exposition) ou le *hazard ratio* (HR, rapport de risque en français, reflétant la probabilité de survenue d'un évènement au cours du temps et pour différents niveaux d'exposition) par le biais d'un modèle de Cox.

Neuf études étaient de type cas-témoins. Le recrutement des cas de cancers digestifs a été effectué à partir des registres nationaux ou régionaux ; l'association entre ces cancers et l'exposition professionnelle à l'amiante a été recherchée *a posteriori*. Les témoins étaient souvent recrutés en population générale et appariés sur l'âge, le sexe et la région de résidence. L'analyse statistique privilégiée dans ce cas est l'application de modèle de régression logistique, avec calcul d'un *odds ratio* (OR, rapport des cotes en français) comme mesure d'association.

Dans la présente expertise, et comme déjà précisé précédemment, un résultat est dit statistiquement significatif quand la valeur de p est inférieure à 5% (i.e. la probabilité d'une estimation égale à 1 – absence d'effet – est en dessous du seuil d'erreur jugé acceptable) ou quand l'intervalle de confiance correspondant n'inclut pas la valeur 1 (i.e. la fourchette des valeurs possibles n'inclut pas la possibilité d'une absence d'effet)<sup>25</sup>.

La caractérisation du niveau d'exposition à l'amiante se fait de manière hétérogène d'une étude à l'autre (Tableau 31) (cf. Tableau 56 en Annexe 6, pour une description des méthodes d'évaluation de l'exposition existantes). Sept études disposaient des données nécessaires au calcul de l'indice d'exposition cumulée (IEC), exprimé en f/mL.années<sup>26</sup>, combinant la durée d'exposition à l'amiante avec des mesures de concentrations de fibres dans l'air. Cet indice peut notamment être calculé pour l'ensemble de la carrière professionnelle. Neuf études ont appliqué une matrice emploi-exposition aux intitulés des métiers de leur population d'étude pour obtenir des indicateurs semi-quantitatifs, tels qu'une catégorisation de l'intensité d'exposition, une probabilité d'exposition ou une estimation de l'exposition cumulée (proxy de l'IEC, sans exploitation de mesures de concentrations). Les études restantes exploitaient des indicateurs de présence d'exposition (oui ou non), de durée d'exposition en années, de temps de latence (temps écoulé depuis la première exposition en années) ou d'intensité d'exposition (faible, modérée, forte). Il est à noter que l'ensemble de ces modalités d'évaluation des expositions à l'amiante sont valides pour estimer l'association entre la survenue d'un évènement sanitaire (incidence ou décès) et l'exposition professionnelle à l'amiante.

---

<sup>25</sup> La valeur de p représente la probabilité de rejeter l'hypothèse statistique d'une absence d'effet de l'exposition d'intérêt (SMR=1, par exemple). Cette hypothèse ne peut être rejetée que quand la valeur de p est inférieure à un certain seuil d'erreur, jugé acceptable (généralement, 5%). Un intervalle de confiance (IC) est une fourchette de valeurs haute et basse encadrant l'estimation d'une valeur ; il représente le degré de précision autour de l'estimation. Quand un seuil d'erreur de 5% est considéré, l'intervalle de confiance (IC) a 95% de chance de contenir la valeur réelle du paramètre qui est recherché. Il existe deux sources principales de variations de la valeur estimée et de son intervalle de confiance, d'une part un manque de précision (un nombre insuffisant de données ; par exemple, un nombre de cas insuffisant) et d'autre part un problème de validité des données (lié à différents biais).

<sup>26</sup> La mesure de 1 fibre par mL est équivalente à 1 fibre par cm<sup>3</sup>.

Tableau 31 : Description des 41 études examinant l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs (question clé 2) – classement par type d'industrie

Études • localisation géographique • type d'étude	Type d'industrie	Population d'étude	Caractérisation de l'exposition à l'amiante	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Indicateur de l'effet sur la santé
Amandus 1987 • Libby, Montana, États-Unis • Cohorte rétrospective	Extraction	Travailleurs hommes de mine et usine de vermiculite (contamination trémolite), embauchés avant 1970 pour au moins une année, n=575, âge moyen à la fin du suivi : 61,8 ans.	Niveaux d'exposition cumulée et durée d'exposition.	Mortalité // Estomac	SMR
Liddell 1997, McDonald 1993, McDonald 1980, McDonald 1973 • Québec, Canada • Cohorte retrospective	Extraction	Travailleurs (hommes) des mines et usines d'amiante, employés au moins un mois entre 1904 et 1992, n=10 918	13 catégories d'exposition de 0,5 à 140 millions de particules par pied cubique (mppcf) selon mesures depuis 1944.	Mortalité // Œsophage, estomac, colorectal, pancréas,	SMR
Lin 2014 • Province de Qinghai, Chine • Cohorte rétrospective	Extraction	Travailleurs (hommes) d'une mine d'amiante chrysotile, employés pendant au moins un an avant 1981, n=1 539. Age moyen à l'entrée : 36 ans.	Application d'une matrice emploi-exposition spécifique. Estimation d'une exposition cumulée, catégorisée en tertiles.	Mortalité // Œsophage, estomac, colorectal, foie, voies biliaires, pancréas	SMR
Meurman 1994 • 2 mines (Paakkilila et Maljasalmi), Finlande • Cohorte	Extraction	Mineurs d'amiante (81% hommes), ayant travaillé au moins trois mois entre 1953 et 1967, pas de précision sur l'Age, n=903.	Durée d'exposition ( $\leq 3$ mois vs. $\geq 5$ ans) et intensité (très exposé vs. modérément exposé).	Incidence // Œsophage, estomac, côlon, rectum, colorectal	SIR
Reid 2018, Musk 2008, Reid 2004, Armstrong 1988 • Wittenoom Gorge, Région de Pilbara, Australie • Cohorte rétrospective	Extraction	Mineurs Italiens et Australiens ayant exercé à Wittenoom (hommes), mine d'amiante crocidolite, entre 1943 et 1966, n=6 363	Estimation de l'indice d'exposition cumulé (en f/mL année) en multipliant la durée de l'emploi par la concentration en fibres au poste de travail.	Incidence et Mortalité // Œsophage, estomac, colorectal	SMR et modèle de Cox
Acheson 1984 • Angleterre • Cohorte rétrospective	Fabrication de matériaux et produits contenant de l'amiante	Travailleurs (hommes) d'une usine de matériaux de construction/isolation, employés de 1945 à 1978, n=5 969.	Intensité d'exposition et durée d'exposition	Mortalité // Œsophage, estomac, côlon, rectum, pancréas	SMR

Études • localisation géographique • type d'étude	Type d'industrie	Population d'étude	Caractérisation de l'exposition à l'amiante	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Indicateur de l'effet sur la santé
Boullanger 2015, De la Provoté 2002, Clin 2009 • Calvados, France • Cohorte rétrospective	Fabrication de matériaux et produits contenant de l'amiante	Travailleurs (80% hommes) exposés à l'amiante (âge moyen à l'inclusion 39 ans), employés pendant au moins un an, habitant dans le Calvados en 1978, n=2 024	Indice d'exposition cumulée calculé pour chaque travailleurs (combinant mesures et durée d'exposition)	Incidence // Œsophage, estomac, intestin grêle, colorectal, foie, voies biliaires, pancréas	SIR
Clin 2011 • Calvados, France • Cohorte rétrospective	Fabrication de matériaux et produits contenant de l'amiante	Travailleurs (79% hommes) exposés professionnellement à l'amiante (âge moyen à l'inclusion : 39 ans), employés pendant au moins un an, habitant dans le Calvados en 1978, n=2 024	Indice d'exposition cumulée calculé pour chaque travailleurs (combinant mesures et durée d'exposition)	Incidence // Œsophage, colorectal	Modèle de Cox
Hein 2007, Brown 1994 • Caroline du Sud, États-Unis • Cohorte rétrospective	Fabrication de matériaux et produits contenant de l'amiante	Travailleurs (70% hommes) de l'industrie de l'amiante textile, employés au moins un mois entre 1950 et 1965, n=3 072. Age médian au dernier suivi : 66,6 ans (hommes) et 74,1 ans (femmes).	Application d'une matrice emploi-exposition spécifique. Estimation de l'indice d'exposition cumulée.	Mortalité // Œsophage, estomac, côlon, rectum, pancréas	SMR
Peto 1985 • Rochdale, Angleterre • Cohorte rétrospective	Fabrication de matériaux et produits contenant de l'amiante	Employés (hommes et femmes) d'une usine de l'amiante textile. 3 populations d'étude : 145 hommes employés avant 1933 pendant au moins 20 ans ; 283 femmes employées pour la première fois en 1933 ou plus tard pour dix ans ou plus ; une cohorte principale de 3 211 hommes employés pour la première fois entre 1933 et 1974.	Durée d'exposition et temps écoulé depuis la première exposition.	Mortalité // Œsophage, estomac, colorectal	SMR
Wang 2013 • Chine • Cohorte prospective	Fabrication de matériaux et produits contenant de l'amiante	Travailleurs de l'amiante textile (67% hommes), employés pendant au moins un an à partir de 1972, âge moyen à l'embauche : 39,8 ans (hommes) et 28,8 ans (femmes), n=865.	Évaluation qualitative binaire	Mortalité // Œsophage, estomac, intestin grêle, colorectal	SMR
Albin 1990 • Suède • Cohorte rétrospective	Fabrication amiante-ciment	Travailleurs (hommes) d'une usine amiante ciment active entre 1907 et 1978, n=2 898	Application d'une matrice emploi-exposition spécifique. Estimation de l'exposition individuelle en f/ml et f/ml.années (indice d'exposition cumulée).	Mortalité // Colorectal	Risque relatif

Études • localisation géographique • type d'étude	Type d'industrie	Population d'étude	Caractérisation de l'exposition à l'amiante	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Indicateur de l'effet sur la santé
Gardner 1986 • Tamworth, Royaume Uni • Cohorte rétrospective	Fabrication amiante-ciment	Travailleurs (hommes et femmes) d'une usine de fabrication d'amiante-ciment, employés à partir de 1941, âge non précisé, n=2 173.	Évaluation qualitative binaire : exposé vs. non exposé.	Mortalité // Œsophage, estomac, côlon, rectum	SMR
Jakobsson 1994 • Suède • Cohorte rétrospective	Fabrication amiante-ciment	Travailleurs (hommes) de l'amiante-ciment, ayant travaillé au moins 12 mois entre 1907 et 1977 et toujours vivants 15 ans après la première exposition (latence), pas de précision sur âge, n=2 507.	Évaluation qualitative binaire : exposé vs. non exposé.	Incidence // Côlon, rectum	SIR
Levin 2016, Levin 1998 • Texas, États-Unis • Cohorte retrospective	Fabrication amiante-ciment	Cohorte TYLER, travailleurs (hommes) de l'amosite dans une usine de tuyaux en amiante-ciment, employés de 1954 à 1972, vivants 10 ans après le début de l'exposition, n=1 039	Durée exposition (<3 mois, 3-6 mois, 6-12 mois, 1-5 ans, > 5 ans), temps depuis la première exposition par périodes de 5 ans, temps depuis la dernière exposition par périodes de 5 ans.	Mortalité // Œsophage, estomac, côlon, rectum, pancréas	SMR
Magnani 2008 • Piémont, Italie • Cohorte rétrospective	Fabrication amiante-ciment	Travailleurs (77% hommes) de l'usine <i>Casale Monferrato</i> produisant tuyaux et conduits cheminées avec chrysotile et crocidolite, entre 1907 et 1986, n=3 434	Durée d'exposition et temps depuis la première exposition.	Mortalité // Rectum	SMR
Oddone 2017 • Broni, Pavia (Italie) • Cohorte rétrospective	Fabrication amiante-ciment	Travailleurs (91% hommes) dans une usine d'amiante-ciment, employés entre 1950 et 1992, n=1 818	Évaluation binaire qualitative.	Mortalité // Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, pancréas	SMR
Raffn 1996, Raffn 1989 • Aalborg, Danemark • Cohorte rétrospective	Fabrication amiante-ciment	Ouvriers (93% hommes) de production d'amiante-ciment (Eternit), employés entre 1928 et 1984, toujours vivants en 1943, pas de précision sur l'âge, n=8 463	Durée d'exposition (plus ou moins 5 ans).	Incidence // Estomac, côlon, rectum, colorectal, voies biliaires	SIR
Smailyte 2004 • Lituanie • Cohorte prospective	Fabrication amiante-ciment	Travailleurs (hommes et femmes) de 2 usines d'amiante-ciment ( <i>The Daugeliai Building Products Factory</i> (A) et <i>The Akmene Cement Factory</i> (B)), employés pendant au moins 3 mois sur 1956-85 (A) et 1963-85 (B). 90 hommes et 210 femmes (A). 795 hommes et 392 femmes (B).	Durée de travail et temps écoulé depuis la première exposition.	Incidence // Estomac, colorectal	SIR
Ulvestad 2002 • Norvège • Cohorte rétrospective	Fabrication amiante-ciment	Travailleurs (hommes) dans une usine de production d'amiante-ciment, employés pendant au moins un an, embauchés entre 1942 et 1976, n=541.	Période d'embauche, durée d'exposition (<10, 10-14, =15 ans) et temps écoulé depuis la première exposition	Incidence // Estomac, colorectal	SIR

Études • localisation géographique • type d'étude	Type d'industrie	Population d'étude	Caractérisation de l'exposition à l'amiante	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Indicateur de l'effet sur la santé
Barbiero 2018 • Nord Est de l'Italie • Cohorte rétrospective	Multi secteurs	Hommes exposés professionnellement à l'amiante dans la région Friuli Venezia Giulia (âge moyen à l'inclusion : 56 ans), vus en clinique entre 1991 et 2008, n=2 488	Application d'une matrice emploi-exposition spécifique. 3 niveaux d'intensité d'exposition : haut, moyen, bas.	Incidence // Œsophage, estomac, colorectal, foie, pancréas	SIR
Fredriksson 1989 • Région d'Umeå, Suède • Cas-témoins	Multi secteurs	Cas = 312 sujets (50% hommes) âgés de 30 à 75 ans présentant un adénocarcinome du côlon, diagnostiqués entre 1980 et 1983 et rapportés au Registre de cancer suédois résidant dans la région de Umeå. Témoins = pour chaque cas, 2 sujets témoins appariés (même ville, même genre, même âge), sélectionnés dans liste recensement, 623 sujets.	Évaluation semi-quantitative en deux niveaux : exposition élevée vs. exposition basse	Incidence // Côlon	Test de Mantel-Haenszel (odds ratio)
Garabrant 1992 • Comté de Los Angeles, Californie, États-Unis • Cas-témoins	Multi secteurs	Cas (hommes) avec cancer du côlon diagnostiqué entre novembre 1983 et juin 1986, âgés de 45 à 70 ans à l'inclusion. Témoins appariés sur sexe, ethnique, âge, statut marital, revenus, résidence. 419 couples cas-témoins.	Indicateur d'exposition combinant : durée d'exposition cumulée, fréquence d'exposition, utilisation ou non d'équipement de protection.	Incidence // Côlon	Régression logistique
Gerhardsson de Verdier 1992 • Stockholm, Suède • Cas-témoins	Multi secteurs	569 cas de cancer colorectal, nés entre 1907 et 1946, habitants de la région de Stockholm. 512 témoins dans la même région, tirés au sort dans population générale	Évaluation qualitative binaire : exposé vs. non exposé.	Incidence // Côlon, rectum	Régression logistique (odds ratio)
Goldberg 2001 • Montréal, Canada • Cas-témoins	Multi secteurs	497 cas (hommes) de cancers du côlon diagnostiqués entre 1979 et 1985, âgés de 35 à 70 ans. Témoins appariés sur l'âge atteints d'un autre cancer (n=1 514) et témoins appariés sur l'âge en population générale (sans cancers) (n=533).	Indication de la présence de l'exposition avec un degré de confiance (possible, probable, sûre), indication de la fréquence hebdo d'exposition (<5%, 5± 30%, ou >30% du temps) et indication du niveau de concentration.	Incidence // Côlon	Régression logistique (odds ratio)
Krstev 2005 • Varsovie, Pologne • Cas-témoins	Multi secteurs	Cas = 443 nouveaux cas (65% hommes) d'adénocarcinomes de l'estomac diagnostiqués chez des patients âgés de 21 à 79 ans entre 1994 et 1996 dans hôpitaux de Varsovie. Témoins = 479 sujets, appariés sur âge et sexe, sélection aléatoire des résidents légaux de Varsovie.	Évaluation qualitative binaire : exposé vs. non exposé.	Incidence // Estomac	Régression logistique non conditionnelle (odds ratio)



Études • localisation géographique • type d'étude	Type d'industrie	Population d'étude	Caractérisation de l'exposition à l'amiante	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Indicateur de l'effet sur la santé
Offermans 2014 • Pays-Bas • Cohorte prospective	Multi secteurs	Population générale, échantillon de la <i>Netherlands cohort study</i> NLCS, suivi depuis 1986, sans cancer prévalent, n=58 279. Age à l'inclusion : de 55 à 69 ans.	Application d'une matrice emploi-exposition généraliste, estimation d'une exposition cumulée (unité/années).	Incidence // Œsophage, estomac, colorectal	Modèle de Cox
Parent 2000 • Montréal, Canada • Cas-témoins	Multi secteurs	99 cas incidents de cancer de l'œsophage, hommes, habitant la région de Montréal, âgés de 35 à 70 ans. Témoins, appariés sur l'âge : 533 sujets de la population générale et 533 patients avec un autre type de cancer (1 066 témoins <i>poolés</i> ).	Développement d'une matrice spécifique sur type d'emploi. Indication du niveau de confiance de l'exposition (possible, probable, certaine), de la fréquence d'exposition et de l'intensité de l'exposition (faible, modérée, forte).	Incidence // Œsophage	Régression logistique conditionnelle
Repp 2015 • Pomerania, Allemagne • Cohorte rétrospective	Multi secteurs	Hommes de la population générale, âgés de 20 à 79 ans, n=6 267.	Évaluation binaire qualitative (auto déclaration de l'exposition).	Mortalité // Estomac, colorectal	Modèle de Cox
Santibañez 2008 • Provinces d'Alicante et de Valence, Espagne • Cas-témoins	Multi secteurs	Cas : 185 patients (hommes) nouvellement diagnostiqués d'un cancer de l'œsophage entre 1995 et 1999. Témoins : 285 sujets, appariés sur province et âge, fréquentant les mêmes hôpitaux que les cas mais pour d'autres pathologies que des cancers, non liées aux expositions d'intérêt dans l'analyse.	Application d'une matrice emploi-exposition généraliste : probabilité d'exposition (de 0,06 à 1) et niveau moyen d'exposition (intensité).	Incidence // Œsophage	Régression logistique non conditionnelle
Santibañez 2010 • Provinces d'Alicante et de Valence, Espagne • Cas-témoins	Multi secteurs	Cas : 161 patients (dont 96 hommes) avec cancer du pancréas entre 1995 et 1999. Témoins : 455 sujets, appariés sur provinces, sexe et âge, patients avec d'autres pathologies. Age : de 30 à 80 ans.	Application d'une matrice emploi-exposition généraliste : probabilité d'exposition (de 0,06 à 1) et niveau moyen d'exposition (intensité).	Incidence // Pancréas	Régression logistique non conditionnelle
Santibañez 2012 • Sud-est de l'Espagne • Cas-témoins	Multi secteurs	Cas : 399 patients (dont 265 hommes) avec cancer de l'estomac diagnostiqué entre 1995 et 1999, âge moyen : 64,7 ans. Témoins : 455 sujets, appariés sur province, âge et sexe, fréquentant les mêmes hôpitaux que les cas mais pour d'autres pathologies, âge moyen : 63 ans.	Application d'une matrice emploi-exposition généraliste : probabilité d'exposition (de 0,06 à 1) et niveau moyen d'exposition (intensité).	Incidence // Estomac	Régression logistique non conditionnelle
Wu 2015, Wu 2014, Wu 2013 • Taiwan • Cohorte rétrospective	Multi secteurs	Démolisseurs de navires (84% hommes) employés pendant au moins un an avant 1975, n=4 427. n=22 135 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence, issus de la population générale.	Scores d'exposition combinant : intitulés métiers, intensité d'expo estimée et durée d'expo.	Incidence // Œsophage, estomac, côlon, rectum, foie	Modèle de Cox

Études • localisation géographique • type d'étude	Type d'industrie	Population d'étude	Caractérisation de l'exposition à l'amiante	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Indicateur de l'effet sur la santé
Frost 2008 • Cohorte nationale des travailleurs de l'amiante, Royaume-Uni • Cohorte prospective	Multi secteurs	Travailleurs de l'amiante (95% hommes) suivis dans la <i>Great Britain Asbestos survey</i> débutée en 1971, ayant effectué un bilan médical, n=31 302	Durée hebdomadaire d'exposition et nombre d'années d'exposition.	Mortalité // Œsophage, estomac, côlon, rectum, foie	SMR
Clin 2017 • Aquitaine, Haute Normandie, Basse Normandie, Rhône-Alpes (France) • Cohorte prospective	Utilisation matériaux contenant de l'amiante	Cohorte ARDCO - 14 515 travailleurs (hommes) exposés à l'amiante (inactifs ou à la retraite et suivis par l'assurance maladie). Age moyen à l'inclusion : 63,2 ans.	Indice d'exposition cumulée estimé pour chaque travailleurs (combinant durée d'exposition et estimation de l'intensité – pas de mesures disponibles)	Incidence et Mortalité // Œsophage	Modèle de Cox
Danielsen 1993 • Côte Ouest de Norvège • Cohorte rétrospective	Utilisation matériaux contenant de l'amiante	Soudeurs et ouvriers des chantiers navals (hommes), employés entre 1940 et 1979, n=4 571 (sous-groupe de 623 soudeurs)	Évaluation qualitative binaire (exposé vs. non exposé) selon intitulé métier.	Incidence // Œsophage, estomac, côlon, rectum, foie,	SIR
Hilt 1991, Hilt 1985 • Norvège • Cohorte rétrospective	Utilisation matériaux contenant de l'amiante	Travailleurs (hommes) exposés à l'amiante en production et maintenance dans une usine d'électrochimie (acide nitrique), employés entre 1928 et 1961 et vivants au 1 janvier 1953. Age moyen au début de l'exposition : 33 ans. N=287.	Évaluation semi-quantitative (faiblement exposé et fortement exposé) basée sur période d'embauche, durée d'exposition, latence et calendrier professionnel.	Incidence // Estomac, côlon	SIR
Jansson 2005 • Suède • Cohorte rétrospective	Utilisation matériaux contenant de l'amiante	Travailleurs (hommes) de l'industrie de la construction suédoise ( <i>Swedish Construction Workers Cohort</i> ), ayant eu un examen de santé entre 1971 et 1993, n=260 052	Utilisation d'une matrice emploi-exposition spécifique. Évaluation de l'exposition en 6 classes : pas d'exposition (0), exposition modérée (0.5–1) et forte exposition (2–5).	Incidence // Œsophage, estomac	Modèle de Cox ( <i>hazard ratio</i> )
Ohlson 1984 • Suède • Cohorte rétrospective	Utilisation matériaux contenant de l'amiante	Travailleurs (hommes) de l'amiante, employés entre 1939 et 1980 pour au moins 3 semaines, n=3 442	Scores d'exposition et durée selon intitulés métiers.	Mortalité // Estomac, colorectal, pancréas	SMR

Études • localisation géographique • type d'étude	Type d'industrie	Population d'étude	Caractérisation de l'exposition à l'amiante	Type d'effet sanitaire // Sites de cancer d'intérêt dans l'expertise	Indicateur de l'effet sur la santé
Paris 2017 • 4 régions françaises : Haute-Normandie, Basse Normandie, Aquitaine et Rhône-Alpes • Cohorte prospective	Utilisation matériaux contenant de l'amiante	Travailleurs (hommes) de l'amiante suivis dans programme de dépistage des pathologies liées à l'amiante, cohorte ARDCO et sous-population ARDCO-Nut avec information sur facteurs nutritionnels, n=3 828, âge moyen : 62,7 ans.	Expertise hygiéniste à partir du calendrier professionnel, calcul de l'indice cumulé d'exposition.	Incidence // Côlon, rectum	Modèle de Cox
Pira 1999 • Larderello (Toscane), Italie • Cohorte rétrospective	Utilisation matériaux contenant de l'amiante	Travailleurs (hommes) italiens dans la production d'électricité géothermique, employés au moins 3 mois entre 1950 et 1990, n=3 946.	Application d'une matrice emploi-exposition spécifique.	Mortalité // Œsophage, estomac, colorectal, foie, pancréas	SMR

SMR : Standardized Mortality ratio (ratio standardisé de mortalité) ; SIR ; Standardized Incidence Ratio (ratio standardisé d'incidence).

### 6.1.2 Cotation des risques de biais

La majorité des études du corpus présentaient des risques de biais considérés probablement ou définitivement forts, surtout en lien avec l'absence de prise en compte des facteurs de confusion individuels, tels que la consommation de tabac et d'alcool, et ceux liés aux co-expositions potentielles à des substances cancérigènes autres que l'amiante (nuances de rouge pour les questions 4 et 5) (Tableau 32). Ce biais limite l'interprétation des résultats obtenus, car ces derniers pourraient être le reflet direct de ces facteurs sur la santé – et non pas celui de l'exposition professionnelle à l'amiante. Le biais de détection, relatif à la définition des variables utilisées dans les analyses, a également été détecté à risque probablement ou définitivement fort dans ce corpus (question 11). Cette limitation faisait souvent référence à l'absence de variables de confusion dans un ou plusieurs des groupes comparés dans les analyses.

De manière générale, peu d'études présentaient des risques de biais en lien avec la caractérisation de l'exposition à l'amiante (question 12) ou avec la caractérisation de l'évènement de santé (question 13) (Tableau 32). Les modalités de définition de l'exposition considérées à risque de biais probablement ou définitivement forts incluaient une indication qualitative binaire (exposé vs. non exposé) qui ne considérait pas la présence des co-expositions potentielles ni d'autres indicateurs, tels que la durée d'exposition ou l'intensité. En ce qui concerne la définition de l'évènement de santé, l'utilisation directe de certificats de décès, sans vérification ou validation préalable des causes de décès, a été jugée à risque de biais.

Tableau 32 : Cotation des risques de biais pour les 41 études incluses dans le corpus examinant le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs (question clé 2)

Type d'industrie	Études	Sélection			Confusion		Interprétation			Attrition	Détection					Reporting	Autres	Niveau de confiance initial	TIER
		1	2	3	4	5	6	7	8		9	10	11	12	13				
Extraction	Amandus 1987	na	na	-	--	--	na	na	na	+	++	--	+	+	++	-	2	3	
	Liddell 1997, McDonald 1993, 1980 & 1973	na	na	+	-	-	na	na	na	+	+	--	++	+	+	++	2	3	
	Lin 2014	na	na	+	+	-	na	na	na	+	++	+	+	-	++	++	3	3	
	Meurman 1994	na	na	+	-	--	na	na	na	++	++	-	+	+	-	-	2	3	
	Reid 2018 & 2004, Musk 2008, Armstrong 1988	na	na	+	-	-	na	na	na	+	++	-	+	+	++	+	2	3	
Fabrication de matériaux et produits contenant de l'amiante	Acheson 1984	na	na	-	+	-	na	na	na	+	-	-	+	+	++	++	3	2	
	Boulangier 2015, De la Provoté 2002, Clin 2009	na	na	+	-	-	na	na	na	++	++	-	++	+	++	+	3	3	
	Clin 2011	na	na	+	-	++	na	na	na	+	++	--	++	+	++	++	3	2	
	Hein 2007, Brown 1994	na	na	++	-	-	na	na	na	-	++	-	+	+	++	++	3	2	
	Peto 1985	na	na	+	-	+	na	na	na	+	-	--	+	-	+	+	2	3	
	Wang 2013	na	na	+	+	-	na	na	na	+	-	-	+	-	++	+	2	3	
Fabrication amiantement	Albin 1990	na	na	+	-	-	na	na	na	+	++	-	+	+	+	++	3	3	
	Gardner 1986	na	na	+	--	--	na	na	na	+	-	--	+	+	+	--	3	3	
	Jakobsson 1994	na	na	+	--	-	na	na	na	+	+	-	+	+	+	+	2	3	
	Levin 2016 & 1998	na	na	++	--	--	na	na	na	-	++	--	+	++	++	++	3	3	
	Magnani 2008	na	na	+	-	-	na	na	na	+	+	--	+	+	+	++	3	3	
	Oddone 2017	na	na	+	-	-	na	na	na	+	+	-	+	+	+	+	2	3	
	Raffn 1996 & 1989	na	na	-	-	+	na	na	na	+	++	--	-	+	++	++	2	3	
	Smalyte 2004	na	na	+	-	--	na	na	na	+	+	--	+	+	+	+	2	3	
	Ulvestad 2002	na	na	+	-	-	na	na	na	+	++	--	+	+	+	++	2	3	
Multi-secteurs	Barbiero 2018	na	na	-	--	--	na	na	na	-	++	-	+	+	++	+	2	3	
	Fredriksson 1989	na	na	++	-	+	na	na	na	+	+	-	-	++	++	+	3	3	
	Frost 2008	na	na	++	-	-	na	na	na	+	+	--	+	+	+	+	3	3	
	Garabrant 1992	na	na	++	+	--	na	na	na	+	++	++	+	+	++	-	3	2	
	Gerhardsson de Verdier 1992	na	na	+	+	+	na	na	na	+	++	+	-	+	+	++	3	2	
	Goldberg 2001	na	na	+	+	+	na	na	na	++	+	++	--	+	+	+	3	2	
	Krstev 2005	na	na	+	-	--	na	na	na	++	+	--	+	+	+	-	2	3	
	Offermans 2014	na	na	++	+	--	na	na	na	+	++	++	-	+	++	+	3	3	
	Parent 2000	na	na	+	++	++	na	na	na	+	++	+	+	+	+	-	3	1	
	Repp 2015	na	na	+	+	-	na	na	na	-	+	+	-	+	+	+	3	3	
	Santibañez 2008	na	na	+	+	--	na	na	na	+	++	+	+	++	++	+	3	2	
	Santibañez 2010	na	na	+	+	-	na	na	na	+	-	+	+	-	+	+	3	3	
	Santibañez 2012	na	na	+	++	--	na	na	na	+	++	+	-	+	++	+	3	3	
Wu 2015, 2014 & 2013	na	na	+	-	-	na	na	na	+	++	+	+	+	++	++	3	3		
Utilisation matériaux contenant de l'amiante	Clin 2017	na	na	+	+	+	na	na	na	+	++	++	++	-	++	++	3	2	
	Danielsen 1993	na	na	+	+	-	na	na	na	+	+	-	--	+	+	+	2	3	
	Hilt 1991 & 1985	na	na	-	-	-	na	na	na	+	+	-	+	+	+	+	2	3	
	Jansson 2005	na	na	+	+	-	na	na	na	-	++	++	-	+	++	+	3	3	
	Ohlson 1984	na	na	-	-	--	na	na	na	+	+	+	+	+	+	++	2	3	
	Paris 2017	na	na	+	+	+	na	na	na	-	+	+	+	-	+	+	3	2	
	Pira 1999	na	na	+	-	-	na	na	na	+	+	-	+	+	++	++	2	3	

Na : non applicable. Intitulés des 15 questions de l'outil de cotation visibles dans le Tableau 13. Interprétation des cotations visible dans le Tableau 14. Les 4 questions clés (cases grisées) ont été utilisées pour classer les études en 3 catégories (TIER) reflétant leur qualité croissante (1 pour celles ayant le plus faible risque de biais à 3 pour celles ayant le plus fort risque de biais). Le niveau de confiance initial a été coté selon la présence/absence de 4 caractéristiques clés : exposition contrôlée, exposition précédant l'effet, données individuelles pour l'effet et existence d'un groupe de comparaison. Détails des méthodes dans le paragraphe 3.2.4.1.

## 6.2 Niveaux de preuve de l'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante pour les cancers digestifs

**Les 41 études décrites précédemment, après regroupement par sites de cancer et type d'effet examiné (incidence ou mortalité), ont donné lieu à la création de 18 lignes de preuves.** Les paragraphes suivants, de 6.2.1 à 6.2.9, synthétisent le processus d'évaluation du poids des preuves appliqué à chacune de ces lignes, afin de conclure sur un niveau de preuve d'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante sur chacun des sites de cancer d'intérêt. La méthode complète est décrite dans le chapitre 3. Un tableau résumant les résultats quantitatifs disponibles dans les corpus évalués est également disponible (Tableau 33). L'ensemble des lignes de preuves et leurs évaluations sont consultables en Annexe 11.

Pour rappel, le niveau de preuve caractérise la plausibilité de l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le site de cancer d'intérêt. Il combine le niveau de confiance final (de  $\leq 1$ , très faible, à 4, fort) dans le corpus et la détection (ou non) d'un effet sur la santé dans ce corpus (Figure 11). Il existe 5 niveaux de preuves traduisant cette combinaison : fort, modéré, faible, inadéquat, et pas d'effet sanitaire.

Les trois premiers niveaux de preuve (fort, modéré et faible) caractérisent directement le degré de plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire. Le niveau de preuve « inadéquat » est employé quand la confiance dans le corpus est trop faible pour se prononcer sur la plausibilité d'une association ou soutenir une absence d'association. Au sein du niveau de preuve « inadéquat », la notion de « signal » a été introduite secondairement par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui vont dans le sens d'un effet sur la santé, mais sans pouvoir conclure fermement. Le niveau de preuve « inadéquat avec signal » suggère ainsi la possibilité d'une association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire. Le niveau d'absence d'effet sanitaire n'est atteint que lorsque la confiance dans le corpus est maximale et qu'aucun effet de l'exposition sur l'évènement sanitaire n'a été détecté dans ce dernier.



**Tableau 33 : Tableau synthétique des résultats quantitatifs disponibles dans les études épidémiologiques examinant l'exposition professionnelle à l'amiante et l'incidence (I) et la mortalité (M) des sites de cancers d'intérêt (question clé 2)**

Études	Type d'industrie	Oesophage (n=23)	Estomac (n=28)	Intestin grêle (n=3)	Colon (n=17)	Rectum (n=14)	Colorectal (n=17)	Foie (n=6)	Voies biliaires (n=3)	Pancréas (n=11)
Amandus 1987	Extraction		M							
Liddell 1997, McDonald 1993, 1980 & 1973		M	M				M <sup>∧</sup> (h)			M
Lin 2014		M <sup>∧</sup> *(h)	M <sup>∧</sup> *(h)				M	M <sup>∧</sup> *(h)	M <sup>∧</sup> *(h)	M <sup>∧</sup> *(h)
Meurman 1994		I	I		I	I	I			
Reid 2018 & 2004, Musk 2008, Armstrong 1988		I,M	I, M <sup>∧</sup> *(h)				I, M <sup>∧</sup> *(h)			
Acheson 1984	Fabrication de matériaux et produits contenant de l'amiante	M	M		M	M				M
Boulangier 2015, De la Provoté 2002, Clin 2009		I <sup>∧</sup> *(h)	I	I <sup>∧</sup> *(h)			I <sup>∧</sup> *(h)	I <sup>∧</sup> *(h)	I <sup>∧</sup> (h)	I
Clin 2011		I					I <sup>∧</sup>			
Hein 2007, Brown 1994		M <sup>∧</sup> *	M			M	M			M
Peto 1985		M	M				M			
Wang 2013		M	M	M			M			
Albin 1990	Fabrication amianteciment						M <sup>∧</sup> *(h)			
Gardner 1986		M	M		M	M				
Jakobsson 1994					I <sup>∧</sup> *(h)	I <sup>∧</sup>				
Levin 2016, Levin 1998		M	M		M <sup>∧</sup> *(h)	M				M
Magnani 2008						M <sup>∧</sup> *(f)				
Oddone 2017		M	M	M	M	M				M
Raffn 1996 & 1989			I <sup>∧</sup> *(h)		I	I <sup>∧</sup> *(h)	I <sup>∧</sup> *		I	
Smailyte 2004			I				I <sup>∧</sup> *(h)			
Ulvestad 2002			I				I <sup>∧</sup> *(h)			
Barbiero 2018	Multi-secteurs	I	I				I	I		I
Fredriksson 1989					I					
Frost 2008		M	M <sup>∧</sup> *		M	M <sup>∧</sup> *		M		
Garabrant 1992					I					
Gerhardsson de Verdier 1992					I	I <sup>∧</sup> *(h)				
Goldberg 2001					I <sup>∧</sup> *(h)					
Krstev 2005			I <sup>∧</sup> (h)							
Offermans 2014		I <sup>∧</sup> *(h)	I <sup>∧</sup> *(h)				I <sup>∧</sup> *(h)			
Parent 2000		I <sup>∧</sup> *								
Repp 2015			M <sup>∧</sup> *(h)				M <sup>∧</sup> (h)			

Études	Type d'industrie	Oesophage (n=23)	Estomac (n=28)	Intestin grêle (n=3)	Colon (n=17)	Rectum (n=14)	Colorectal (n=17)	Foie (n=6)	Voies biliaires (n=3)	Pancréas (n=11)
Santibañez 2008		I								
Santibañez 2010										I
Santibañez 2012			I <sup>†</sup>							
Wu 2015, 2014 & 2013		I <sup>†</sup> *	I		I <sup>†</sup> *	I				
Clin 2017	Utilisation matériaux contenant de l'amiante	I <sup>†</sup> *, M <sup>†</sup> *								
Danielsen 1993		I	I		I	I		I		
Hilt 1991, Hilt 1985			I		I					
Jansson 2005		I <sup>†</sup> *(h)	I							
Ohlson 1984			M					M		M
Paris 2017						I <sup>†</sup> *(h)	I <sup>†</sup> *(h)			
Pira 1999		M	M					M	M	M
<b>Effet sur la santé détecté ?</b>		<b>OUI</b>	<b>OUI</b>	<b>NON†</b>	<b>OUI</b>	<b>NON†</b>	<b>OUI</b>	<b>NON†</b>	<b>NON†</b>	<b>NON</b>
<b>Confiance finale</b>		<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2-3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Niveaux de preuve</b>		<b>Modéré</b>	<b>Faible</b>	<b>Inadéquat avec signal</b>	<b>Modéré</b>	<b>Inadéquat avec signal</b>	<b>Faible</b>	<b>Inadéquat avec signal</b>	<b>Inadéquat avec signal</b>	<b>Inadéquat</b>

Le nombre d'études incluses dans le corpus est rapporté entre parenthèses. I (M) signifie qu'une analyse a été menée pour l'incidence (la mortalité). <sup>†</sup> désigne un excès de risque statistiquement significatif ; tous les résultats sont considérés, qu'ils soient exprimés en ratio standardisé de mortalité ou d'incidence, risque relatif, rapport de risques ou rapport de cotes. <sup>†</sup> désigne un risque (ratio standardisé de mortalité ou d'incidence standardisé, risque relatif, etc.) d'amplitude large (≥2) mais non statistiquement significatif. (h) ou (f) signifie que l'effet est observé chez les hommes ou les femmes uniquement. †Des associations ponctuelles statistiquement significatives ont été observées dans le corpus d'études, mais sans pouvoir conclure fermement à la présence d'un effet détecté.

## 6.2.1 Œsophage

### 6.2.1.1 Incidence

Il a été recensé douze études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et l'incidence du cancer de l'œsophage (Armstrong *et al.* 1988; Barbiero *et al.* 2018; Boulanger *et al.* 2015; Clin *et al.* 2009; Clin *et al.* 2011; Clin *et al.* 2017; Danielsen *et al.* 1993; De La Provote *et al.* 2002; Jansson *et al.* 2005; Meurman, Pukkala et Hakama 1994; Musk *et al.* 2008; Offermans *et al.* 2014; Reid *et al.* 2004; Reid *et al.* 2018; Santibanez *et al.* 2008; Wu *et al.* 2015; Wu *et al.* 2014; Wu *et al.* 2013; Parent, Siemiatycki et Fritschi 2000). Plusieurs d'entre elles ont mis en évidence des excès de risque. Avec 22 cas de cancer de l'œsophage sur la période 1978-2004, Clin *et al.* (2009) rapportaient des taux standardisés d'incidence significativement en excès parmi des travailleurs (hommes) de l'amiante en Normandie (SIR=1,60 ; IC95% =[1,00-2,42]), et en particulier chez ceux avec un indice cumulé d'exposition élevé. Ces résultats étaient retrouvés quelques années plus tard par Boulanger *et al.* (2015) sur une période de suivi allongée (25 cas répertoriés sur la période 1978-2009). Dans une autre cohorte française répertoriant 31 cas, un excès significatif du rapport de risque (HR) était observé en lien avec l'indice cumulé d'exposition à l'amiante, après ajustement sur le tabac et le temps écoulé depuis la première exposition (HR=1,26 [1,00-1,58]) (Clin *et al.* 2017). Offermans *et al.* (2014) rapportaient quant à eux une association significative entre différents indicateurs de l'exposition à l'amiante, définie par une matrice emploi-exposition en population générale, et l'incidence du cancer de l'œsophage chez des hommes âgés de 55 à 69 ans aux Pays-Bas. En Suède, le taux d'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage était quatre fois supérieur chez les travailleurs de l'amiante de l'industrie de la construction – en comparaison des autres travailleurs du même domaine (Jansson *et al.* 2005). Cependant, seuls trois cas étaient répertoriés, menant à un intervalle de confiance large bien que statistiquement différent de 1 (RR=4,5 [1,4-14,3]). L'étude cas-témoins en population générale de Parent, Siemiatycki et Fritschi (2000) a mis en évidence une association positive significative entre l'exposition à l'amiante et l'incidence du cancer épidermoïde (OR=2,0 [1,1-3,8]), qui perdait sa signification statistique après l'ajustement sur les co-expositions à d'autres substances (OR=1,7 [0,8-3,6] après ajustement). Dans une population de démolisseurs de navires en Chine, l'exposition considérée élevée à l'amiante était associée à un excès de risque du cancer de l'œsophage en comparaison de témoins non exposés (Wu *et al.* 2015; Wu *et al.* 2014). Des risques de biais ont été détectés dans certaines de ces publications, notamment en lien avec l'absence de prise en compte des co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante, diminuant la confiance dans les résultats observés. Dans les autres études du corpus, aucun excès d'incidence du cancer de l'œsophage en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante n'était rapporté (Armstrong *et al.* 1988; Barbiero *et al.* 2018; Boulanger *et al.* 2015; Clin *et al.* 2009; Clin *et al.* 2011; Clin *et al.* 2017; Danielsen *et al.* 1993; De La Provote *et al.* 2002; Jansson *et al.* 2005; Meurman, Pukkala et Hakama 1994; Musk *et al.* 2008; Offermans *et al.* 2014; Reid *et al.* 2004; Reid *et al.* 2018; Santibanez *et al.* 2008; Wu *et al.* 2015; Wu *et al.* 2014; Wu *et al.* 2013; Parent, Siemiatycki et Fritschi 2000).

### 6.2.1.2 Mortalité

Il a été recensé 13 études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la mortalité par cancer de l'œsophage (Acheson *et al.* 1984; Armstrong *et al.* 1988; Brown, Dement et Okun 1994; Clin *et al.* 2017; Frost *et al.* 2008; Gardner *et al.* 1986; Hein *et al.* 2007; Levin *et al.* 1998; Levin *et al.* 2016; Liddell, McDonald et McDonald 1997; Lin *et al.* 2014; McDonald 1973; McDonald *et al.* 1993; McDonald *et al.* 1980; Musk *et al.* 2008; Oddone *et al.* 2017; Peto *et al.* 1985; Pira *et al.* 1999; Reid *et al.* 2004; Reid *et al.* 2018; Wang *et al.* 2013).

Des risques de biais ont été détectés dans le corpus, notamment en lien avec l'absence de prise en compte des facteurs de confusion potentiels (co-expositions à d'autres substances cancérigènes que l'amiante ou facteurs individuels tels que le tabac). Après ajustement sur le tabac et sur le temps écoulé depuis la première exposition, Clin *et al.* (2017) ont mis en évidence une augmentation significative du risque de décès par cancer de l'œsophage en lien avec l'indice d'exposition cumulé à l'amiante dans une population de travailleurs de l'amiante en Normandie (33 cas, HR=1,40 [IC95% : 1,12-1,75]). Malgré un nombre de cas répertoriés réduit (9 cas), un rapport de risque significativement augmenté (HR) a également été rapporté par Lin *et al.* (2014) chez des mineurs (hommes) en Chine ; la tendance observée au sein des 3 catégories d'exposition cumulée croissante à l'amiante n'était cependant pas linéaire (HR=1,0 (référence), 20,3 [11,9-43,2] et 3,3 [2,1-5,3], respectivement, après ajustement sur le tabac). En Caroline du Sud, les travailleurs exposés au chrysotile dans la fabrication textile présentaient une surmortalité significative par cancer de l'œsophage par comparaison avec la population nationale (SMR=1,87 [1,09-2,99]) (Hein *et al.* 2007). Dans cette population, la prévalence très faible de cirrhose laisse supposer que la consommation d'alcool (un facteur de risque majeur du cancer de l'œsophage) était peu fréquente. Dans les autres études du corpus, aucun excès de risque de mortalité par cancer de l'œsophage en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante n'était rapporté (Acheson *et al.* 1984; Armstrong *et al.* 1988; Frost *et al.* 2008; Gardner *et al.* 1986; Levin *et al.* 2016; Liddell, McDonald et McDonald 1997; Lin *et al.* 2014; McDonald 1973; McDonald *et al.* 1993; McDonald *et al.* 1980; Musk *et al.* 2008; Oddone *et al.* 2017; Peto *et al.* 1985; Pira *et al.* 1999; Reid *et al.* 2004; Reid *et al.* 2018; Wang *et al.* 2013).

### 6.2.1.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=23) amène à conclure à un niveau de preuve « modéré » soutenant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer de l'œsophage (Tableau 33). Ce niveau de preuve résulte de la présence d'un effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence (6 études parmi 12) que pour la mortalité (3 études parmi 13), associée à une confiance assez forte dans les résultats pour pouvoir conclure (Figure 11).**

## 6.2.2 Estomac

### 6.2.2.1 Incidence

Il a été recensé 14 études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et l'incidence du cancer de l'estomac (Armstrong *et al.* 1988; Barbiero *et al.* 2018; Boulanger *et al.* 2015; Clin *et al.* 2009; Danielsen *et al.* 1993; De La Provote *et al.* 2002; Hilt *et al.* 1991; Hilt *et al.* 1985; Jansson *et al.* 2005; Krstev *et al.* 2005; Meurman, Pukkala et Hakama 1994; Musk *et al.* 2008; Offermans *et al.* 2014; Raffn *et al.* 1989; Raffn, Villadsen et Lynge 1996; Reid *et al.* 2004; Reid *et al.* 2018; Santibanez *et al.* 2012; Smailyte, Kurtinaitis et Andersen 2004; Wu *et al.* 2015; Wu *et al.* 2014; Wu *et al.* 2013; Ulvestad *et al.* 2002). Quelques-unes ont rapporté un excès de risque du cancer de l'estomac en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante. Dans une population d'ouvriers (hommes) de production d'amiante-ciment au Danemark, un excès significatif du nombre de cas de cancer de l'estomac a été observé par Raffn *et al.* (1989) en comparaison du nombre attendu, calculé d'après les données de la population générale nationale (SIR=1,43 [IC95% : 1,03-1,93]). Avec 486 cas répertoriés parmi 58 279 hommes de la population générale des Pays-Bas, Offermans *et al.* (2014) rapportaient quant à eux des associations positives significatives entre l'incidence du cancer de l'estomac et différents indicateurs de l'exposition à l'amiante, définis par une matrice emploi-exposition (par exemple, HR=1,41 [1,08-1,85] en lien avec l'augmentation de la durée

d'exposition, après ajustement sur le statut tabagique, l'indice de masse corporelle et la consommation d'alcool). L'étude cas-témoin hospitalière de Santibanez *et al.* (2012) a permis de mettre en évidence une incidence plus élevée du cancer de l'estomac chez des hommes considérés fortement exposés à l'amiante (OR=3,31 [1,33-8,23], ajusté sur le niveau d'éducation, le statut tabagique, la consommation d'alcool, l'activité physique et la consommation de fruits et de légumes). Ce résultat persistait dans le sous-groupe ayant eu une exposition de longue durée ( $\geq 15$  ans). Une autre publication du corpus rapportait une sur-incidence du cancer de l'estomac en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante, mais le résultat n'atteignait pas la signification statistique (Krstev *et al.* 2005). Dans les études restantes, aucun excès d'incidence du cancer de l'estomac en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante n'a été rapporté (Armstrong *et al.* 1988; Barbiero *et al.* 2018; Boulanger *et al.* 2015; Clin *et al.* 2009; Danielsen *et al.* 1993; De La Provote *et al.* 2002; Hilt *et al.* 1991; Hilt *et al.* 1985; Jansson *et al.* 2005; Meurman, Pukkala et Hakama 1994; Musk *et al.* 2008; Reid *et al.* 2004; Reid *et al.* 2018; Smailyte, Kurtinaitis et Andersen 2004; Ulvestad *et al.* 2002; Wu *et al.* 2015; Wu *et al.* 2014; Wu *et al.* 2013). Des risques de biais ont été détectés dans la majorité des études de ce corpus, notamment en lien avec la non prise en compte des facteurs de confusion (individuels ou relatifs aux co-expositions à d'autres substances que l'amiante), diminuant la confiance portée dans certains des résultats observés.

#### 6.2.2.2 Mortalité

Il a été recensé 15 études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la mortalité par cancer de l'estomac (Acheson *et al.* 1984; Amandus et Wheeler 1987; Armstrong *et al.* 1988; Brown, Dement et Okun 1994; Frost *et al.* 2008; Gardner *et al.* 1986; Hein *et al.* 2007; Levin *et al.* 1998; Levin *et al.* 2016; Liddell, McDonald et McDonald 1997; Lin *et al.* 2014; McDonald 1973; McDonald *et al.* 1993; McDonald *et al.* 1980; Musk *et al.* 2008; Oddone *et al.* 2017; Ohlson, Klaesson et Hogstedt 1984; Peto *et al.* 1985; Pira *et al.* 1999; Reid *et al.* 2004; Reid *et al.* 2018; Repp *et al.* 2015; Wang *et al.* 2013). Quelques-unes ont rapporté un excès de risque de décès par cancer de l'estomac en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante. Une surmortalité significative par cancer de l'estomac a été observée chez des mineurs australiens et italiens, suivis jusqu'en 2000, après exposition au crocidolite dans les mines de Wittenoon en Australie (SMR=1,71 [IC95% : 1,20-2,35] en utilisant la population générale de la région comme population de référence) (Musk *et al.* 2008). Avec un suivi jusqu'en 2009, Reid *et al.* (2018) ont quant à eux montré que ce sur-risque était principalement retrouvé chez les mineurs italiens (SMR=2,13 [1,10-3,72]) ; il n'atteignait pas la signification statistique pour les mineurs australiens (SMR=1,53 [0,94-2,33]). Un ratio de mortalité standardisé augmenté, à la limite de la signification statistique, a été observé dans une population de travailleurs de l'amiante britanniques suivis de 1971 à 2005 (SMR=1,34 [0,99-1,77], 49 décès au total) (Frost *et al.* 2008). Ce ratio augmentait et devenait statistiquement significatif dans le sous-groupe des travailleurs du désamiantage. Dans une population de mineurs en Chine, des rapports de risque (HR) significativement augmentés ont été rapportés par Lin *et al.* (2014) en lien avec 3 catégories d'exposition cumulée croissante à l'amiante. La tendance observée était linéaire et persistait après ajustement sur le statut tabagique, mais seuls cinq décès étaient répertoriés dans chaque catégorie d'exposition (Lin *et al.* 2014). L'étude cas-témoins de Repp *et al.* (2015) mettait également en évidence un excès de risque significatif chez les hommes en lien avec l'exposition à l'amiante, et ce même après ajustement sur le tabac et le niveau d'éducation (HR=4,59 [1,53-13,76]). Cependant, dans cette dernière analyse, l'exposition était définie selon l'auto déclaration des participants avant leur décès, ce qui pourrait induire un biais de classification dans le sens d'une surestimation (si le participant se savait malade au moment du questionnaire) ou sous-estimation (si le participant ne connaissait pas son exposition potentielle) de la fréquence

d'exposition dans la population. Dans les autres études du corpus, aucun excès de mortalité par cancer de l'estomac en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante n'a été rapporté (Acheson *et al.* 1984; Amandus et Wheeler 1987; Brown, Dement et Okun 1994; Gardner *et al.* 1986; Hein *et al.* 2007; Levin *et al.* 1998; Levin *et al.* 2016; Liddell, McDonald et McDonald 1997; McDonald 1973; McDonald *et al.* 1993; McDonald *et al.* 1980; Oddone *et al.* 2017; Ohlson, Klaesson et Hogstedt 1984; Peto *et al.* 1985; Pira *et al.* 1999; Wang *et al.* 2013). Des risques de biais ont été détectés dans la majorité de ce corpus, notamment en lien avec la non prise en compte des facteurs de confusion individuels ou relatifs aux co-expositions à d'autres substances que l'amiante, diminuant la confiance portée dans certains résultats.

### 6.2.2.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=28) amène à conclure à un niveau de preuve « faible » soutenant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer de l'estomac (Tableau 33). Ce niveau de preuve résulte de la présence d'un effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence (3 études parmi 14) que pour la mortalité (4 études parmi 15), associée à une confiance assez solide dans les résultats pour pouvoir conclure (Figure 11).**

## 6.2.3 Intestin grêle

### 6.2.3.1 Incidence

Il a été recensé une étude examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et l'incidence du cancer de l'intestin grêle (Boulangier *et al.* 2015; Clin *et al.* 2009; Clin *et al.* 2011; De La Provote *et al.* 2002). Dans cette cohorte française suivant des travailleurs exposés à l'amiante en Normandie, le ratio standardisé d'incidence était significativement augmenté parmi les hommes avec un indice d'exposition cumulée >80 fibres/mL.ans (SIR=6,50 [1,31-19,0]) et parmi ceux avec un niveau d'exposition moyen >4 fibres/mL (SIR=5,88 [1,18-17,2]) (Boulangier *et al.* 2015). Néanmoins, peu de cas incidents du cancer de l'intestin grêle ont été répertoriés, même sur la période de suivi la plus longue (1978-2009, 3 cas, hommes uniquement), rendant les résultats imprécis. De plus, des risques de biais ont été détectés en lien avec le type écologique de l'étude, ne permettant pas la prise en compte des facteurs de confusion individuels ou relatifs à la co-exposition potentielle à d'autres substances que l'amiante.

### 6.2.3.2 Mortalité

Il a été recensé deux publications examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la mortalité par cancer de l'intestin grêle (Oddone *et al.* 2017; Wang *et al.* 2013). Des risques de biais ont été détectés dans ces publications, notamment en lien avec l'absence de prise en compte des co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante. De plus, le nombre de décès répertoriés était faible dans les deux publications (1 cas, homme uniquement). Aucun excès de mortalité par cancer de l'intestin grêle en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante n'a été rapporté.

### 6.2.3.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=3) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer de l'intestin grêle (Tableau 33). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence**



que pour la mortalité, et ceci dans un contexte de limitations méthodologiques. Néanmoins, une association statistiquement significative a été ponctuellement observée dans l'unique étude examinant l'incidence (Tableau 33).

## 6.2.4 Côlon

### 6.2.4.1 Incidence

Il a été recensé onze études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et l'incidence du cancer du côlon (Danielsen *et al.* 1993; Fredriksson *et al.* 1989; Garabrant, Peters et Homa 1992; Gerhardsson de Verdier *et al.* 1992; Goldberg *et al.* 2001; Hilt *et al.* 1991; Hilt *et al.* 1985; Jakobsson, Albin et Hagmar 1994; Meurman, Pukkala et Hakama 1994; Paris *et al.* 2017; Raffn *et al.* 1989; Raffn, Villadsen et Lynge 1996; Wu *et al.* 2015; Wu *et al.* 2014; Wu *et al.* 2013). Quelques études ont rapporté un excès de risque de cancer du côlon en lien avec une exposition professionnelle à l'amiante. Dans une cohorte française répertoriant 181 cas (hommes), un excès de risque significatif était observé pour l'indice cumulé d'exposition à l'amiante, après ajustement sur le tabac et l'âge (HR=1,14 [IC95% : 1,04, 1,26]) (Paris *et al.* 2017). Le risque diminuait et perdait sa signification statistique après un ajustement supplémentaire sur les facteurs nutritionnels. Le risque était augmenté en considérant un temps de latence de 20-40 ans (HR=4,67 [1,92, 11,46]) comparativement à un temps de latence  $\leq 20$  ans ; le risque persistait après ajustement sur les facteurs nutritionnels (malgré un élargissement de l'intervalle de confiance) (Paris *et al.* 2017). L'étude cas-témoins menée par Goldberg *et al.* (2001) au Canada a permis de mettre en évidence une augmentation significative du risque de cancer du côlon chez des hommes exposés à l'amiante durant leur carrière professionnelle (OR=2,1 [1,1-4,0]) ; cependant, l'exposition concomitante à d'autres substances n'a pas été prise en compte dans les analyses. La même limitation est retrouvée dans l'analyse de Wu *et al.* (2015) où une augmentation significative du risque de cancer du côlon était observée dans le sous-groupe des travailleurs employés occasionnellement pour le démantèlement de navires, sans prise en compte des co-expositions potentielles (HR=3,07 [1,29-7,29]). Enfin, le nombre de cas observés du cancer du côlon droit était significativement supérieur au chiffre attendu parmi des travailleurs (hommes) de l'amiante-ciment en Suède suivis de 1958 à 1989 (SIR=2,38 [1,23-4,16], population nationale utilisée comme population de référence) (Jakobsson, Albin et Hagmar 1994). Cependant, le rôle de la co-exposition au ciment dans le risque observé ne peut pas être écarté ; en effet, dans la même étude, un ratio d'amplitude similaire et également statistiquement significatif était observé dans le groupe des travailleurs du ciment. De plus, la nature écologique de cette étude ne permettait pas la prise en compte de facteurs individuels, tels que le tabagisme ou la consommation d'alcool. L'étude cas-témoins de Gerhardsson de Verdier *et al.* (1992) mettait en évidence une augmentation, non significative, du risque de cancer du côlon chez des hommes exposés à l'amiante, même après ajustement sur l'âge, les habitudes alimentaires, l'indice de masse corporelle et l'activité physique (OR=1,9 [0,9-4,2]) ou après prise en compte des co-expositions (OR=1,7 [0,7-4,5]). Enfin, les études restantes du corpus ne rapportaient pas d'excès de risque du cancer du côlon en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante (Danielsen *et al.* 1993; Fredriksson *et al.* 1989; Garabrant, Peters et Homa 1992; Hilt *et al.* 1991; Hilt *et al.* 1985; Meurman, Pukkala et Hakama 1994; Raffn *et al.* 1989; Raffn, Villadsen et Lynge 1996). Des risques de biais ont été détectés dans ce corpus, notamment en lien avec l'absence de prise en compte des facteurs de confusion individuels ou des potentielles co-expositions à d'autres substances que l'amiante, diminuant la confiance dans certains résultats.

#### 6.2.4.2 Mortalité

Il a été recensé six études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la mortalité par cancer du côlon (Acheson *et al.* 1984; Brown, Dement et Okun 1994; Frost *et al.* 2008; Gardner *et al.* 1986; Hein *et al.* 2007; Levin *et al.* 1998; Levin *et al.* 2016; Oddone *et al.* 2017). Des risques de biais ont été détectés dans l'ensemble de ce corpus, notamment en lien avec la non prise en compte de potentielles co-expositions à d'autres substances que l'amiante. Un ratio de mortalité standardisé augmenté, à la limite de la signification statistique, a été observé dans une population de travailleurs de l'amiante britanniques suivis de 1971 à 2005 (SMR=1,28 [IC95% : 0,98-1,64], 62 décès au total) (Frost *et al.* 2008). Dans une usine de fabrication de tuyaux en amiante-ciment au Texas, Levin *et al.* (2016) ont mis en évidence une augmentation significative du nombre observé de décès par cancer du côlon par rapport à la valeur attendue (SMR=2,40 [1,46-3,70], population générale utilisée pour la comparaison). Dans cette analyse, il est à noter qu'aucun cas de décès par cancer du rectum n'était répertorié, laissant penser que certains des décès par cancer du côlon pourraient inclure des cancers du rectum. En pratique, les cancers du rectum représentent en effet un tiers des cancers colorectaux. Cette mauvaise classification pourrait provenir de la mauvaise codification des causes de décès sur les certificats de décès exploités par Levin *et al.* (2016) pour identifier le nombre de cas. Dans les autres études du corpus, aucune surmortalité par cancer du côlon en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante n'a été rapportée (Acheson *et al.* 1984; Brown, Dement et Okun 1994; Gardner *et al.* 1986; Hein *et al.* 2007; Oddone *et al.* 2017).

#### 6.2.4.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=17) amène à conclure à un niveau de preuve « modéré » soutenant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer du côlon (Tableau 33). Ce niveau de preuve résulte de la présence d'un effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence (4 études parmi 11) que pour la mortalité (1 étude parmi 6), associée à une confiance assez solide pour pouvoir conclure (Figure 11).**

### 6.2.5 Rectum

#### 6.2.5.1 Incidence

Il a été recensé sept études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et l'incidence du cancer du rectum (Danielsen *et al.* 1993; Gerhardsson de Verdier *et al.* 1992; Jakobsson, Albin et Hagmar 1994; Meurman, Pukkala et Hakama 1994; Paris *et al.* 2017; Raffn *et al.* 1989; Raffn, Villadsen et Lyngge 1996; Wu *et al.* 2015; Wu *et al.* 2014; Wu *et al.* 2013). Des risques de biais ont été détectés dans la majorité des études du corpus, notamment en lien avec l'absence de prise en compte des facteurs de confusion, tels que la présence de co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante. Quelques études ont néanmoins rapporté des associations entre l'incidence du cancer du rectum et l'exposition professionnelle à l'amiante. Dans une cohorte française répertoriant 62 cas (hommes), un excès de risque significatif était observé en lien avec un temps de latence de 20 à 40 ans depuis le début de l'exposition à l'amiante, en comparaison d'un temps de latence inférieur à 20 ans (HR=4,57 [IC95% : 1,14-18,27], après ajustement sur le tabac et l'indice d'exposition cumulé) (Paris *et al.* 2017). Aucune association n'était retrouvée entre le cancer du rectum et l'indice d'exposition cumulé (Paris *et al.* 2017). L'étude cas-témoins de Gerhardsson de Verdier *et al.* (1992) mettait également en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du rectum chez des hommes exposés à l'amiante (OR=2,2

[2,0-4,7]); cependant, ce risque diminuait et perdait la signification statistique après ajustement sur l'indice de masse corporelle, les habitudes alimentaires et l'activité physique (OR=1,9 [0,8-4,6]). Enfin, dans une population d'ouvriers (hommes) de production d'amiante-ciment au Danemark, un excès significatif du nombre de cas de cancer du rectum était observé en comparaison du nombre attendu, calculé en prenant la population générale nationale comme population de référence (SIR=1,40 [1,06-1,82], 51 cas répertoriés) (Raffn *et al.* 1989). Dans les études restantes du corpus, aucune augmentation de l'incidence du cancer du rectum en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante n'a été rapportée (Danielsen *et al.* 1993; Jakobsson, Albin et Hagmar 1994; Meurman, Pukkala et Hakama 1994; Wu *et al.* 2015; Wu *et al.* 2014; Wu *et al.* 2013).

### 6.2.5.2 Mortalité

Il a été recensé sept études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la mortalité par cancer du rectum (Acheson *et al.* 1984; Brown, Dement et Okun 1994; Frost *et al.* 2008; Gardner *et al.* 1986; Hein *et al.* 2007; Levin *et al.* 1998; Levin *et al.* 2016; Magnani *et al.* 2008; Oddone *et al.* 2017). Un ratio de mortalité standardisé significativement augmenté a été observé dans une population de travailleurs (hommes) de l'amiante britanniques suivis de 1971 à 2005 (SMR=1,69 [IC95% : 1,22-2,28]) (Frost *et al.* 2008). Ce ratio était particulièrement augmenté dans le sous-groupe des travailleurs du désamiantage (SMR=2,07 [1,16-3,41]). Dans cette publication, il faut noter que le nombre de décès par cancer du rectum (43 cas) est proche de celui du cancer du côlon (62 cas) et ne correspond pas à ce qui est observé en pratique (où le cancer du rectum ne représente qu'un tiers des cancers colorectaux). Grâce au suivi des travailleurs d'une usine du Piémont en Italie, produisant des tuyaux en amiante-ciment, Magnani *et al.* (2008) ont mis en évidence une surmortalité par cancer du rectum chez les femmes (SMR=3,19 [1,46-6,05], 9 décès répertoriés). Aucune autre étude du corpus n'a rapporté d'excès de risque de décès par cancer du rectum en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante. Des risques de biais ont été détectés dans l'ensemble du corpus, notamment en lien avec l'absence de prise en compte des co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante, diminuant la confiance dans les résultats observés.

### 6.2.5.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=14) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer du rectum (Tableau 33). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques. Néanmoins, des associations statistiquement significatives ont été ponctuellement observées dans trois études examinant l'incidence (Tableau 33).**

## 6.2.6 **Colorectal**

### 6.2.6.1 Incidence

Il a été recensé neuf études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et l'incidence du cancer colorectal (Armstrong *et al.* 1988; Barbiero *et al.* 2018; Boulanger *et al.* 2015; Clin *et al.* 2009; Clin *et al.* 2011; De La Provote *et al.* 2002; Meurman, Pukkala et Hakama 1994; Musk *et al.* 2008; Offermans *et al.* 2014; Raffn *et al.* 1989; Raffn, Villadsen et Lynge 1996; Reid *et al.* 2004; Reid *et al.* 2018; Smailyte, Kurtinaitis et Andersen 2004; Ulvestad *et al.* 2002). Dans une population de travailleurs de l'amiante-ciment au

Danemark, un excès significatif du nombre de cas de cancer colorectal a été observé par Raffn, Villadsen et Lynge (1996) comparativement au nombre attendu, calculé en prenant la population générale nationale comme population de référence (SIR=1,23 [IC95% : 1,01-1,48]), 109 cas). Ce résultat était observé chez les hommes uniquement, qui représentaient la majorité des cas répertoriés (SIR=1,22 [1,14-1,30]). Un ratio standardisé d'incidence du cancer colorectal était également observé en excès chez les travailleurs (hommes) d'une usine d'amiante-ciment en Lituanie (SIR=1,6 [1,0-2,6], 17 cas) (Smailyte, Kurtinaitis et Andersen 2004). En Norvège, le ratio standardisé d'incidence était lui aussi augmenté, mais de manière non significative, parmi des travailleurs de l'amiante-ciment (SIR=1,6 [0,9-2,5], 17 cas) (Ulvestad *et al.* 2002). Ce dernier résultat était d'amplitude similaire et atteignait la signification statistique dans le sous-groupe des hommes ayant travaillé au moins trois ans dans l'usine. Dans une cohorte française suivant des travailleurs exposés à l'amiante en Normandie, le ratio standardisé d'incidence était significativement augmenté chez les hommes avec une durée d'exposition supérieure à 25 ans (SIR=1,75 [1,05-2,73], 19 cas) (Boulangier *et al.* 2015). Dans la même cohorte, une augmentation significative du rapport de risque (HR) était observée au sein des catégories croissantes d'intensité de l'exposition, bien que les risques correspondants n'atteignaient pas la signification statistique (Clin *et al.* 2011). Offermans *et al.* (2014) rapportaient quant à eux une association positive significative entre l'exposition forte à l'amiante, définie par une matrice emploi-exposition en population générale, et l'incidence du cancer colorectal chez des hommes âgés de 55 à 69 ans aux Pays-Bas (HR=1,53 [1,00-2,34], après ajustement sur le tabagisme, la consommation d'alcool, le niveau d'éducation et l'indice de masse corporelle). Cependant, aucun des autres indicateurs d'exposition (durée d'exposition, durée de forte exposition et approximation de l'indice d'exposition cumulée) ne montrait d'association significative avec ce site de cancer. Aucune autre étude du corpus n'a rapporté d'augmentation de l'incidence du cancer colorectal en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante n'a été rapportée. Des risques de biais importants ont été mis en évidence dans ce corpus, en lien avec l'absence de prise en compte des facteurs de confusion individuels ou liés à la co-exposition potentielle à d'autres substances que l'amiante, diminuant ainsi la confiance dans certains résultats. On peut également noter la multiplicité des comparaisons statistiques menées par Offermans *et al.* (2014) et Clin *et al.* (2011), pouvant conduire à regarder avec circonspection les résultats significatifs rapportés.

#### 6.2.6.2 Mortalité

Il a été recensé neuf études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la mortalité par cancer colorectal (Albin *et al.* 1990; Armstrong *et al.* 1988; Liddell, McDonald et McDonald 1997; Lin *et al.* 2014; McDonald 1973; McDonald *et al.* 1993; McDonald *et al.* 1980; Musk *et al.* 2008; Ohlson, Klaesson et Hogstedt 1984; Peto *et al.* 1985; Pira *et al.* 1999; Reid *et al.* 2004; Reid *et al.* 2018; Repp *et al.* 2015; Wang *et al.* 2013). Des risques de biais importants ont été détectés dans toutes ces études, en lien avec l'absence de prise en compte des facteurs de confusion (individuels ou liés aux co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante), diminuant la confiance dans le corpus. Une surmortalité par cancer colorectal a été observée chez des mineurs australiens, suivis jusqu'en 2009, exposés au crocidolite dans les mines de Wittenoon en Australie (SMR=1,62 [IC95% : 1,16-2,21], 40 décès, population générale de la région prise comme population de référence) (Reid *et al.* 2018). Ce sur-risque n'était pas retrouvé dans le groupe des mineurs italiens ayant travaillé sur la même période (SMR=1,07 [0,55-1,87], 12 décès). Albin *et al.* (1990) ont quant à eux mis en évidence une augmentation significative du risque de décès par cancer colorectal chez des travailleurs (hommes) de l'amiante-ciment avec un indice d'exposition cumulée  $\geq 40$  f/mL.années (RR=3,4 [1,2-9,5], 10 décès répertoriés) en comparaison de travailleurs d'autres secteurs, supposés non exposés à l'amiante. Une relation dose-réponse significative était observée au sein des trois catégories croissantes de l'indice d'exposition cumulée (>15, 15-

39 et  $\geq 40$  f/mL.années), avec une augmentation moyenne du risque estimée à 1,6% [0,2%-3,1%] par f/mL.années (Albin *et al.* 1990). Les autres études du corpus ne rapportaient pas de surmortalité par cancer colorectal en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante (Liddell, McDonald et McDonald 1997; Lin *et al.* 2014; McDonald 1973; McDonald *et al.* 1993; McDonald *et al.* 1980; Ohlson, Klaesson et Hogstedt 1984; Peto *et al.* 1985; Pira *et al.* 1999; Repp *et al.* 2015; Wang *et al.* 2013).

### 6.2.6.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=17) amène à conclure à un niveau de preuve « faible » soutenant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer colorectal (Tableau 33). Ce niveau de preuve résulte de la présence d'un effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence (5 études sur 9) que pour la mortalité (2 études sur 9), associée à une confiance assez solide pour pouvoir conclure (Figure 11).**

## 6.2.7 Foie

### 6.2.7.1 Incidence

Il a été recensé trois études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et l'incidence du cancer hépatique (Barbiero *et al.* 2018; Boulanger *et al.* 2015; Clin *et al.* 2009; Danielsen *et al.* 1993; De La Provote *et al.* 2002). Dans une cohorte française suivant des travailleurs exposés à l'amiante en Normandie, le ratio standardisé d'incidence était significativement augmenté chez les hommes (SIR=1,85 [IC95% : 1,09-2,92], 18 cas répertoriés) (Boulanger *et al.* 2015). Ce résultat augmentait légèrement dans le sous-groupe des travailleurs avec un indice d'exposition cumulée  $>80$  f/mL.années (SIR=2,18 [1,22-3,59], 15 cas) et dans celui avec un niveau d'exposition moyen supérieur à 4 f/mL (SIR=2,26 [1,31-3,61], 17 cas). Les autres études du corpus ne rapportaient pas d'excès d'incidence du cancer hépatique en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante (Barbiero *et al.* 2018; Danielsen *et al.* 1993). Des risques de biais importants ont été détectés dans ce corpus, en lien avec l'absence de prise en compte des facteurs de confusion individuels ou liés aux potentielles co-expositions à d'autres substances que l'amiante, diminuant ainsi la confiance dans les quelques résultats observés.

### 6.2.7.2 Mortalité

Il a été recensé trois études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la mortalité par cancer hépatique (Frost *et al.* 2008; Lin *et al.* 2014; Pira *et al.* 1999). Un excès de risque significatif a été rapporté par Lin *et al.* (2014) chez des mineurs (hommes) en Chine, en lien avec une exposition cumulée élevée (2 derniers tertiles), et ce même après ajustement sur le tabac. Cependant, la tendance observée n'était pas linéaire (respectivement, HR=17,03 [20,21-36,14] et 7,59 [5,62-10,24] pour les deux catégories d'exposition cumulée les plus élevées, 6 cas répertoriés dans chacune). Un risque de biais important a été détecté dans cette étude, en lien avec l'absence de prise en compte des co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante, diminuant la confiance dans les résultats observés. Les deux autres études du corpus ne rapportaient pas de surmortalité par cancer du foie en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante (Frost *et al.* 2008; Pira *et al.* 1999).



### 6.2.7.3 Conclusion

L'ensemble des études recensées (n=6) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer du foie (Tableau 33). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques. Néanmoins, des associations statistiquement significatives ont été ponctuellement observées dans une étude examinant l'incidence et une étude examinant la mortalité (Tableau 33).

## 6.2.8 Voies biliaires

### 6.2.8.1 Incidence

Il a été recensé deux études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et l'incidence du cancer des voies biliaires (Boulangier *et al.* 2015; Clin *et al.* 2009; De La Provote *et al.* 2002; Raffn *et al.* 1989; Raffn, Villadsen et Lynge 1996). Des risques de biais importants ont été détectés dans ces études, en lien avec l'absence de prise en compte des facteurs de confusion individuels ou liés aux co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante. Aucun excès d'incidence du cancer des voies biliaires en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante n'a été mis en évidence dans ce corpus.

### 6.2.8.2 Mortalité

Il a été recensé une seule étude examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la mortalité par cancer des voies biliaires (Lin *et al.* 2014). Dans une population de mineurs (hommes) en Chine, les auteurs ont mis en évidence un nombre de décès observé significativement supérieur à celui attendu, en considérant la population générale nationale comme population de référence (SMR=6,9 [IC95% : 1,9-25,1]). Cependant, seulement 2 décès étaient répertoriés, menant à un intervalle de confiance très large. De plus, un risque de biais important a été détecté dans cette étude, en lien avec l'absence de prise en compte des co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante, diminuant ainsi la confiance dans le résultat observé.

### 6.2.8.3 Conclusion

L'ensemble des études recensées (n=3) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer des voies biliaires (Tableau 33). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques. Néanmoins, une association statistiquement significative a été observée dans l'unique étude examinant la mortalité (Tableau 33).

## 6.2.9 Pancréas

### 6.2.9.1 Incidence

Il a été recensé trois études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et l'incidence du cancer du pancréas (Barbiero *et al.* 2018; Boulangier *et al.* 2015; Clin *et al.* 2009; De La Provote *et al.* 2002; Santibanez *et al.* 2010). Des risques de biais



importants ont été détectés dans ces études, en lien avec l'absence de prise en compte des facteurs de confusion individuels ou liés aux co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante. Aucun excès d'incidence du cancer du pancréas en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante n'a été mis en évidence dans ce corpus.

#### 6.2.9.2 Mortalité

Il a été recensé huit études examinant l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la mortalité par cancer du pancréas (Acheson *et al.* 1984; Brown, Dement et Okun 1994; Hein *et al.* 2007; Levin *et al.* 1998; Levin *et al.* 2016; Liddell, McDonald et McDonald 1997; Lin *et al.* 2014; McDonald 1973; McDonald *et al.* 1993; McDonald *et al.* 1980; Oddone *et al.* 2017; Ohlson, Klaesson et Hogstedt 1984; Pira *et al.* 1999). Des risques de biais importants ont été détectés dans ces études, en lien avec l'absence de prise en compte des facteurs de confusion individuels ou liés aux co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante. Seuls Lin *et al.* (2014) ont mis en évidence une surmortalité par cancer du pancréas dans une population de travailleurs (hommes) exposés au chrysotile dans des mines, en Chine (SMR=3,23 [1,10-9,49]). Aucune autre étude dans le corpus ne rapportait d'excès de risque de décès par cancer du pancréas en lien avec l'exposition professionnelle à l'amiante.

#### 6.2.9.3 Conclusion

**L'ensemble des études recensées (n=11) amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer du pancréas (Tableau 33). Ce niveau de preuve résulte de l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, tant pour l'incidence que pour la mortalité, et ceci dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

## 7 Revue systématique des études expérimentales chez l'animal portant sur l'ingestion d'amiante

Suivant la méthode décrite précédemment (cf. chapitre 3), 19 publications ont été incluses dans le corpus d'études permettant de répondre à la question clé 3 ayant pour objectif d'étudier le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion et le développement de tumeurs digestives et de l'ovaire, et les MICI, en se basant sur les études chez l'animal (liste complète disponible en Annexe 9). Ces 19 publications ont été incluses dans le corpus d'évaluation du poids des preuves. Une description synthétique de ces publications est disponible ci-dessous, sur la base des données qualitatives extraites par les membres du groupe de travail et des cotations des risques de biais (cf. chapitre 3).

De plus, 19 études expérimentales chez l'animal par ingestion portant sur les autres effets cancérigènes (hors cancers digestifs et cancer de l'ovaire) et les effets non cancérigènes ont été analysées par le groupe de travail. Les résultats de ces études, qui n'ont pas fait l'objet d'une évaluation du poids des preuves, sont présentés dans le chapitre 7.2.

### 7.1 Revue systématique et évaluation du poids des preuves des études expérimentales examinant l'ingestion d'amiante et les tumeurs digestives et de l'ovaire

#### 7.1.1 Description

Dix-neuf publications ont étudié le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion et onze sites de cancers. Certains sites y étaient individualisés (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas, péritoine) et d'autres étaient combinés (côlon + rectum ou colorectal et cavité péritonéale). Les sites les plus fréquemment étudiés étaient le côlon et le foie (n=16), suivi de l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le pancréas (n=15), le rectum et les voies biliaires (n=14), le péritoine (n=13) et l'ovaire (n=10). Une seule publication a examiné le côlon et le rectum (colorectal) de façon combinée et une seule publication a examiné la cavité péritonéale. Comme pour les questions clés 1 et 2 portant sur les études chez l'Homme, aucune publication n'a étudié les MICI.

L'ensemble des études recensées ont été menées chez le rongeur (rat, souris, hamster, cochon d'inde) et portent sur différents types d'amiante (chrysotile, amosite, crocidolite, trémolite). Les voies d'administration de l'amiante dans ces différentes études sont variées : ingestion d'eau ou de nourriture, ingestion de nourriture précédée d'une exposition *in utero*, gavage et exposition intra-gastrique. Du fait des voies d'exposition différentes, les doses de fibres administrées sont exprimées dans différentes unités, ce qui rend leur comparaison difficile.

La quasi-totalité des études sont des études de toxicité sub-chronique ou chronique ; une seule étude de toxicité aiguë a été examinée. Le plus souvent, une seule dose d'amiante a été testée, avec un nombre d'animaux de 25 à 50 par groupe. Dans certaines études NTP, la dose de 1% dans la nourriture (en masse) utilisée est justifiée comme représentant la concentration que les auteurs pensent la plus haute tolérable, d'un point de vue biologique, pour une exposition vie entière (NTP 1988, 1990a). En outre, il est considéré par les auteurs que cette

dose est nettement supérieure à celle de l'Homme (de  $1,6.10^5$  à  $1,6.10^{10}$  fois selon les estimations) (NTP 1985).

Le Tableau 34 présente une description synthétique des 19 études incluses dans le corpus pour l'évaluation du lien entre l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs et de l'ovaire. Il est à noter que :

- Dans l'étude NTP (1990a) (exposition de rats à l'amosite), les animaux ont été exposés par erreur au chrysotile avant le sevrage, ce qui a justifié la génération d'une nouvelle ligne de preuve ;
- Deux publications rapportaient les résultats de deux études (NTP 1990a; Ward *et al.* 1980) ;
- Une publication rapportait les résultats de quatre expérimentations (Gross *et al.* 1974).

**Tableau 34 : Description synthétique des 19 études incluses dans le corpus d'études expérimentales évaluant le lien entre l'ingestion d'amiante et les cancers digestifs et de l'ovaire chez l'animal (question clé 3)**

Publication	Exposition	Durée	Espèce (souche)	Nombre d'animaux exposés à l'amiante par groupe	Amiante	Sites de cancers digestifs et de l'ovaire étudiés
Gross <i>et al.</i> (1974)	Ingestion de nourriture, gavage	Sub-chronique, chronique Exp. 1 : durée exposition et suivi : 21 mois Exp. 2 : durée d'exposition et de suivi : vie entière Exp. 3 : durée d'exposition et de suivi : 1 à 3 mois	Rat (Labo 1 et 3 : non précisé Labo 2 : SPF Wistar 12w)	≤ 35 dans chacun des groupes Labo 1 : Ingestion : 10 rats ; Gavage: 2 rats 24 et 48 heures et 1 rat 2 et 3 semaines plus tard. Labo 2 : exp. 1 « petit nombre d'animaux », exp. 2 « 31 rats avec 10mg chrysotile, 33 rats avec 5 mg crocidolite, 34 rats avec 10mg crocidolite, 35 rats avec 10mg de crocidolite NWC; 28 rats 10 mg crocidolite ». Labo 3 : 12 rats dans chaque groupe d'amiante.	Chrysotile, amosite, crocidolite, taconite	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, péritoine
Wagner <i>et al.</i> (1975)	Ingestion de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition et de suivi : 5 mois</i>	Rat (Wistar)	32	Chrysotile	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, péritoine, ovaire
Gibel, Lohs et Horn (1976)	Ingestion de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition et de suivi : vie entière</i>	Rat (Wistar)	50	Chrysotile	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, ovaire
Cunningham <i>et al.</i> (1977)	Ingestion de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition et de suivi : 6 à 30 mois</i>	Rat (Wistar)	Exp 1 : 10 Exp 2 : 40 Exp 3 : 10	Chrysotile	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, péritoine
Donham <i>et al.</i> (1980)	Ingestion de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition : 32 mois</i> <i>Durée de suivi : 33 mois</i>	Rat (Fisher 344)	240	Chrysotile	Côlon + rectum (colorectal)
Smith <i>et al.</i> (1980)	Ingestion d'eau	Chronique <i>Durée d'exposition et de suivi : vie entière</i>	Hamster (syrien)	60	Amphiboles (amosite et taconite riche en cummingtonite/grunerite)	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, péritoine, ovaire
Ward <i>et al.</i> (1980)	Intra-gastrique	Chronique <i>Durée d'exposition et de suivi : 28 semaines et vie entière</i>	Rat (F344)	Exp. 1 : 21 Exp. 2 : 50	Chrysotile et amphibole (amosite)	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas

Publication	Exposition	Durée	Espèce (souche)	Nombre d'animaux exposés à l'amiante par groupe	Amiante	Sites de cancers digestifs et de l'ovaire étudiés
Hilding <i>et al.</i> (1981)	Ingestion d'eau ou de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition et de suivi : vie entière</i>	Rat (Sprague-Dawley)	Groupe eau municipale de Duluth : 30 Groupe eau des sédiments du Lac Supérieur : 22 Groupe Résidus usine Taconite : 30 Groupe amiante faible dose : 30 Groupe amiante forte dose : 20	Chrysotile et amphiboles (amosite et amphiboles du lac supérieur, États-Unis)	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, ovaire
Bolton, Davis et Lamb (1982)	Ingestion de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition et de suivi : 25 mois</i>	Rat (HAN spf Wistar-derived)	22 à 24	Chrysotile et amphiboles (amosite et crocidolite)	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, péritoine
NTP (1983)	<i>In utero</i> / Ingestion de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition : vie entière depuis le stade in utero</i> <i>Durée de suivi : vie entière</i>	Hamster (syrien doré)	250 de chaque sexe	Amphibole (amosite)	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, péritoine, ovaire
NTP (1985)	<i>In utero</i> / Ingestion de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition : vie entière depuis le stade in utero</i> <i>Durée de suivi : vie entière</i>	Rat (F344/N)	250 de chaque sexe	Chrysotile	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, péritoine, ovaire
Kogan, Vanchugova et Fransch (1987)	Intra-gastrique	Chronique <i>Durée d'exposition : 25 mois.</i> <i>Durée de suivi : vie entière</i>	Rat (random white)	75	Chrysotile	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, pancréas, péritoine
Truhaut et Chouroulinkov (1989)	Ingestion de nourriture (huile de palme)	Chronique <i>Durée d'exposition : 24 mois</i> <i>Durée de suivi : 30 mois</i>	Rat (Wistar Han SPF)	8 groupes de 140 rats	Chrysotile, chrysotile + amphibole (crocidolite)	Cavité péritonéale
NTP (1988)	<i>In utero</i> / Ingestion de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition : vie entière depuis le stade in utero</i> <i>Durée de suivi : vie entière</i>	Rat (F344/N)	250 de chaque sexe	Amphibole (Crocidolite)	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, foie, voies biliaires pancréas, péritoine, ovaire
NTP (1990a)	<i>In utero</i> / Ingestion de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition : vie entière depuis le stade in utero</i> <i>Durée de suivi : vie entière</i>	Rat (F344/N)	250 de chaque sexe	Amphibole (Amosite) (groupe pré sevrage : chrysotile par gavage)	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, péritoine, ovaire

Publication	Exposition	Durée	Espèce (souche)	Nombre d'animaux exposés à l'amiante par groupe	Amiante	Sites de cancers digestifs et de l'ovaire étudiés
NTP (1990b)	<i>In utero</i> / Ingestion de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition : vie entière depuis le stade in utero</i> <i>Durée de suivi : vie entière</i>	Hamster (syrien doré)	250 de chaque sexe	Chrysotile	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, péritoine, ovaire
NTP (1990c)	<i>In utero</i> / Ingestion de nourriture	Chronique <i>Durée d'exposition : vie entière depuis le stade in utero</i> <i>Durée de suivi : vie entière</i>	Rat (F344/N)	250 de chaque sexe	Amphibole (trémolite)	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires pancréas, péritoine, ovaire
Corpet, Pirot et Goubet (1993)	Ingestion d'eau	Aiguë <i>Durée d'exposition : 3 administrations (J1, J4, J5).</i> <i>Durée de suivi : 29-31 jours</i>	Rat (Fisher 44) et souris (OF1)	Exp. 1 : 4 groupes de 8 rats, 4 groupes de 12 souris. Exp. 2 : 6 groupes de 9 rats, 3 groupes de 12 souris.	Chrysotile, amphibole (crocidolite)	Côlon
Hasanoglu <i>et al.</i> (2008)	Ingestion d'eau	Chronique <i>Durée d'exposition et de suivi : 6 à 12 mois</i>	Rat (Wistar)	18	Chrysotile	Foie, péritoine

*Exp. : expérimentation ; J : jour.*



## 7.1.2 Cotation des risques de biais et confiance initiale

Le Tableau 35 présente une synthèse des résultats de l'évaluation des risques de biais, le classement en TIER et le niveau de confiance initiale des publications. Trente-sept pour cent des publications ont été classées en TIER 1, 58% en TIER 2 et 5% en TIER 3. Soixante-trois pour cent des études ont une confiance initiale de 3 et 37% des études ont une confiance initiale de 4.

**Tableau 35 : Cotation des risques de biais, classement en TIER et niveau de confiance initial pour les 19 études expérimentales chez l'animal (question clé 3)**

Études	Sélection			Confusion			Interprétation		Attrition	Détection				Reporting	Autres	TIER	Niveau de confiance initial
	1	2	3	4	5	6	7	8		9	10	11	12				
Bolton 1982	nr	nr	++	+	nr	++		nr	++	nr	+	+	+	++	-	T2a	3
Corpet 1993	+	nr	+	-	nr	++			++	++	+	++		+	-	T2a	3
Cunningham 1977	nr	nr	++	++	+	++		nr	+	nr	+/++	++	nr	++	+	T2a	3
Donham 1980	++	nr	++	+	++	++		nr	++	nr	+	++		++	+	T1	4
Gibel 1976	nr	nr	+/++	-	+	nr		nr	++	nr	+	+	nr	+	-	T2a	3
Gross 1974	nr	nr	-		-	nr		nr	nr	nr	-	-	-	+	-/-	T3b	3
Hasanoglu 2008	nr	nr	+/++		+	++		nr	++	+	-	+/++		++	+	T2a	3
Hilding 1981	nr	nr	-	nr	+	nr		nr	++	+	+	+/++	nr	++	+	T2b	3
Kogan 1987	+	nr	+		nr	+		nr	nr	nr	-	+/++		++	-	T2a	3
NTP 1990a	+/++	nr	++	+	++	++			++	+/++	++	++	++	+/++	+/++	T1	4
NTP 1983	+		+/++	+/++	+	++		nr	++	+	+/++	++		++	+/++	T1	4
NTP 1985	+/++	nr	+	++	++	++		nr	++	nr	++	+/++		++	+/++	T1	4
NTP 1988	+	nr	++	+	++	++			++	+	++	++		++	+/++	T1	4
NTP 1990b	+	nr	++	+/++	+/++	++		nr	++	nr	+/++	++		++	+/++	T1	4
NTP 1990c	++	nr	+/++	+/++	++	++		nr	++	nr	++	++	+	++	+/++	T1	4
Smith 1980	nr	nr	+/++	++	nr	+/++		nr	++	nr	++	+/++		+/++	-	T2a	3
Truhaut 1989	+	nr	++	++		++		nr	++	nr	+	++		+	+	T2a	3
Wagner 1975	+	nr	+/++	nr	+	+/++		nr	++	nr	+	-	+	-	-	T2a	3
Ward 1980	nr	nr	+	++	nr	+		nr	+/++	nr	++	++		+/++	+	T2a	3

Nr : non renseigné. Intitulés des 15 questions visibles dans le Tableau 13. Interprétation des cotations visible dans le Tableau 14. Les 3 questions clés (questions 3, 11 et 12) ont été utilisées pour classer les études en 3 catégories (TIER) reflétant leur qualité croissante (1 pour celles ayant le plus faible risque de biais à 3b pour celles ayant le plus fort risque de biais). Le niveau de confiance initiale a été coté selon la présence/absence de 4 caractéristiques clés : exposition contrôlée, exposition précédant l'effet, données individuelles pour l'effet et existence d'un groupe de comparaison. Détails des méthodes dans le paragraphe 3.2.4.1.

### 7.1.3 Cas particulier des études NTP

Dans les études du NTP, lorsqu'une augmentation de la fréquence des tumeurs était observée dans le groupe exposé comparativement au groupe témoin, les auteurs ont effectué une comparaison statistique supplémentaire avec le regroupement des animaux témoins de même sexe issus de l'ensemble des expérimentations du NTP examinant l'exposition à l'amiante par voie orale. Chez le hamster, les témoins des études NTP (1983) et NTP (1990b) ont été regroupés, celles-ci ayant débuté en 1977. Chez le rat, cette comparaison supplémentaire a été faite en regroupant l'ensemble des témoins des quatre études d'exposition par voie orale débutées en 1978 (NTP 1985, 1988, 1990a, 1990c). La méthode est justifiée, selon les auteurs, par les similitudes de lieu, de protocole de soins et d'analyses histologiques et d'origine des animaux entre toutes ces expérimentations<sup>27</sup>.

Selon les sites, cette approche a conduit le NTP à invalider certaines associations initialement observées (et conclure sur une absence d'association pour certaines tumeurs) ou, au contraire, de les renforcer, en particulier si des lésions similaires étaient observées dans d'autres organes. L'importance biologique limitée de certaines observations en l'absence de tumeurs du TGI ou l'absence de tumeurs par inhalation sont d'autres arguments apportés par le NTP pour invalider certaines associations. Les résultats de ces comparaisons sont discutés dans la suite (cf. paragraphes 7.1.4 et 7.2.1).

### 7.1.4 Niveau de preuve de l'effet de l'ingestion d'amiante dans les études expérimentales par site (digestifs et de l'ovaire)

Les 19 études décrites précédemment, après regroupement par type d'amiante, durée et type d'exposition ont donné lieu à la création de 77 lignes de preuves. Les paragraphes suivants, de 7.1.4.1 à 7.1.4.10, synthétisent le processus d'évaluation du poids des preuves appliqué à chacune de ces lignes, afin de conclure sur un niveau de preuve d'effet de l'ingestion d'amiante sur chacun des sites de tumeurs d'intérêt. La méthode complète est décrite dans le chapitre 3. L'ensemble des lignes de preuves et leurs évaluations sont consultables en Annexe 12.

Pour rappel, le niveau de preuve caractérise la plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et le site de cancer d'intérêt. Il combine le niveau de confiance final (de  $\leq 1$ , très faible, à 4, fort) dans le corpus et la détection (ou non) d'un effet sur la santé dans ce corpus (Figure 11). Il existe 5 niveaux de preuves traduisant cette combinaison : fort, modéré, faible, inadéquat, et pas d'effet sanitaire.

Les trois premiers niveaux de preuve (**fort, modéré et faible**) caractérisent directement le degré de plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire. Le niveau de preuve « **inadéquat** » est employé quand la confiance dans le corpus est trop faible pour se prononcer sur une association ou pour soutenir l'absence d'association. Au sein du niveau de preuve « inadéquat », la notion de « signal » a été introduite par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui vont dans le sens d'un effet sur la santé mais une confiance dans les preuves pour conclure fermement. Ces « signaux » suggèrent la possibilité d'une association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire, sans pouvoir se prononcer sur le degré de plausibilité. Le niveau

<sup>27</sup> « It is noteworthy that the other NTP asbestos studies were carried out at the same laboratory, conducted during an overlapping time frame, and used animals that were received from the same source and exposed to the same environmental conditions. The post mortem examinations were conducted with an identical protocol by the same technicians; the histopathologic examination used the same morphologic classification; and every neoplasm in question was reviewed by the Quality Assurance contractor and the NTP Pathology Working Group. It is particularly appropriate in this study, therefore, to give more credence than usual to the historical data ».

d'absence d'effet sanitaire n'est atteint que lorsque la confiance dans le corpus est maximale et qu'aucun effet de l'exposition sur l'évènement sanitaire n'a été détecté dans ce dernier.

### 7.1.4.1 Œsophage

#### 7.1.4.1.1 Études analysées

Quinze publications ont étudié l'effet d'une administration d'amiante par la voie orale sur le développement de tumeurs de l'œsophage (Tableau 36). L'analyse de ces publications a conduit à l'établissement de huit lignes de preuve. Ces lignes de preuve sont différenciées en fonction du type d'exposition (ingestion seule, ingestion après exposition *in utero* et post-natale, gavage), en fonction du type d'amiante (chrysotile, amphiboles, mélange chrysotile-amphibole). La durée d'exposition est sub-chronique ou chronique pour les différentes lignes de preuve.

Tableau 36 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs de l'œsophage

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. Fin.	Effet	Niveau de preuve
3	Ingestion	Rat-hamster	Amphiboles	Chronique	Bolton 1982, Gross 1974, Hilding 1981, Smith 1980	3	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Chrysotile	Sub-chronique, chronique	Bolton 1982, Cunningham 1977, Gibel 1976, Gross 1974, Wagner 1975	3	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat-hamster	Amphiboles	Chronique	NTP 1983, NTP 1988, NTP 1990a, NTP 1990c	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat-hamster	Chrysotile	Chronique	NTP 1985, NTP 1990b	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Gavage intra gastrique	Rat	Amphiboles	Chronique	Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	Hilding 1981	1	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	NTP 1990a	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Gavage intra gastrique	Rat	Chrysotile	Chronique	Kogan 1987, Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat

Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

#### 7.1.4.1.2 Lignes de preuve de confiance finale 4

Trois lignes de preuve recensent six études d'exposition chronique à l'amiante depuis le stade *in utero* chez le rongeur (rat, hamster) (NTP 1983, 1985, 1988, 1990a, 1990b, 1990c).

L'ensemble de ces études ne montre pas d'augmentation du nombre de tumeurs de l'œsophage chez les animaux exposés à une dose d'amiante. En effet, soit l'observation de tumeurs au niveau de l'œsophage est nulle pour tous les groupes traités et témoins (NTP

1983, 1988, 1990a, 1990b), soit le pourcentage d'animaux traités ayant développé une tumeur à l'œsophage n'est pas significativement différent de celui des animaux témoins (NTP 1985, 1988, 1990a). Malgré un nombre important d'animaux (250 par groupe), la puissance statistique peut être insuffisante pour la mise en évidence d'une différence statistiquement significative.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à un niveau de preuve « absence d'effet » de l'ingestion d'amiante sur le développement de tumeurs de l'œsophage chez l'animal dans les conditions des études. Les conditions expérimentales ont été considérées adéquates. Cependant, ces lignes de preuve ont porté sur l'effet d'une seule dose de fibres, ce qui constitue une limite.**

#### 7.1.4.1.3 Lignes de preuve de confiance finale 3 et 1

Cinq lignes de preuve recensent sept études d'exposition sub-chronique ou chronique par ingestion (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975) et deux études par gavage intra-gastrique (Kogan, Vanchugova et Frasch 1987; Ward *et al.* 1980) d'amiante chez le rongeur.

Aucune des neuf études par ingestion ne met en évidence de tumeurs malignes au niveau de l'œsophage chez les animaux exposés à l'amiante (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Kogan, Vanchugova et Frasch 1987; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975; Ward *et al.* 1980). Cependant, l'étude de Gibel, Lohs et Horn (1976) mentionne des tumeurs bénignes, des papillomatoses œsophagiennes, au nombre de deux dans le groupe exposé à l'amiante.

L'analyse globale de ces études ne met donc pas en évidence de développement de tumeurs au niveau œsophagien après exposition à l'amiante. Cependant, le nombre d'animaux est trop faible dans la majorité de ces études pour pouvoir conclure de façon certaine. En effet, seule une étude sur les neuf recensées dans ces cinq lignes de preuve (Gibel, Lohs et Horn 1976) est basée sur un nombre d'animaux dans le groupe traité à l'amiante supérieur à 50. Le groupe de travail note par ailleurs qu'il n'apparaît pas de façon claire si les études de Kogan, Vanchugova et Frasch (1987) et de Ward *et al.* (1980) ont effectivement investigué l'œsophage après exposition à l'amiante.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs de l'œsophage chez l'animal.**

#### 7.1.4.1.4 Évaluation globale

**L'ensemble de ces éléments amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs de l'œsophage chez l'animal. Ce niveau de preuve reflète l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

### 7.1.4.2 Estomac

#### 7.1.4.2.1 Études analysées

Quinze publications ont étudié l'effet d'une administration d'amiante par la voie orale sur le développement de tumeurs de l'estomac (Tableau 37). L'analyse de ces publications a conduit

à l'établissement de sept lignes de preuve. Ces lignes de preuve sont différenciées en fonction du type d'exposition (ingestion seule, ingestion après exposition *in utero* et post-natale, gavage), et du type d'amiante (chrysotile, amphiboles, mélange chrysotile-amphibole). La durée d'exposition est sub-chronique/chronique pour les différentes lignes de preuve.

Tableau 37 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs de l'estomac

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. Fin.	Effet	Niveau de preuve
3	Ingestion	Rat-hamster	Amphiboles	Chronique	Bolton 1982, Gross 1974, Hilding 1981, Smith 1980	3	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Chrysotile	Sub-chronique, chronique	Bolton 1982, Cunningham 1977, Gibel 1976, Gross 1974, Wagner 1975	2	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	Hilding 1981	2	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat-hamster	Amphiboles	Chronique	NTP 1983, NTP 1988, NTP 1990a, NTP 1990c	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat-hamster	Chrysotile	Chronique	NTP 1985, NTP 1990b	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Gavage intra gastrique	Rat	Chrysotile	Chronique	Kogan 1987, Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	NTP 1990a	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire

Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

#### 7.1.4.2.2 Lignes de preuve de confiance finale 4

Trois lignes de preuve de confiance finale 4 recensent six études d'exposition chronique à l'amiante depuis le stade *in utero* chez le rongeur (rat, hamster) (NTP 1983, 1985, 1988, 1990a, 1990b, 1990c).

L'ensemble de ces études ne montre pas d'augmentation du nombre de tumeurs chez les animaux exposés à une dose d'amiante. En effet, cinq des six études recensées montrent que la fréquence des animaux ayant développé des tumeurs au niveau gastrique est comprise entre 0% et 1%, quel que soit le groupe expérimental (exposé ou témoin). La seule publication notable du NTP est celle de 1988. Un nombre total de six tumeurs de types différents est observé chez les rats mâles exposés au crocidolite (soit une fréquence de 2,41%) contre une tumeur dans le groupe témoin (0,86%). Un nombre total de quatre tumeurs de types différents (1,6%) est observée chez les femelles exposées/traitées contre zéro tumeur dans le groupe témoin (0%). Cependant, cette publication indique que la magnitude d'effet est faible. Malgré un nombre important d'animaux (250 par groupe), la puissance statistique peut être insuffisante pour la mise en évidence d'une différence statistiquement significative.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à l'absence d'effet de l'ingestion d'amiante sur le développement de tumeurs de l'estomac chez l'animal. Les conditions expérimentales ont été considérées**

**adéquates. Cependant, ces lignes de preuve ont porté sur l'effet d'une seule dose de fibres, ce qui constitue une limite.**

#### 7.1.4.2.3 Lignes de preuve de confiance finale 3, 2 et 1

Quatre lignes de preuve de confiance finale 3, 2 et 1 recensent sept études d'exposition sub-chronique ou chronique par ingestion (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975) et deux études par gavage intra-gastrique (Kogan, Vanchugova et Frasch 1987; Ward *et al.* 1980) chez le rongeur.

Sur ces neuf études, cinq ne mettent pas en évidence de tumeurs au niveau de l'estomac chez les animaux exposés à l'amiante (Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Ward *et al.* 1980). Trois études (Bolton, Davis et Lamb 1982; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975) observent le développement d'une à deux tumeurs au niveau de l'estomac dans les groupes exposés à l'amiante, mais soit le diagnostic est incertain, soit le nombre de tumeurs n'est pas relié à la dose d'exposition, soit la comparaison avec le groupe témoin n'est pas significative. L'étude qui indique le nombre de tumeurs le plus important après exposition à l'amiante est celle de Kogan, Vanchugova et Frasch (1987), avec une augmentation du nombre d'animaux ayant développé une tumeur au niveau de l'estomac glandulaire (trois tumeurs dans le groupe exposé à l'amiante versus zéro dans le groupe témoin). Cependant, le groupe de travail considère que cette méthode particulière d'exposition (implantation de capsule après geste chirurgical) offre la possibilité de réactions inflammatoires pouvant favoriser le développement tumoral et peut conduire à une biopersistance des fibres plus longue que *via* des expositions par ingestion classique. En effet, les tumeurs sont observées au voisinage du clip (*in the vicinity of the clip separating the small stomach from the main part of the stomach*).

L'analyse globale de ces études ne permet pas de mettre en évidence le développement de tumeurs au niveau gastrique après exposition à l'amiante. Le nombre d'animaux est trop faible dans la majorité de ces études pour pouvoir conclure de façon certaine. En effet, seules 2 études sur les 9 recensées dans ces 4 lignes de preuve (celles de Kogan, Vanchugova et Frasch (1987) et celle de Gibel, Lohs et Horn (1976)) sont basées sur un nombre d'animaux dans le groupe traité à l'amiante supérieur à 50.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion ou le gavage intra-gastrique d'amiante et le développement de tumeurs de l'estomac chez l'animal.**

#### 7.1.4.2.4 Évaluation globale

**L'ensemble de ces éléments amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs de l'estomac chez l'animal. Ce niveau de preuve reflète l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

### 7.1.4.3 Intestin grêle

#### 7.1.4.3.1 Études analysées

Quinze publications ont étudié l'effet d'une administration d'amiante par la voie orale sur le développement de tumeurs de l'intestin grêle (Tableau 38). L'analyse de ces publications a conduit à l'établissement de huit lignes de preuve. Ces lignes de preuve sont différenciées en



fonction du type d'exposition (ingestion seule, ingestion après exposition *in utero* et post-natale, gavage), et du type d'amiante (chrysotile, amphiboles, mélange chrysotile/amphibole). La durée d'exposition est sub-chronique/chronique pour les différentes lignes de preuve.

Tableau 38 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs de l'intestin grêle

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. Fin.	Effet	Niveau de preuve
3	Ingestion	Rat-hamster	Amphiboles	Chronique	Bolton 1982, Gross 1974, Hilding 1981, Smith 1980	3	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Chrysotile	Sub-chronique, chronique	Bolton 1982, Cunningham 1977, Gibel 1976, Gross 1974, Wagner 1975	2	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat-hamster	Amphiboles	Chronique	NTP 1983, NTP 1988, NTP 1990a, NTP 1990c	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	Hilding 1981	2	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat-hamster	Chrysotile	Chronique	NTP 1985, NTP 1990b	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Gavage intra-gastrique	Rat	Chrysotile	Chronique	Kogan 1987, Ward 1980	2	Absence d'effet	Inadéquat
3	Gavage intra-gastrique	Rat	Amphiboles	Chronique	Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	NTP 1990a	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire

Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

#### 7.1.4.3.2 Lignes de preuve de confiance finale 4

Trois lignes de preuve de confiance finale 4 recensent six études d'exposition chronique à l'amiante depuis le stade *in utero* chez le rongeur (rat, hamster) (NTP 1983, 1985, 1988, 1990a, 1990b, 1990c).

L'ensemble de ces études n'observe pas de différence significative du nombre de tumeurs dans les groupes traités par l'amiante comparés aux groupes témoins. Malgré un nombre important d'animaux (250 par groupe), la puissance statistique peut être insuffisante pour la mise en évidence d'une différence statistiquement significative.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à l'absence d'effet de l'ingestion d'amiante sur le développement de tumeurs de l'intestin grêle chez l'animal. Les conditions expérimentales ont été considérées adéquates. Cependant, la majorité des lignes de preuve (2/3) ont porté sur l'effet d'une seule dose de fibres ce qui constitue une limite.**

#### 7.1.4.3.3 Ligne de preuve de confiance finale 3, 2 et 1

L'ensemble des études constituant les lignes de preuves de confiance finale 3, 2 et 1 ne rapportait pas d'effet significatif de l'ingestion d'amiante sur le cancer de l'intestin grêle. Cependant, le nombre d'animaux est trop faible dans la majorité de ces études pour pouvoir conclure de façon certaine. En effet, seules deux des neuf études recensées dans ces quatre lignes de preuve (celle de Kogan, Vanchugova et Frasch (1987) et celle de Gibel, Lohs et Horn (1976)) sont basées sur un nombre d'animaux dans le groupe traité à l'amiante supérieur à 50.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs de l'intestin grêle chez l'animal.**

#### 7.1.4.3.4 Évaluation globale

**L'ensemble de ces éléments amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs de l'intestin grêle chez l'animal. Ce niveau de preuve reflète l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

#### 7.1.4.4 Côlon et colorectal

##### 7.1.4.4.1 *Études analysées*

Seize publications ont étudié l'effet d'une administration d'amiante par la voie orale sur le développement de tumeurs du côlon (Tableau 39 et Tableau 40). Une publication a étudié l'effet d'une administration d'amiante par la voie orale sur le développement de tumeurs malignes ou bénignes du côlon-rectum. L'analyse de ces publications a conduit à l'établissement de onze lignes de preuve. Ces lignes de preuve sont différenciées en fonction du type d'exposition (ingestion seule, ingestion après exposition *in utero* et post-natale, gavage) et du type d'amiante (chrysotile, amphiboles, mélange chrysotile/amphibole). La durée d'exposition est aiguë et sub-chronique/chronique pour les différentes lignes de preuve.

Tableau 39 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs du côlon et tumeurs colorectales – Exposition chronique et sub-chronique

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. Fin.	Effet	Niveau de preuve
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat, hamster	Amphiboles	Chronique	NTP 1983, NTP 1988, NTP 1990a, NTP 1990c	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat, hamster	Chrysotile	Chronique	NTP 1985, NTP 1990b	4	Absence d'effet*	Pas d'effet sanitaire
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	NTP 1990a	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Ingestion	Rat	Chrysotile	Sub-chronique, chronique	Bolton 1982, Cunningham 1977, Gibel 1976, Gross 1974, Wagner 1975	2	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	Hilding 1981	2	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat, hamster	Amphibole	Chronique	Bolton 1982, Gross 1974, Hilding 1981, Smith 1980	3	Absence d'effet	Inadéquat
3	Gavage, intra gastrique	Rat	Chrysotile	Chronique	Kogan 1987, Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
3	Gavage, intra gastrique	Rat	Amphibole	Chronique	Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
4	Ingestion	Rat	Chrysotile	Chronique	Donham 1980	4	Absence d'effet	Pas d'effet

\* comparativement au groupe témoin de l'étude, mais effet statistiquement significatif comparativement aux témoins des autres études NTP relatives aux effets de l'amiante par ingestion, la valeur statistique passant de 0,08 à 0,003.  
Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

Tableau 40 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs du côlon – Exposition aiguë

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. finale	Effet	Niveau de preuve
3	Gavage, intra gastrique	Rat, souris	Amphibole	Unique, aigu	Corpet 1993	4	Effet*	Fort
3	Gavage, intra gastrique	Rat, souris	Chrysotile	Unique, aigu	Corpet 1993	3	Effet*	Modéré

\*L'effet observé ne correspond pas à un nombre de tumeurs mais à des foyers de cryptes aberrantes. Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

#### 7.1.4.4.2 Lignes de preuve de confiance finale 4

Les cinq lignes de preuve de confiance finale 4 contenaient respectivement trois publications (NTP 1983, 1988, 1990c), deux publications (NTP 1985, 1990b), une publication portant sur un mélange chrysotile-amphibole chez le rat (NTP 1990a), une publication (Corpet, Pirot et Goubet 1993) portant sur les amphiboles, majoritairement chez le rat, et une publication portant sur le chrysotile chez le rat (Donham *et al.* 1980).

Parmi ces études, cinq ne montrent pas d'augmentation du nombre de tumeurs chez les animaux exposés de façon chronique à l'amiante (NTP 1983, 1988, 1990a, 1990b, 1990c).

L'étude de Donham *et al.* (1980) conduit également à conclure à l'absence d'effet. Les auteurs ont observé une augmentation des adénomes et adénocarcinomes chez les animaux ayant ingéré du chrysotile par rapport au groupe contrôle (fibre de cellulose et nourriture standard). Cependant, les différences ne sont pas statistiquement significatives. Macroscopiquement, les tumeurs étaient décrites comme des polypes distaux et proximaux. La non significativité peut être due à une puissance statistique trop faible.

Des tumeurs bénignes (polypes adénomateux) au niveau du côlon des rats mâles exposés au chrysotile de longueur intermédiaire ont été observées dans l'étude (NTP 1985) (9/250 ; 3,6%). L'augmentation du nombre de tumeurs n'était pas statistiquement significative comparativement aux témoins de l'étude (0/85). En revanche, cette augmentation était statistiquement significative lorsque le nombre de tumeurs chez les animaux exposés était comparé au nombre de tumeurs malignes et bénignes d'un deuxième groupe témoin regroupant les rats témoins des autres études NTP relatives aux effets de l'amiante par ingestion (3/524 ; 0,6%). Le NTP précise que ce résultat est soutenu par l'observation de lésions de morphologie similaire au niveau de l'intestin grêle et de l'estomac de quatre rats supplémentaires. Le groupe de travail est en accord avec les conclusions du NTP (1985) mais note que les autres études NTP ne montrent pas d'augmentation statistiquement significative de tumeurs du côlon (NTP 1983, 1988, 1990a, 1990b, 1990c). Il est à noter que l'un des experts pathologistes ayant revu l'étude NTP (1985) a considéré que les polypes étaient clairement malins.

Un effet est également rapporté dans l'étude de Corpet, Pirot et Goubet (1993). Les auteurs ont mis en évidence des foyers de cryptes aberrantes, chez des rats exposés à la crocidolite. Cela pourrait correspondre à des formations prénéoplasiques, dont certaines pourraient, à terme, devenir néoplasiques. Cependant, il s'agit d'une exposition aiguë (administration unique, période de suivi d'un mois). Aucun effet de type foyers de cryptes aberrantes n'est observé chez les souris.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à l'absence d'effet de l'ingestion d'amiante sur le développement de tumeurs du côlon chez l'animal dans les conditions des études. Les conditions expérimentales ont été considérées adéquates. Cependant, quatre lignes de preuve ont porté sur l'effet d'une seule dose de fibres, ce qui constitue une limite.**

**Il est également à noter une augmentation non significative des tumeurs bénignes et malignes chez les animaux exposés dans une étude. Une étude rapporte également une augmentation du nombre de tumeurs bénignes chez le rat, mais la signification statistique de ce résultat varie selon le groupe témoin utilisé. Enfin, une ligne de preuve amène à conclure à un effet possiblement prénéoplasique, à court terme.**

#### 7.1.4.4.3 Lignes de preuve de confiance finale 3, 2 et 1

Parmi les études constituant les lignes de preuve de confiance finale 3, quatre n'ont pas montré d'effet (Bolton, Davis et Lamb 1982; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980). Un effet est rapporté dans l'étude de Corpet, Pirot et Goubet (1993). Les auteurs ont

mis en évidence des foyers de cryptes aberrantes chez des rats exposés au chrysotile. Cela pourrait correspondre à des formations prénéoplasiques, dont certaines pourraient, à terme, devenir néoplasiques. Cependant, il s'agit d'une exposition aiguë (administration unique, période de suivi d'un mois). Aucun effet de type cryptes aberrantes n'est observé chez les souris.

Les études constituant les lignes de preuve de confiance finale 2 n'ont pas montré d'effet, mais les données portaient sur un faible nombre d'animaux (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Wagner *et al.* 1975). Cinq des six études constituant les lignes de preuve de confiance finale 2 n'ont pas montré d'effet, mais les données portaient sur un faible nombre d'animaux. L'étude de Cunningham *et al.* (1977) est la seule qui observe une tumeur maligne chez un animal exposé à l'amiante (deux tumeurs bénignes dans le groupe témoin). Il est à noter cependant que les auteurs ne précisent pas la localisation exacte de cette tumeur et la classent dans le gros intestin.

**Deux** lignes de preuve de confiance finale 1, qui contenaient respectivement **deux et une** publications portaient sur un faible nombre d'animaux, exposés respectivement au chrysotile et à l'amosite. Dans la première ligne de preuve, les études ne rapportent pas d'effet mais le groupe de travail a noté une invalidité externe sur le modèle et la période de temps (Kogan, Vanchugova et Frasch 1987; Ward *et al.* 1980). Des tumeurs du côlon ou du caecum ont été observées dans l'autre ligne de preuve, mais il n'y avait pas de groupe témoin, ne permettant pas une évaluation statistique (Ward *et al.* 1980).

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion ou le gavage intra-gastrique d'amiante et le développement de tumeurs du côlon chez l'animal.**

#### 7.1.4.4 *Évaluation globale*

Le côlon est le site où le plus de signaux ont été détectés dans le corpus d'études analysées. Il est à noter :

- Une augmentation significative de lésions susceptibles d'évolution néoplasique à long terme, chez les animaux exposés, dans une étude d'exposition aiguë ;
- Une augmentation du nombre de tumeurs bénignes dans une étude. La signification statistique de ce résultat varie selon le groupe témoin utilisé ;
- Une augmentation non significative des tumeurs bénignes et malignes dans une étude ;
- L'observation de tumeurs dans une étude mais sans analyse statistique possible (absence de témoins).

**Néanmoins, l'ensemble de ces éléments amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs du côlon chez l'animal. Ce niveau de preuve reflète l'absence d'effet détecté sur la santé dans la majorité des corpus analysés, dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

#### 7.1.4.5 Rectum

##### 7.1.4.5.1 *Études analysées*

Quatorze publications ont étudié l'effet d'une administration d'amiante par la voie orale sur le développement de tumeurs du rectum (Tableau 41). L'analyse de ces publications a conduit à l'établissement de huit lignes de preuve. Ces lignes de preuve sont différenciées en fonction

du type d'exposition (ingestion seule, ingestion après exposition *in utero* et post-natale, gavage), en fonction du type d'amiante (chrysotile, amphiboles, mélange chrysotile-amphibole). La durée d'exposition est sub-chronique ou chronique pour les différentes lignes de preuve.

Tableau 41 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs du rectum

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. Fin.	Effet	Niveau de preuve
3	Ingestion	Rat, hamster	Amphibole	Chronique	Bolton 1982, Gross 1974, Hilding 1981, Smith 1980	3	Absence d'effet	Inadéquat
3	Gavage-intra gastrique	Rat	Chrysotile	Chronique	Kogan 1987, Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
3	Gavage-intra gastrique	Rat	Amphibole	Chronique	Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Chrysotile	Sub-chronique, chronique	Bolton 1982, Cunningham 1977, Gibel 1976, Gross 1974, Wagner 1975	2	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat, hamster	Amphibole	Chronique	NTP 1983, NTP 1990a, NTP 1990c	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	Hilding 1981	2	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat, hamster	Chrysotile	Chronique	NTP 1985, NTP 1990b	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	NTP 1990a	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire

Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

#### 7.1.4.5.2 Lignes de preuve de confiance finale 4

Trois lignes de preuve recensent **cinq** études d'exposition chronique à l'amiante depuis le stade *in utero* chez le rongeur (rat, hamster) (NTP 1983, 1985, 1990a, 1990b, 1990c).

L'ensemble de ces études n'observe aucune tumeur rectale dans les groupes exposés à l'amiante. Malgré un nombre important d'animaux (250 par groupe), la puissance statistique peut être insuffisante pour la mise en évidence d'une différence statistiquement significative.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à l'absence d'effet de l'ingestion d'amiante sur le développement de tumeurs du rectum chez l'animal. Les conditions expérimentales ont été considérées adéquates. Cependant, ces lignes de preuve ont porté sur l'effet d'une seule dose de fibres, ce qui constitue une limite.**



#### 7.1.4.5.3 Lignes de preuve de confiance finale 3, 2 et 1

Cinq lignes de preuve recensent sept études d'exposition sub-chronique ou chronique par ingestion (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975) et deux études par gavage intra-gastrique (Kogan, Vanchugova et Frasch 1987; Ward *et al.* 1980) d'amiante chez le rongeur.

Huit de ces neuf études ne mettent pas en évidence de tumeurs au niveau du rectum que ce soit chez les animaux exposés à l'amiante ou chez les animaux témoins (Bolton, Davis et Lamb 1982; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Kogan, Vanchugova et Frasch 1987; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975; Ward *et al.* 1980). L'étude de Cunningham *et al.* (1977) est la seule qui observe une tumeur maligne chez un animal exposé à l'amiante (deux tumeurs bénignes dans le groupe témoin). Il est à noter cependant que les auteurs ne précisent pas la localisation exacte de cette tumeur et la classent dans le gros intestin. Le groupe de travail a considéré que le terme « gros intestin » incluait le côlon et le rectum, en l'absence de précisions des auteurs.

L'analyse globale de ces études ne met donc pas en évidence le développement de tumeurs au niveau rectal après exposition à l'amiante. Cependant, le nombre d'animaux est trop faible dans la majorité de ces études pour pouvoir conclure de façon certaine. En effet, seules deux des neuf études recensées dans ces quatre lignes de preuve (celles de Kogan, Vanchugova et Frasch (1987) et celle de Gibel, Lohs et Horn (1976)) sont basées sur un nombre d'animaux dans le groupe exposé à l'amiante supérieur à 50.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion ou le gavage intra-gastrique d'amiante et le développement de tumeurs du rectum chez l'animal.**

#### 7.1.4.5.4 Évaluation globale

**L'ensemble de ces éléments amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs du rectum chez l'animal. Ce niveau de preuve reflète l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, dans un contexte d'importantes limites méthodologiques**

### 7.1.4.6 Foie

#### 7.1.4.6.1 Études analysées

Seize publications ont étudié l'effet d'une administration d'amiante par la voie orale sur le développement de tumeurs du foie (Tableau 42). L'analyse de ces publications a conduit à l'établissement de huit lignes de preuve. Ces lignes de preuve sont différenciées en fonction du type d'exposition (ingestion seule, ingestion après exposition *in utero* et post-natale, gavage), en fonction du type d'amiante (chrysotile, amphiboles, mélange chrysotile-amphibole). La durée d'exposition est sub-chronique/chronique pour les différentes lignes de preuve.

Tableau 42 : Synthèse des lignes de preuve - Tumeurs du foie

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. Fin.	Effet	Niveau de preuve
3	Ingestion	Rat, hamster	Amphiboles	Chronique	Bolton 1982, Gross 1974, Hilding 1981, Smith 1980	3	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat, hamster	Amphiboles	Chronique	NTP 1983, NTP 1988, NTP 1990a, NTP 1990c	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	Hilding 1981	2	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Chrysotile	Sub-chronique, chronique	Bolton 1982, Cunningham 1977, Gibel 1976, Gross 1974, Hasanoglu 2008, Wagner 1975	3	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat, hamster	Chrysotile	Chronique	NTP 1985, NTP 1990b	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Gavage intra gastrique	Rat	Chrysotile	Chronique	Kogan 1987, Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
3	Gavage intra gastrique	Rat	Amphiboles	Chronique	Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	NTP 1990a	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire

Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

#### 7.1.4.6.2 Lignes de preuve de confiance finale 4

Trois lignes de preuve recensent six études d'exposition chronique depuis le stade *in utero* par ingestion d'amiante chez le rongeur (rats et hamsters) (NTP 1983, 1985, 1988, 1990a, 1990b, 1990c).

L'ensemble de ces études ne montre pas d'augmentation du nombre de tumeurs chez les animaux exposés à une dose d'amiante. Malgré un nombre important d'animaux (250 par groupe), la puissance statistique peut être insuffisante pour la mise en évidence d'une différence statistiquement significative.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à l'absence d'effet de l'ingestion d'amiante sur le développement de tumeurs du foie chez l'animal. Les conditions expérimentales ont été considérées adéquates. Cependant, ces lignes de preuve ont porté sur l'effet d'une seule dose de fibres, ce qui constitue une limite.**

#### 7.1.4.6.3 Lignes de preuve de confiance finale 3, 2 et 1

Cinq lignes de preuve recensent huit études d'exposition sub-chronique ou chronique par ingestion (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hasanoglu *et al.* 2008; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.*

1975) et deux études par gavage intra-gastrique (Kogan, Vanchugova et Frasc 1987; Ward *et al.* 1980) d'amiante chez le rongeur.

Parmi ces études, sept ne mettent pas en évidence de tumeurs au niveau du foie chez les animaux exposés à l'amiante par ingestion (Bolton, Davis et Lamb 1982; Gross *et al.* 1974; Hasanoglu *et al.* 2008; Hilding *et al.* 1981; Kogan, Vanchugova et Frasc 1987; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975; Ward *et al.* 1980). Deux études observent une augmentation non significative du nombre de tumeurs dans les groupes exposés à l'amiante par ingestion par rapport au groupe témoin (Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976).

L'analyse globale de ces études ne met donc pas en évidence de développement de tumeurs au niveau hépatique après exposition à l'amiante. Cependant, le nombre d'animaux est trop faible dans la majorité de ces études pour pouvoir conclure de façon certaine. En effet, seules deux études (celles de Kogan, Vanchugova et Frasc (1987) et de Gibel, Lohs et Horn (1976)) sont basées sur un nombre d'animaux dans le groupe traité à l'amiante supérieur à 50.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion ou le gavage intra-gastrique d'amiante et le développement de tumeurs du foie chez l'animal.**

#### 7.1.4.6.4 *Évaluation globale*

**L'ensemble de ces éléments amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs du foie chez l'animal. Ce niveau de preuve reflète l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

#### 7.1.4.7 Voies biliaires

##### 7.1.4.7.1 *Études analysées*

Quatorze publications ont étudié l'effet d'une administration d'amiante par la voie orale sur le développement de tumeurs des voies biliaires (Tableau 43). L'analyse de ces publications a conduit à l'établissement de **cinq** lignes de preuve. Ces lignes de preuve sont différenciées en fonction du type d'exposition (ingestion seule, ingestion après exposition *in utero* et post-natale, gavage intra-gastrique), en fonction du type d'amiante (chrysotile, amphiboles). La durée d'exposition est sub-chronique/chronique pour les différentes lignes de preuve.

Tableau 43 : Synthèse des lignes de preuve - Tumeurs des voies biliaires

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. Fin.	Effet	Niveau de preuve
4	In utero / Ingestion	Rat, hamster	Amphiboles	Chronique	NTP 1983, NTP 1988, NTP 1990a, NTP 1990c	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
4	In utero / Ingestion	Rat, hamster	Chrysotile	Chronique	NTP 1985, NTP 1990b	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Gavage intra-gastrique	Rat	Amphiboles	Chronique	Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Chrysotile	Sub-chronique, chronique	Bolton 1982, Cunningham 1977, Gibel 1976, Gross 1974, Wagner 1975	2	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat, hamster	Amphiboles	Chronique	Bolton 1982, Gross 1974, Hilding 1981, Smith 1980	3	Absence d'effet	Inadéquat

Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

#### 7.1.4.7.2 Lignes de preuve de confiance finale 4

Deux lignes de preuve de confiance finale 4 recensent six études d'exposition chronique à l'amiante depuis le stade *in utero* chez le rongeur (rats et hamsters) (NTP 1983, 1985, 1988, 1990a, 1990b, 1990c).

L'ensemble de ces études ne montre pas d'augmentation du nombre de tumeurs chez les animaux exposés à une dose d'amiante. En effet, trois des six études recensées montrent que la fréquence des lésions tumorales au niveau des voies biliaires n'est pas différente entre le groupe exposé et le groupe témoin (NTP 1988, 1990a, 1990c). La seule publication notable du NTP est celle de 1990c. En effet, un rat mâle a développé un carcinome après exposition à la crocidolite (soit une fréquence de 0,4%) contre zéro tumeur dans le groupe témoin (0%). Malgré un nombre important d'animaux (250 par groupe), la puissance statistique peut être insuffisante pour la mise en évidence d'une différence statistiquement significative.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuves, à l'absence d'effet de l'ingestion d'amiante sur le développement de tumeurs des voies biliaires chez l'animal. Les conditions expérimentales ont été considérées adéquates. Cependant, ces lignes de preuve ont porté sur l'effet d'une seule dose de fibres, ce qui constitue une limite.**

#### 7.1.4.7.3 Lignes de preuve de confiance finale 3, 2 et 1

Les trois lignes de preuve de confiance finale 3, 2 et 1 recensent sept études d'exposition sub-chronique ou chronique par ingestion (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975) et **une** étude par gavage intra-gastrique (Ward *et al.* 1980) d'amiante chez le rongeur.

Aucune de ces études ne met en évidence de tumeurs au niveau des voies biliaires chez les animaux exposés à l'amiante (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975; Ward *et al.* 1980). Il faut mentionner toutefois qu'il n'est pas certain que les voies biliaires

aient été effectivement étudiées pour trois études (Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Ward *et al.* 1980).

L'analyse globale de ces études ne met donc pas en évidence le développement de tumeurs au niveau des voies biliaires après exposition à l'amiante. Cependant, le nombre d'animaux est trop faible dans la majorité de ces études pour pouvoir conclure de façon certaine. En effet, seule l'étude de Gibel, Lohs et Horn (1976) est basée sur un nombre d'animaux dans le groupe traité à l'amiante supérieur à 50.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion ou le gavage intra-gastrique d'amiante et le développement de tumeurs des voies biliaires chez l'animal.**

#### 7.1.4.7.4 *Évaluation globale*

**L'ensemble de ces éléments amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs des voies biliaires chez l'animal. Ce niveau de preuve reflète l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

#### 7.1.4.8 Pancréas

Quinze publications ont étudié l'effet d'une administration d'amiante par la voie orale sur le développement de tumeurs du pancréas (Tableau 44). L'analyse de ces publications a conduit à l'établissement de huit lignes de preuve. Ces lignes de preuve sont différenciées en fonction du type d'exposition (ingestion seule, ingestion après exposition *in utero* et post-natale, gavage), en fonction du type d'amiante (chrysotile, amphiboles, mélange chrysotile-amphibole). La durée d'exposition est sub-chronique/chronique pour les différentes lignes de preuve.

Tableau 44 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs du pancréas

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. Fin.	Effet	Niveau de preuve
3	Ingestion	Rat, hamster	Amphiboles	Chronique	Bolton 1982, Gross 1974, Hilding 1981, Smith 1980	3	Absence d'effet	Inadéquat
3	Gavage intra gastrique	Rat	Chrysotile	Chronique	Kogan 1987, Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Chrysotile	Sub-chronique, chronique	Bolton 1982, Cunningham 1977, Gibel 1976, Gross 1974, Wagner 1975	2	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat, hamster	Amphiboles	Chronique	NTP 1983, NTP 1988, NTP 1990a, NTP 1990c	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Gavage intra gastrique	Rat	Amphiboles	Chronique	Ward 1980	1	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	Hilding 1981	2	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat, hamster	Chrysotile	Chronique	NTP 1985, NTP 1990b	4	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	NTP 1990a	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire

Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

#### 7.1.4.8.1 Lignes de preuve de confiance finale 4

Trois lignes de preuve de confiance finale 4 recensent six études d'exposition chronique à l'amiante depuis le stade *in utero* chez le rongeur (rat, hamster) (NTP 1983, 1985, 1988, 1990a, 1990b, 1990c).

L'ensemble de ces études n'observe pas de différence significative du nombre de tumeurs dans les groupes traités par l'amiante comparés aux groupes témoins. Malgré un nombre important d'animaux (250 par groupe), la puissance statistique peut être insuffisante pour la mise en évidence d'une différence statistiquement significative.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuves, à l'absence d'effet de l'ingestion d'amiante sur le développement de tumeurs du pancréas chez l'animal. Les conditions expérimentales ont été considérées adéquates. Cependant, ces lignes de preuve ont porté sur l'effet d'une seule dose de fibres, ce qui constitue une limite.**

#### 7.1.4.8.2 Lignes de preuve de confiance finale 3, 2 et 1

Cinq lignes de preuve de confiance finale 3, 2 et 1 recensent sept études d'exposition sub-chronique ou chronique par ingestion (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980; Wagner *et*



al. 1975) et deux études par gavage intra-gastrique (Kogan, Vanchugova et Frasch 1987; Ward *et al.* 1980) d'amiante chez le rongeur.

Parmi ces études, huit ne mettent pas en évidence de tumeurs au niveau du pancréas que ce soit chez les animaux exposés à l'amiante ou chez les animaux témoins (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975; Ward *et al.* 1980). L'étude de Cunningham *et al.* (1977) est la seule étude qui observe une tumeur maligne chez un animal exposé à l'amiante (vs. une tumeur maligne dans le groupe témoin).

L'analyse globale de ces études ne met donc pas en évidence le développement de tumeurs au niveau du pancréas après exposition à l'amiante. Cependant, le nombre d'animaux est trop faible dans la majorité de ces études pour pouvoir conclure de façon certaine. En effet, seules deux études sont basées sur un nombre d'animaux dans le groupe traité à l'amiante supérieur à 50 (Gibel, Lohs et Horn 1976; Kogan, Vanchugova et Frasch 1987).

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion ou le gavage intra-gastrique d'amiante et le développement de tumeurs du pancréas chez l'animal.**

#### 7.1.4.8.3 Évaluation globale

**L'ensemble de ces éléments amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs du pancréas chez l'animal. Ce niveau de preuve reflète l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

#### 7.1.4.9 Péritoine

Quatorze publications ont étudié l'effet d'une administration d'amiante par la voie orale sur le développement de tumeurs du péritoine (Tableau 45). Parmi ces quatorze publications, une étude portait sur le développement de tumeurs de la « cavité péritonéale », sans définir ce terme (Truhaut et Chouroulinkov 1989) (Tableau 46). L'analyse des publications portant sur le péritoine a conduit à l'établissement de six lignes de preuve. Ces lignes de preuve sont différenciées en fonction du type d'exposition (ingestion seule, ingestion après exposition *in utero* et post-natale, gavage), et du type d'amiante (chrysotile, amphiboles, mélange chrysotile/amphibole). L'analyse de la publication de Truhaut a conduit à l'établissement de deux lignes de preuve, qui se distinguent par le type d'amiante administré (chrysotile et mélange chrysotile/amphibole). La durée d'exposition est sub-chronique/chronique pour les différentes lignes de preuve.

Deux publications rapportaient les résultats de deux études (Gross *et al.* 1974; Truhaut et Chouroulinkov 1989).

Tableau 45 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs du péritoine

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. Fin.	Effet	Niveau de preuve
3	Ingestion	Rat, hamster	Amphiboles	Chronique	Bolton 1982, Gross 1974, Smith 1980	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Ingestion	Rat	Chrysotile	Sub-chronique, chronique	Bolton 1982, Cunningham 1977, Gross 1974, Hasanoglu 2008, Wagner 1975	3	Absence d'effet	Inadéquat
3	Gavage intra-gastrique	Rat	Chrysotile	Chronique	Kogan 1987	1	Absence d'effet	Inadéquat
4	Ingestion <i>in utero</i>	Rat, hamster	Amphiboles	Chronique	NTP 1983, NTP 1988, NTP 1990a, NTP 1990c	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
4	Ingestion <i>in utero</i>	Rat, hamster	Chrysotile	Chronique	NTP 1985, NTP 1990b	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
4	Ingestion <i>in utero</i>	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	NTP 1990a	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire

Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

Tableau 46 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs de la cavité péritonéale

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. Fin.	Effet	Niveau de preuve
3	Ingestion	Rat	Chrysotile	Chronique	Truhaut 1989	2	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	Truhaut 1989	2	Absence d'effet	Inadéquat

Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

#### 7.1.4.9.1 Lignes de preuve de confiance finale 4

Les quatre lignes de preuve de confiance finale 4 contenaient respectivement quatre publications (NTP 1983, 1988, 1990a, 1990c), trois publications (Bolton, Davis et Lamb 1982; Gross *et al.* 1974; Smith *et al.* 1980), deux publications (NTP 1985, 1990b) et une publication (NTP 1990a), soit dix au total.

Ces études ne mettent pas en évidence d'augmentation du nombre de tumeurs chez les animaux exposés comparativement aux témoins. Malgré un nombre important d'animaux (250 par groupe), la puissance statistique peut être insuffisante pour la mise en évidence d'une différence statistiquement significative.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à l'absence d'effet de l'ingestion d'amiante sur le développement de tumeurs du péritoine. Les conditions expérimentales ont été considérées adéquates. Cependant,**

**la majorité des lignes de preuve (3/4) ont porté sur l'effet d'une seule dose de fibres, majoritairement sans justification, ce qui constitue une limite.**

#### 7.1.4.9.2 Lignes de preuve de confiance finale 3, 2 et 1

La ligne de preuve de confiance finale à 3 résultant de l'analyse de **six** publications sur l'ingestion de fibres de chrysotile chez le rat a conclu à une absence d'effet (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gross *et al.* 1974; Hasanoglu *et al.* 2008; Truhaut et Chouroulinkov 1989; Wagner *et al.* 1975).

Les lignes de preuve de confiance finale à 2 résultant de l'analyse d'une publication sur l'ingestion de fibres de chrysotile ou d'un mélange chrysotile et amphiboles chez le rat a conclu à une absence d'effet (Truhaut et Chouroulinkov 1989).

La ligne de preuve de confiance finale à 1 a mis en évidence deux mésothéliomes péritonéaux chez le rat exposé par gavage intragastrique à des fibres de chrysotile (Kogan, Vanchugova et Frasch 1987). La présence de ces tumeurs alerte sur un effet potentiel de l'amiante sur le péritoine par ingestion, étant donné que ces tumeurs sont très spécifiques de l'amiante, tant chez l'animal que chez l'Homme. Cependant, le groupe de travail considère que cette méthode particulière d'exposition (implantation de capsule après geste chirurgical) offre la possibilité de réactions inflammatoires pouvant favoriser le développement tumoral et peut conduire à une biopersistence des fibres plus longue que *via* des expositions d'ingestion classique. En effet, comme le notent les auteurs, ces mésothéliomes sont observés au voisinage du clip (*in the vicinity of the clip separating the small stomach from the main part of the stomach*).

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion ou le gavage intra-gastrique d'amiante et le développement de tumeurs du péritoine chez l'animal.**

#### 7.1.4.9.3 Évaluation globale

**L'ensemble de ces éléments amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs du péritoine chez l'animal. Ce niveau de preuve reflète l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

#### 7.1.4.10 Ovaires

##### 7.1.4.10.1 Études analysées

**Dix** publications ont étudié l'effet d'une administration d'amiante par voie orale sur le développement de tumeurs de l'ovaire (Tableau 47). L'analyse de ces publications a conduit à l'établissement de **six** lignes de preuve. Ces lignes de preuve sont différenciées en fonction du type d'exposition (ingestion et ingestion après exposition *in utero* et post-natale) en fonction du type d'amiante (chrysotile, amphiboles, mélange chrysotile-amphibole). La durée d'exposition est sub-chronique ou chronique pour les différentes lignes de preuve.

Tableau 47 : Synthèse des lignes de preuve – Tumeurs de l'ovaire

Conf. Init.	Voie	Espèce	Amiante	Exposition	Corpus	Conf. Fin.	Effet	Niveau de preuve
3	Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	Hilding 1981	1	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat, hamster	Amphiboles	Chronique	NTP 1983, NTP 1988, NTP 1990a, NTP 1990c	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat, hamster	Chrysotile	Chronique	NTP 1985, NTP 1990b	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire
3	Ingestion	Rat	Chrysotile	Sub-chronique, chronique	Gibel 1976, Wagner 1975	3	Absence d'effet	Inadéquat
3	Ingestion	Rat, hamster	Amphiboles	Chronique	Hilding 1981, Smith 1980	3	Absence d'effet	Inadéquat
4	<i>In utero</i> / Ingestion	Rat	Mélange chrysotile-amphibole	Chronique	NTP 1990a	4	Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire

Conf. Init. : confiance initiale dans le corpus. Conf. Fin. : confiance finale dans le corpus.

#### 7.1.4.10.2 Lignes de preuve de confiance finale 4

Trois lignes de preuve recensent six études d'exposition chronique à l'amiante depuis le stade *in utero* chez le rongeur (rat, hamster) (NTP 1983, 1985, 1988, 1990a, 1990b, 1990c).

L'ensemble de ces études ne montre pas de différences statistiquement significatives du nombre de tumeurs chez les animaux exposés à une dose d'amiante par rapport aux animaux témoins. Pour le groupe crocidolite, 2% des animaux avaient des lésions néoplasiques (tumeurs des cellules granuleuses) contre 1% pour le groupe témoin (NTP 1988) et 1% pour le groupe exposé à la trémolite contre 3% pour le groupe témoin. Pour les animaux exposés à un mélange chrysotile/amphibole, 2% avaient développé des lésions néoplasiques dans le groupe expérimental par rapport à 1% pour le groupe témoin. Malgré un nombre important d'animaux (250 par groupe), la puissance statistique peut être insuffisante pour la mise en évidence d'une différence statistiquement significative.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à l'absence d'effet de l'ingestion d'amiante sur le développement de tumeurs des ovaires. Les conditions expérimentales ont été considérées adéquates. Cependant, ces lignes de preuve ont porté sur l'effet d'une seule dose de fibres, ce qui constitue une limite.**

#### 7.1.4.10.3 Lignes de preuve de confiance finale 3 et 1

Trois lignes de preuve recensent **quatre** études d'exposition sub-chronique ou chronique par ingestion (Gibel, Lohs et Horn 1976; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975) chez le rongeur (hamster ou rat).

Sur ces quatre études, aucune ne met en évidence de tumeurs malignes au niveau de l'ovaire chez les animaux exposés à l'amiante (Gibel, Lohs et Horn 1976; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980; Wagner *et al.* 1975). Seuls Smith *et al.* (1980) observent, chez le hamster, une tumeur bénigne dans un groupe exposé à 0,5 mg/L d'amosite et une tumeur dans le groupe exposé aux amphiboles de taconite (eau filtrée provenant du lac supérieur). Les auteurs indiquent que

ces tumeurs sont rapportées dans d'autres groupes témoins chez le hamster et sont des tumeurs spontanées dans la colonie de hamsters qui ont fait l'objet de l'étude.

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure, pour ces lignes de preuve, à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs de l'ovaire chez l'animal.**

#### 7.1.4.10.4 *Évaluation globale*

**Ce résumé des éléments détaillés dans l'Annexe 12 amène à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs de l'ovaire chez l'animal. Ce niveau de preuve reflète l'absence d'effet détecté sur la santé dans les corpus analysés, dans un contexte d'importantes limites méthodologiques.**

#### 7.1.4.11 Synthèse

Le Tableau 48 présente une synthèse des conclusions de l'évaluation du poids des preuves sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs digestives et de l'ovaire. Pour l'ensemble des sites, les données analysées par le groupe de travail amènent à conclure à un niveau de preuve « inadéquat » pour se prononcer sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs sur les sites étudiés chez l'animal. Néanmoins, des signaux sont observés dans certaines études pour le côlon.

**Tableau 48 : Synthèse de l'évaluation des niveaux de preuve sur l'association entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs digestives et de tumeurs de l'ovaire (question clé 3)**

Site	Nombre d'études dans le corpus	Effet	Niveau de preuve (n=nombre de lignes de preuve)	Évaluation globale
Œsophage	N=15	Absence d'effet	Inadéquat (n=5)	Inadéquat
		Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire (n=3)	
Estomac	N=15	Absence d'effet	Inadéquat (n=4)	Inadéquat
		Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire (n=3)	
Intestin grêle	N=15	Absence d'effet	Inadéquat (n=5)	Inadéquat
		Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire (n=3)	
Côlon et côlon-rectum	N=17	Absence d'effet	Inadéquat (n=5)	Inadéquat avec signal
		Absence d'effet*	Pas d'effet sanitaire* (n=4)	
		Effet**	Fort**(n=1)	
		Effet**	Modéré**(n=1)	
Rectum	N=14	Absence d'effet	Inadéquat (n=5)	Inadéquat
		Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire (n=3)	
Foie	N=16	Absence d'effet	Inadéquat (n=5)	Inadéquat
		Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire (n=3)	
Voies biliaires	N=14	Absence d'effet	Inadéquat (n=3)	Inadéquat
		Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire (n=2)	
Pancréas	N=15	Absence d'effet	Inadéquat (n=6)	Inadéquat
		Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire (n=2)	
Péritoine / cavité péritonéale	N=14	Absence d'effet	Inadéquat (n=4)	Inadéquat
		Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire (n=4)	
Ovaire	N=10	Absence d'effet	Inadéquat (n=3)	Inadéquat
		Absence d'effet	Pas d'effet sanitaire (n=3)	

\*La signification statistique d'une des études de ce corpus varie selon le groupe témoin utilisé. \*\*Étude à court terme (dose unique, période de suivi d'un mois) rapportant des foyers de cryptes aberrantes, et non un nombre de tumeurs.

## 7.2 Revue systématique des études expérimentales sur l'ingestion d'amiante et les effets non digestifs

Les résultats des études expérimentales par ingestion d'amiante, ayant examiné d'autres effets que les tumeurs digestives et de l'ovaire, sont discutés de façon narrative dans les paragraphes suivants.

### 7.2.1 Études portant sur les tumeurs non digestives

Seize publications examinant les effets cancérigènes hors sites digestifs et ovaire ont été identifiées dans la littérature. Ces seize publications font partie du corpus portant sur les cancers digestifs évalué précédemment (cf. paragraphe 7.1).



Les six études long terme présentées dans les rapports NTP chez le rongeur exposé par ingestion au chrysotile, à la crocidolite ou à l'amosite ont donné lieu à des examens histologiques complets (NTP 1983, 1985, 1988, 1990a, 1990b, 1990c). Le Tableau 49 présente les résultats positifs observés dans les études de 1985, 1988, 1990a et 1990b. Aucune augmentation statistiquement significative du nombre de tumeurs n'est rapportée dans les études de 1983 et 1990c ayant été conduites respectivement chez le hamster (amosite) et le rat (trémolite). Dans l'étude de 1985, le nombre de tumeurs observées chez le rat exposé au chrysotile a été comparé à celui observé chez les témoins de l'étude. Quand un effet cancérigène était observé, comme dans le cas des tumeurs du côlon (cf. chapitre 7.1.4.4), les résultats ont été comparés à un deuxième groupe regroupant les rats témoins des autres études NTP relatives aux effets de l'amiante par ingestion. Dans l'étude de 1990b, le nombre de tumeurs observées chez le hamster exposé au chrysotile a été comparé aux témoins de l'étude et à un deuxième groupe regroupant les témoins de l'étude et ceux de l'étude NTP de 1983 (hamster/amosite).

L'augmentation statistiquement significative du nombre de kératochantomes cutanés et de néoplasmes des glandes clitoridiennes observée respectivement chez les rats mâles et femelles exposés au chrysotile de longueur intermédiaire, comparativement aux témoins de l'étude, est minimisée par le NTP du fait que lorsque les résultats sont comparés aux témoins regroupés issus de l'ensemble des études NTP conduites chez le rat exposé à l'amiante par ingestion, cette différence n'est plus significative (NTP 1985).

Pour les kératochantomes, le NTP indique également qu'aucune tumeur cutanée n'a été observée dans les autres études NTP sur l'amiante, y compris les études par inhalation, dans lesquelles des expositions « secondaires » par voie cutanée sont plus probables que dans les études par ingestion. Le groupe de travail note que les augmentations de tumeurs cutanées sont statistiquement significatives quand comparées aux témoins de l'étude. Cependant, il est probable que l'atteinte du système cutané ne soit pas liée au passage systémique de l'amiante ingéré. Globalement, les autres études NTP par ingestion d'amiante ne rapportent pas d'augmentation de tumeurs cutanées et de tumeurs des glandes clitoridiennes. Ces données acquises dans ces seules études ne conduisent pas le groupe de travail à relever un effet de l'amiante sur ces deux organes.

Deux études NTP rapportent une augmentation statistiquement significative d'adénomes et/ou de carcinomes des cellules C de la thyroïde chez les rats femelles exposées à la crocidolite (NTP 1988) et chez les rats mâles exposés à l'amosite (NTP 1990a), comparativement aux témoins de l'étude. Il n'y a pas eu de comparaison statistique avec les témoins groupés des autres études NTP. Les arguments du NTP pour minimiser la portée de ces résultats sont les suivants :

- Dans l'étude de 1988, le NTP estime que l'augmentation statistiquement significative des tumeurs pourrait s'expliquer du fait que l'incidence de ce type de tumeur dans le groupe témoin est plus faible que celle habituellement observée chez les témoins des autres études NTP. Le groupe de travail considère ces arguments discutables étant donné que les taux de significativité lors de la comparaison avec les témoins de l'étude étaient compris entre 0,002 et 0,008 selon le test effectué (table de survie, test d'incidence et test de fisher, et qu'aucune statistique pour les témoins regroupés n'était fournie par le NTP.
- Dans l'étude de 1990a, l'augmentation du nombre de tumeurs n'était plus statistiquement significative lorsque le nombre d'adénomes et de carcinomes étaient additionnés, et aucune différence significative n'a été observée dans le groupe ayant reçu de l'amosite par gavage pendant la période pré-sevrage (NTP 1990a).

Tableau 49 : Synthèse des résultats des études NTP par ingestion sur les tumeurs non digestives

Étude	Espèce	Type d'amiante	Effet étudié	Groupe témoin exploité pour la comparaison	Résultats
NTP 1985	Rats (mâles)	Chrysotile de longueur intermédiaire	Kérato-achantomes cutanés	Témoins de l'étude	Augmentation statistiquement significative p=0,039 (a) ; p=0,027 (b) ; p=0,017 (c) (Incidence témoins 1,1%)
				Témoins regroupés (mâles)†	Pas de différence statistiquement significative (p non renseigné) (Incidence témoins 4,3%)
	Rats (femelles)	Chrysotile de longueur intermédiaire	Néoplasmes des glandes clitoridiennes	Témoins de l'étude	Augmentation statistiquement significative IR : p=0,036 (a) ; p=0,031 (b) IR/PW : p=0,214 (a) ; p=0,247 (b) (Incidence témoin 0%)
				Témoins regroupés (femelles)†	Pas de différence statistiquement significative (p non renseigné) (Incidence témoins 4,2±1,7%)
NTP 1988	Rats (femelles)	Crocidolite	Adénomes et carcinomes des cellules C de la thyroïde	Témoins de l'étude	Augmentation statistiquement significative p=0,008 (a) ; p=0,003 (b) ; p=0,002 (c) (Incidence témoins 14% ; exposés 27%)
NTP 1990a	Rats (mâles et femelles)	Amosite	Carcinomes des cellules C de la thyroïde	Témoins de l'étude	Augmentation statistiquement significative p<0,05 PW : NS
	Rats mâles	Amosite	Leucémies	Témoins de l'étude	Augmentation statistiquement significative IR : p=0,35 (a) ; p=0,030 (b) ; p=0,038 (c) IR/PW : p=0,004 (a) ; p=0,003 (b) ; p=0,010 (c)
NTP 1990b	Hamsters (mâles et femelles)	Chrysotile de longueur intermédiaire (mâles et femelles) ; chrysotile court (mâles)	Adénomes des glandes surrénales	Témoins de l'étude	Pas de différence statistiquement significative (p non renseigné)
				Témoins de l'étude + témoins de NTP 1983	Augmentation statistiquement significative p<0,05 SR mâles (adénomes et carcinomes) et femelles p<0,05 IR femelles

† Témoins regroupés : rats femelles des études NTP chrysotile-trémolite-crocidolite-amosite par ingestion. IR : Intermediate Range (chrysotile de longueur intermédiaire) ; PW : Pre Weaning. (a) Selon les statistiques de la table de survie, (b) selon les statistiques de l'incidence, (c) test de Fisher

Globalement, le groupe de travail note que les effets au niveau des cellules C de la thyroïde n'ont été observés qu'avec le crocidolite et l'amosite. Ces données acquises dans ces seules études ne conduisent pas le groupe de travail à relever un effet de l'amiante sur la thyroïde.

Concernant les leucémies, l'augmentation statistiquement significative rapportée dans l'étude NTP sur l'amosite est également discutée par le NTP du fait que cet effet n'est pas significatif après l'analyse des tables de survie (méthode statistique dans laquelle la variable de l'analyse est le temps jusqu'à la mort due à la tumeur, ce qui permet d'étudier le rôle de la tumeur dans la mortalité) (NTP 1990a). Le NTP rappelle également qu'aucune lésion n'a été observée dans les organes considérés comme des cibles privilégiées dans le cas d'une ingestion, c'est-à-dire le TGI et le mésothélium. Il n'y a pas eu de comparaison statistique avec les témoins regroupés des autres études NTP.

Le groupe de travail considère que les arguments de NTP sont discutables. Globalement, le groupe de travail note que ces effets n'ont été observés qu'avec l'amosite. Ces données acquises dans ces seules études ne conduisent pas le groupe de travail à relever un effet de l'amiante.

Enfin, un nombre significativement plus élevé d'adénomes des glandes surrénales est observé chez les hamsters (mâles et femelles) exposés au chrysotile court et chez les femelles exposées au chrysotile de longueur intermédiaire, comparativement au groupe témoin regroupant les hamsters de deux études NTP (NTP 1983, 1990b). Cette différence n'est pas significative quand ce nombre est comparé à celui des témoins spécifiques du groupe. Le NTP minimise l'importance biologique de ce type de tumeurs en l'absence de tumeurs observées dans l'organe cible de cette étude, le TGI.

Le groupe de travail considère que les arguments du NTP sont discutables. Globalement, le groupe de travail note que ces effets n'ont été observés qu'avec l'amosite. Ces données acquises dans ces seules études ne conduisent pas le groupe de travail à relever un effet de l'amiante sur les glandes surrénales.

En dehors des études NTP, une étude visant à étudier la co-cancérogénicité de l'amosite et de l'azoxyméthane par instillation intra-gastrique a montré un nombre plus élevé de tumeurs des testicules, des glandes préputiales, du système hématopoïétique, de l'hypophyse, de la thyroïde et des surrénales chez les rats exposés à l'amosite seul, comparativement aux rats exposés à l'azoxyméthane seul ou à l'azoxyméthane associé à l'amosite (Ward *et al.* 1980). Cependant, il n'y a aucune analyse statistique effectuée. De plus, il n'y a pas de groupe témoin exposé au véhicule seul. Les auteurs estiment que le nombre de ces tumeurs, fréquentes chez les rats âgés de la souche étudiée (F344), peut s'expliquer du fait du taux de survie à 95 semaines beaucoup plus élevé dans le groupe exposé à l'amosite seule.

Les onze autres études identifiées n'ont pas rapporté de différence significative du nombre de tumeurs bénignes et malignes dans différents organes, chez les animaux exposés à l'amiante par ingestion (Bolton, Davis et Lamb 1982; Cunningham *et al.* 1977; Gibel, Lohs et Horn 1976; Gross *et al.* 1974; Hasanoglu *et al.* 2008; Hilding *et al.* 1981; Smith *et al.* 1980; Truhaut et Chouroulinkov 1989; Wagner *et al.* 1975; Ward *et al.* 1980) ou après implantation chirurgicale d'une capsule intra-gastrique (Kogan, Vanchugova et Frasch 1987), comparativement aux témoins.

**En conclusion, la majorité des études ne rapporte pas d'effets de l'ingestion d'amiante sur le développement de tumeurs non digestives. Des kératochantomes cutanés, des néoplasmes des glandes clitoridiennes, des adénomes et carcinomes des cellules C de la thyroïde, des leucémies et des adénomes des glandes surrénales sont observés dans des études NTP. La signification statistique de ces résultats varie selon le groupe témoin utilisé (témoins propres à l'étude concernée, témoins regroupés des études NTP). Le groupe de travail note que chacun de ces types de tumeurs ne sont observés que dans une (kératochantomes cutanés, néoplasmes des glandes clitoridiennes,**

**leucémies et adénomes des glandes surrénales) ou deux (carcinomes des cellules C de la thyroïde) études NTP. Ces données acquises dans ces seules études ne conduisent pas le groupe de travail à relever un effet de l'amiante sur ces organes.**

## 7.2.2 Études portant sur les effets non cancérogènes

La majorité des études identifiées concluent que, dans les conditions de l'étude, l'ingestion d'amiante n'engendre pas d'effet délétère chez le rongeur (Gross *et al.* 1974; Truhaut et Chouroulinkov 1989).

Des lésions non néoplasiques chez les animaux exposés sont observées dans certaines études, sans différence significative par rapport aux témoins (Cunningham *et al.* 1977; NTP 1983, 1985, 1990a, 1990b, 1990c; Smith *et al.* 1980).

### 7.2.2.1 Effets digestifs

Des lésions du parenchyme hépatique, telles que des stéatoses, des fibroses et parfois des cirrhoses ont été rapportées chez le rat exposé au chrysotile *via* l'alimentation dans l'étude de Gibel, Lohs et Horn (1976). Dans le groupe témoin, quelques stéatoses ont été observées.

Différents paramètres biochimiques tels que l'acidité gastrique, la production de mucines, l'activité gastrique, le volume gastrique ou le liquide gastrique ont été étudiés 6h après exposition de cochons d'inde par gavage à une dose unique de 500 mg de fibres de chrysotile, de trémolite, d'anthophyllite ou d'amosite dilués dans 10 mL d'eau (Zaidi *et al.* 1976). Les auteurs ont également étudié *in vitro* la dissolution du nickel dans le liquide gastrique, ce métal contaminant naturellement ces fibres étant connu pour être cancérogène. Les auteurs n'ont pas observé de différence significative entre les valeurs moyennes des paramètres mesurés entre les groupes exposés et les groupes témoins. Des différences significatives sur les valeurs extrêmes (minimales ou maximales) ont cependant été rapportées par les auteurs : une diminution significative du volume gastrique maximal chez les animaux exposés au chrysotile, une augmentation significative de l'acidité libre maximale chez les animaux exposés à l'anthophyllite, une diminution significative de l'acidité libre minimale chez les animaux exposés à l'amosite, et une diminution significative de l'activité peptique minimale chez les animaux exposés à l'amosite.

Jacobs *et al.* (1978a) ont réalisé une étude histologique du TGI en microscopie optique et microscopie électronique à transmission chez le rat exposé *via* l'alimentation à 0,5 ou 50 mg/jour de chrysotile pendant 1 semaine ou 14 mois. Les analyses en microscopie optique n'ont pas montré de lésions de l'œsophage, de l'estomac et du caecum chez les animaux exposés. Une accumulation de débris cellulaires, de matériels mucineux et de bactéries dans la lumière du côlon, pouvant traduire une atteinte de la fonction métabolique du côlon, a été rapportée. En microscopie électronique, l'examen du côlon et de l'iléon des rats exposés à 50 mg de chrysotile par jour pendant 14 mois a confirmé ces observations et a montré : (i) au niveau de l'iléon des changements cellulaires de l'épithélium, une perte des jonctions serrées avec augmentation des espaces intercellulaires, des boursouffures au niveau des microvillosités ; et (ii) au niveau du côlon, une vacuolisation, un espacement des cellules, une coloration forte des microvillosités.

Les auteurs ont conclu que le chrysotile pouvait induire des altérations morphologiques de certaines régions du TGI, à savoir l'iléon, le côlon et le rectum.

Chez le rat exposé pendant six semaines par instillation intra-gastrique à l'amosite (10 mg/mL), Ward *et al.* (1980) ont observé une atrophie du pancréas, une péri-artérite mésentérique et une hyperplasie squameuse du pré-estomac chez les animaux exposés. Comme discuté

précédemment, il est difficile de conclure sur les résultats de cette étude en l'absence d'un groupe témoin exposé au véhicule seul.

Saxena, Srivastava et Dogra (1982) ont observé une augmentation significative du volume des sucs gastriques, de l'acidité libre et totale et de l'activité peptique associée à une diminution de la teneur en mucines dans le liquide gastrique chez le cochon d'inde exposé par gavage à une dose unique de chrysotile (500 mg). Une dissolution significative du nickel contaminant naturellement les fibres avec une augmentation concomitante de l'activité ATPase a également été rapportée. Sur le plan histologique, des altérations des cellules de la muqueuse ont également été observées à 12 heures, mais elles avaient régressé à 24 heures.

Delahunty et Hollander (1987) ont exposé des rats au chrysotile (0,5 g/L) *via* l'eau pendant 1,5 ans. Cependant, l'étude de la perméabilité intestinale (gavage puis collecte et analyse des urines) a montré une diminution significative du passage intestinal du lactulose et du mannitol chez les animaux exposés au chrysotile comparativement aux témoins. Aucune différence significative n'était rapportée pour le rhamnose. Les auteurs concluent qu'une exposition chronique au chrysotile diminue la capacité de l'intestin à absorber certains glucides non métabolisables. Cependant aucune différence de masse corporelle entre les animaux exposés et les animaux témoins n'a été observée par les auteurs.

#### 7.2.2.2 Effets respiratoires

Des inflammations par des polynucléaires, principalement sous pleurales, ont été observées dans l'étude de Gibel, Lohs et Horn (1976) citée ci-dessus chez le rat exposé au chrysotile *via* l'alimentation.

Dans une étude chez le rat exposé par ingestion d'eau au chrysotile, Hasanoglu *et al.* (2008) ont observé, après six mois d'exposition, par une analyse histologique de la plèvre et du poumon, une augmentation significative de l'incidence de congestions, de bronchiolite et de proliférations mésothéliales chez les rats exposés aux deux doses d'amiante (groupe A : 1,5 g/L ; groupe B : 3 g/L) comparativement aux témoins. Après neuf mois, l'incidence des proliférations mésothéliales était significativement plus élevée dans le groupe B que dans le groupe A. Le nombre de corps asbestosiques dans les poumons est également plus élevé chez les animaux du groupe B que ceux du groupe A. De plus, à douze mois, l'ensemble des animaux exposés à 3 g/L de chrysotile présente des proliférations mésothéliales. Aucun signe n'a été observé chez les animaux témoins tout au long de l'étude (6, 9 et 12 mois).

#### 7.2.2.3 Effets rénaux

Chez le rat exposé pendant trois mois au chrysotile *via* la consommation d'eau, une analyse histologique de tissus rénaux a montré, chez les femelles, une infiltration périvasculaire discrète et une hyperhémie veineuse, mais sans atteinte des vaisseaux sanguins (Sindjic et Cemerikic 1977). Chez le mâle, ces auteurs ont observé des foyers lésionnels dans le cortex des tubules proximaux et distaux (épaississement de la membrane basale tubulaire, prolifération de l'épithélium tubulaire). Des gonflements de noyaux des cellules de l'épithélium tubulaire, une dégénérescence et une nécrose de l'épithélium tubulaire avec des tubules contournés plus étroits ont également été observés. Enfin, une dilatation de quelques tubules collecteurs avec infiltration d'éosinophiles et, très faiblement, de lymphocytes a été observée à différents degrés dans des zones localisées. Les auteurs n'ont pas observé d'atteinte des glomérules.

Dans une étude de deux mois, Cemerikic (1977) a estimé que le chrysotile pouvait être néphrotoxique chez le rat mâle exposé par ingestion d'eau de boisson. La présence d'érythrocytes et de cylindres hyalins dans les urines de quatre rats exposés est liée à des lésions rénales selon les auteurs. Aucune différence significative de la créatinine dans les



urines n'est observée entre les animaux traités et les témoins, ce qui indique une filtration glomérulaire normale. Les auteurs mentionnent des examens histopathologiques montrant des lésions du cortex rénal chez le rat mâle exposé mais ne les explicitent pas.

Aucun effet sur la créatinine mesurée dans les urines de rats exposés pendant 1,5 an au chrysotile *via* l'eau (0,5 g/L), traduisant une lésion du rein, n'a été observé dans l'étude de Delahunty et Hollander (1987).

#### 7.2.2.4 Effets sur la fertilité et le développement

Schneider et Maurer (1977) n'ont pas observé d'effet sur la survie des embryons et sur le poids à la naissance suite à l'administration de chrysotile aux souris gestantes du 1<sup>er</sup> au 15<sup>ème</sup> jour de gestation *via* l'eau de boisson. Au 4<sup>ème</sup> jour de la gestation, dix blastocystes ont été prélevés et mis en culture avec du chrysotile (0, 1, 10 ou 100 µg). Ces blastocystes ont ensuite été réimplantés chez des femelles pseudo-gestantes trois ou quatre jours après leur accouplement avec des mâles stériles. Les femelles étaient sacrifiées à J18 pour examen. L'exposition *in vitro* à l'amiante n'affecte pas l'implantation des embryons, mais réduit la survie post-implantation.

Aucun effet sur la fertilité et sur les organes reproductifs lié à l'ingestion d'amiante n'a été observé chez les rats et les hamsters dans les études NTP (NTP 1983).

Des diminutions du poids à la naissance des rats exposés *in utero* à la crocidolite, à l'amosite et à la trémolite ont respectivement été observées dans l'étude NTP de 1988 et deux des études de 1990 (NTP 1988, 1990a, 1990b) comparativement aux animaux témoins. Cette diminution de la prise de poids était plus marquée à huit semaines. Après huit semaines, le poids des animaux traités est resté inférieur à celui des animaux témoins jusqu'à la fin de l'étude, mais la prise de poids était parallèle entre les deux groupes. Ce poids plus faible chez les rats exposés *in utero* à l'amiante a été observé dans d'autres études NTP par ingestion. Aucune explication n'est proposée par les auteurs sachant que ce plus faible poids n'est pas lié à une diminution de la consommation de nourriture. Cette diminution du poids n'était pas considérée comme un effet toxique par les auteurs, car elle n'altérait pas la durée de vie des animaux et qu'aucune lésion liée à l'exposition à l'amiante n'a pas ailleurs été observée.

Aucun effet sur la survie de la descendance et le poids de naissance n'a été observé suite au gavage de souris par du chrysotile avant accouplement et pendant la gestation (50µg de chrysotile dans 0,2 mL d'eau stérile, deux doses avant accouplement, une dose au 7<sup>ème</sup> jour de gestation (GD7) et une dose au 12<sup>ème</sup> jour de gestation (GD12)).

#### 7.2.2.5 Autres effets

Des corps asbestosiques, accompagnés de fibroses, ont été observés après 6 à 12 mois dans la rate de rats exposés au chrysotile par ingestion d'eau dans l'étude de Hasanoglu *et al.* (2008), décrite ci-dessus

Une hypertension chez le rat femelle exposée au chrysotile par ingestion d'eau après 6 et 12 semaines a été observée dans l'étude de Cemerikic (1977), décrite ci-dessus.

**En conclusion, des études ont montré des modifications morphologiques des tissus digestifs, rénaux et respiratoires chez les animaux exposés à l'amiante par ingestion. Des effets biochimiques ont été observés au niveau de l'estomac.**



## 8 Discussion et conclusions

### 8.1 Récapitulatif des objectifs et de la méthode

La question du danger et des risques liés à l'ingestion d'amiante, notamment *via* la consommation d'eau contaminée, a fait l'objet de nombreuses publications depuis les années 80. Parmi les publications les plus récentes, la revue de la littérature de Di Ciaula avance que les risques de cancers gastro-intestinaux liés à l'ingestion d'amiante, en particulier par le biais de la consommation d'eau destinée à la consommation humaine circulant dans des canalisations en amiante-ciment, seraient sous-estimés (Di Ciaula 2017; Di Ciaula et Gennaro 2016). Cette revue de la littérature a fait l'objet d'une analyse critique de l'Anses publiée en 2017 (Anses 2017), à la suite de laquelle l'Anses recommandait notamment de réaliser une revue systématique de la littérature permettant de mieux caractériser le danger lié à l'ingestion d'amiante.

Cette revue systématique, objet de la présente expertise, visait à répondre à quatre questions clés :

- Question clé 1 (QC1) : Quel est le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion, notamment d'eau, et les cancers digestifs (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas et péritoine), de l'ovaire et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), en se basant sur des études humaines ?
- Question clé 2 (QC2) : Quel est le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires et pancréas)<sup>28</sup> et les MICI ?
- Question clé 3 (QC3) : Quel est le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion et le développement de tumeurs digestives (œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, foie, voies biliaires, pancréas et péritoine), de l'ovaire et les MICI en se basant sur des études chez l'animal ?
- Question clé 4 (QC4) : Les données cinétiques et mécanistiques du devenir des fibres dans l'organisme et de leur migration vers les organes digestifs (incluant la part inhalée ingérée secondairement, la translocation et les mécanismes de cancérogénèse) supportent-elles les liens éventuels observés dans les QC1 et QC2 ?

Les travaux ont porté spécifiquement sur les événements sanitaires digestifs potentiellement liés à la voie d'exposition par ingestion (cancer digestifs et MICI) et ceux pour lesquels il existe, dans la littérature scientifique, des preuves de cancérogénicité après inhalation (ovaire et péritoine) (CIRC 2012). La QC1 et la QC3 ont pour but de répondre directement à la question du danger lié à l'ingestion d'amiante. La QC2 peut fournir des données pertinentes quant aux effets de l'amiante ingéré secondairement lors d'une exposition par inhalation. En effet, différentes voies d'atteinte des organes digestifs sont possibles : i) le passage direct des fibres vers le tractus gastro-intestinal *via* l'ingestion d'air (« aérophagie ») contaminé et ii) la migration des fibres inhalées depuis l'appareil respiratoire vers les organes digestifs *via* la remontée mucociliaire suivie de déglutition et/ou la translocation depuis le poumon profond vers le système lymphatique et sanguin.

Pour répondre aux questions clés 1, 2 et 3, le groupe de travail a mis en place une **démarche d'évaluation du poids des preuves**, adaptée de la méthode proposée par l'OHAT (cf. chapitre 3.2). L'évaluation du poids des preuves permet de conclure sur **un niveau de preuve**

<sup>28</sup> Le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le mésothéliome péritonéal d'une part et les cancers de l'ovaire d'autre part est avéré selon les conclusions du CIRC (2012) Ces sites n'ont donc pas fait l'objet d'une nouvelle évaluation de la part du groupe de travail.

en combinant le niveau de confiance porté dans un corpus d'études avec la détection de présence (ou d'absence) d'un effet sur la santé selon ce corpus. Le niveau de preuve caractérise la plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement de santé (cf. paragraphe 3.2.6). Les niveaux de preuve faible, modéré et fort signifient qu'il y a une confiance faible, modérée et forte, respectivement, dans les preuves apportées par les corpus pour soutenir l'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire. Le niveau de preuve inadéquat signifie qu'il y a une confiance insuffisante dans le corpus pour se prononcer sur l'association ou soutenir l'absence d'association entre l'exposition et l'évènement sanitaire. Au sein du niveau de preuve inadéquat, la notion de « signal » a été introduite secondairement par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui allaient dans le sens d'un effet sur la santé, mais sans pouvoir conclure fermement. Le niveau de preuve inadéquat avec « signal » suggère ainsi la possibilité d'une association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement sanitaire.

Pour répondre à la question clé 4, les données relatives aux mécanismes d'action et à la toxicocinétique de l'amiante ont été analysées de façon narrative pour discuter des associations observées dans les trois questions clés. En effet, l'objectif de cette question n'était pas d'évaluer une relation de cause à effet nécessitant la mise en place d'une démarche d'évaluation du poids des preuves mais notamment de savoir si les mécanismes d'action de l'amiante au niveau du TGI avaient des spécificités d'action par rapport à ce qui était connu pour le tractus respiratoire.

## 8.2 Principaux résultats

**Les principaux résultats de la présente expertise, selon les questions clés, sont synthétisés dans le Tableau 50.** Il est à noter qu'aucune publication portant sur le lien entre l'exposition à l'amiante (par ingestion ou inhalation) et les MICI n'a été identifiée dans la littérature.

**Les données des études épidémiologiques publiées à ce jour ayant évalué le risque de cancer lié à l'ingestion d'eau contaminée par l'amiante sont insuffisantes pour établir un lien formel entre la consommation de cette eau et un risque accru de cancer digestif (QC1) (niveaux de preuve tous « inadéquats »).** Cependant, le groupe de travail souligne :

- **Les limites méthodologiques liées au caractère ancien et au type d'études disponibles (principalement des études écologiques) qui ne sont pas adaptées à la démonstration d'un effet sur la santé (cf. paragraphe 8.4.1) ;**
- **L'existence de « signaux » au sein des niveaux de preuve « inadéquats », suggérant la possibilité d'une association, tant dans les corpus examinant l'incidence que dans ceux examinant la mortalité, et ce, pour plusieurs organes : œsophage, estomac, côlon (colorectal) et pancréas.**

Les données des études épidémiologiques examinant les effets sanitaires observés chez les travailleurs exposés à l'amiante (QC2) viennent en appui des « signaux » mentionnés pour l'œsophage, l'estomac et le côlon (colorectal) avec des niveaux de preuve faible à modéré pour ces trois organes. Ces résultats ne préjugent pas du mécanisme conduisant l'amiante à atteindre les organes digestifs après inhalation (remontée mucociliaire suivie de déglutition ou transport des fibres par voies hématogène ou lymphatique à partir du poumon).

**Les données des études d'expérimentation animale sont insuffisantes pour établir un lien formel entre l'ingestion d'amiante et le développement de tumeurs digestives ou de l'ovaire (QC3) (niveaux de preuve tous « inadéquats »).** Cependant, le groupe de travail souligne que :

- **Les limites méthodologiques sont nombreuses dans ces études, en lien notamment avec les modes d'administration (non comparables et discutables pour certaines études), le nombre et l'absence de justification des doses testées, ou le nombre réduit d'animaux par groupes ;**
- **En outre, il existe un « signal » pour le côlon au sein du niveau de preuve « inadéquat ».**

D'autres tumeurs que digestives ont été détectées dans les études par ingestion chez l'animal (kératoacanthomes cutanés, tumeurs des glandes clitoridiennes, adénomes et carcinomes des cellules C de la thyroïde, leucémies et adénomes des glandes surrénales). La portée de ces résultats a cependant été relativisée par leurs auteurs, notamment au regard des méthodes d'analyse statistique employées. Le groupe de travail estime que ces données ne permettent pas de conclure sur le lien entre l'ingestion d'amiante et le développement de ces tumeurs.

Parmi les nombreuses études d'expérimentation chez l'animal dans lesquelles les animaux étaient exposés par inhalation à l'amiante, seules quelques-unes ont examiné des sites digestifs. Aucune d'entre elles n'a rapporté d'augmentation significative de la fréquence des tumeurs digestives chez ces animaux exposés de façon chronique.

Les études de biométrie recensées chez l'Homme et chez l'animal sont en faveur d'un passage des fibres d'amiante à travers la barrière intestinale après ingestion, et d'une migration dans différents organes, y compris digestifs, après inhalation. En revanche, il n'est pas possible de déterminer, au vu des données disponibles, si la voie d'atteinte **majoritaire** des organes digestifs après inhalation est la remontée mucociliaire suivie de déglutition **ou** la translocation depuis le poumon profond vers la circulation sanguine et lymphatique. De plus, la fraction d'amiante atteignant le tractus digestif suite à une inhalation dans certaines situations d'expositions professionnelles ne peut être estimée quantitativement de façon fiable. Il en est de même pour l'estimation de la fraction d'amiante traversant la paroi gastro-intestinale, même si celle-ci est supposée faible (comprise entre 1/1 000 et 1/100 000 selon certains auteurs). Néanmoins, des auteurs estiment que la quantité d'amiante ingérée annuellement suite à une exposition par inhalation pourrait être du même ordre de grandeur que celle ingérée annuellement *via* la consommation d'eau contaminée, selon le scénario et les paramètres retenus. Enfin, quelques études indiquent que l'amiante ingéré est capable d'entraîner une toxicité cellulaire, associée ou non à une prolifération cellulaire, au niveau de certains organes digestifs.

Tableau 50 : Niveaux de preuves obtenus (modéré, faible, inadéquat avec signal, inadéquat) suite à l'évaluation du poids des preuves et principales conclusions de la revue narrative de la littérature

Questions clés (QC)	Quel est le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion, notamment d'eau, et les cancers digestifs, de l'ovaire et les MICI, en se basant sur des études humaines ? (QC1)	Quel est le lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion et le développement de tumeurs digestives, de l'ovaire et les MICI en se basant sur des études chez l'animal ? (QC3)	Quel est le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs et les MICI ? (QC2)	Les données cinétiques et mécanistiques du devenir des fibres dans l'organisme et de leur migration vers les organes digestifs supportent-elles les liens éventuels observés dans les autres questions clés ? (QC4)
<b>Méthode</b>	Revue systématique de la littérature et évaluation du poids des preuves			Revue narrative de la littérature
<b>Résultats</b>	Niveaux de preuve <sup>B</sup> de l'effet de l'amiante par sites :			Principales conclusions :
Œsophage	Inadéquat avec signal* (n=9)	Inadéquat (n=15)	Modéré (n=23)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Données de biométrie chez l'Homme (rares) et chez l'animal en faveur d'un passage de la barrière gastro-intestinale après ingestion. Fraction supposée faible (comprise entre 1/1 000 et 1/100 000).</li> <li>Migration des fibres dans de multiples organes, y compris digestifs, après inhalation. Impossible de quantifier la fraction d'amiante ingérée secondairement après inhalation chez l'Homme.</li> <li>Impossibilité de conclure sur la voie d'atteinte majoritaire des organes digestifs suite à une exposition par inhalation : remontée muco-ciliaire et/ou translocation. Dépend de nombreux facteurs relatifs aux sites de dépôt initial des fibres dans l'appareil respiratoire et aux dimensions des fibres.</li> </ul>
Estomac	Inadéquat avec effet (n=15)	Inadéquat (n=15)	Faible (n=28)	
Intestin grêle	Inadéquat (n=5)	Inadéquat (n=15)	Inadéquat (n=3)	
Côlon	Inadéquat avec signal* (n=13)	Inadéquat avec signal* (n=17)	Modéré (n=17)	
Colorectal	Inadéquat (n=2)		Faible (n=17)	
Rectum	Inadéquat (n=14)	Inadéquat (n=14)	Inadéquat avec signal* (n=14)	
Foie	Inadéquat (n=6)	Inadéquat (n=16)	Inadéquat avec signal* (n=6)	
Voies biliaires	Inadéquat (n=6)	Inadéquat (n=14)	Inadéquat (n=3)	
Pancréas	Inadéquat avec signal* (n=14)	Inadéquat (n=15)	Inadéquat (n=11)	
Péritoine	Inadéquat (n=3)	Inadéquat (n=14)	(non étudié dans l'expertise)	
Système digestif <sup>A</sup>	Inadéquat (n=11)	(non étudié dans l'expertise)	(non étudié dans l'expertise)	
Ovaires	Inadéquat (n=4)	Inadéquat (n=10)	(non étudié dans l'expertise)	

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Aucune publication portant sur le lien entre l'exposition à l'amiante et les MICI n'a été recensée. A : incluant tractus gastro-intestinal. B : le niveau de preuve combine le niveau de confiance porté dans un corpus d'études à la présence (ou absence) d'un effet sur la santé détecté dans ce corpus (cf. Figure 11 pour la définition des niveaux de preuve et le code couleur correspondant). Le niveau de preuve caractérise la plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante et l'évènement de santé d'intérêt. \* Au sein du niveau de preuve « inadéquat », la notion de « signal » a été introduite par le groupe de travail pour traduire l'observation d'associations ponctuelles statistiquement significatives qui allaient dans le sens d'un effet sur la santé, mais sans pouvoir conclure fermement. n=nombre d'études incluses dans le corpus pour ce site.

### 8.3 Discussion des résultats

Pour le cancer de l'œsophage, de l'estomac, du colon et du pancréas, des signaux ont été observés dans les études épidémiologiques, suggérant une association possible avec l'ingestion d'eau contaminée par l'amiante, tant pour l'incidence que pour la mortalité. Pour l'œsophage, l'estomac et le côlon, ces observations sont soutenues par les études examinant l'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante. Des éléments de preuves supplémentaires sont retrouvés, mais pour le côlon uniquement, dans les études d'expérimentation animale. En revanche, les signaux observés pour le cancer du pancréas ne sont soutenus par aucune donnée issue des études d'exposition professionnelle ni des études d'expérimentation chez l'animal.

Néanmoins, plusieurs éléments incitent à la prudence dans l'interprétation de ces résultats.

Les limites intrinsèques des études épidémiologiques examinant l'ingestion d'eau contaminée par l'amiante, de type écologique pour la quasi-totalité d'entre elles, ne permettent pas de conclure sur la causalité de la relation entre ingestion d'amiante et survenue de cancers digestifs.

Les expositions concomitantes à d'autres substances que l'amiante ont été considérées par le groupe de travail tout au long du processus d'évaluation du poids des preuves chaque fois que les données rapportées dans les publications le permettaient. Toutefois, il ne peut être exclu que les niveaux de preuve observés pour l'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante soient le reflet d'expositions concomitantes à d'autres substances cancérigènes.

Dans les études d'expérimentation chez l'animal, le développement de tumeurs digestives est un événement rare rendant la mise en évidence de différences statistiquement significatives difficile lorsque les groupes (témoins et exposés) sont de taille réduite, ce qui est le cas dans la majorité des études examinées.

Les dimensions des fibres dans les études épidémiologiques et d'expérimentation animale ne sont pas systématiquement renseignées et encore moins prises en compte dans les analyses. De ce fait, aucune conclusion ne peut être émise sur le lien entre la survenue de cancers digestifs et l'ingestion de fibres d'amiante en fonction de leurs dimensions. Dans les études expérimentales renseignant ce type de données, les fibres mesurées dans les tissus après ingestion sont généralement des fibres courtes, mais les données disponibles ne permettent pas de tirer une conclusion générale sur le passage des fibres en fonction de leurs dimensions. De la même manière, le type de fibres ingéré est généralement inconnu dans les études épidémiologiques, rendant impossible la formulation de conclusions spécifiques selon le type de fibres.

Les conditions d'exposition, le temps et la fréquence de contact des fibres avec le site d'intérêt diffèrent selon qu'un individu est exposé par ingestion d'eau contaminée ou par déglutition suite à la remontée mucociliaire. Pour l'œsophage, il est probable qu'une exposition professionnelle (flux semi-permanent lent lié au mécanisme de remontée mucociliaire puis déglutition) engendre, de fait, un temps de contact des fibres avec les tissus plus long que lors de l'ingestion d'eau (flux discontinu). La plupart des études expérimentales ont porté sur l'ingestion de nourriture additionnée de fibres d'amiante, ce qui diffère de l'ingestion d'eau considérée dans les études épidémiologiques et pourrait avoir un impact sur la disponibilité et le temps de résidence des fibres dans les différents organes du tractus gastro intestinal (en particulier pour l'œsophage et l'estomac).

Au vu des données disponibles dans la littérature, il n'est pas possible de conclure formellement sur la voie d'atteinte majoritaire des organes digestifs suite à une exposition professionnelle par inhalation. Bien qu'une translocation des fibres depuis le poumon profond vers les organes digestifs *via* la circulation sanguine ou lymphatique soit possible, il est

vraisemblable qu'une large part<sup>29</sup> de l'amiante inhalé atteigne le tractus digestif par ingestion secondaire (remontée mucociliaire puis déglutition). L'extrapolation des résultats obtenus pour des expositions en environnements professionnels (inhalation) à une exposition environnementale *via* la consommation d'eau (ingestion) est donc difficile et empreinte d'incertitudes.

En supposant que l'atteinte des organes digestifs se fasse principalement par remontée mucociliaire suivie de déglutition, les données issues de la littérature et les résultats des modèles pharmacocinétiques indiquent que la quantité de fibres ingérées annuellement suite à une exposition en environnement professionnel pourrait être du même ordre de grandeur que celle ingérée annuellement *via* la consommation d'eau contaminée. La comparaison des quantités de fibres ingérées *via* l'air et *via* la consommation d'eau doit néanmoins être réalisée avec prudence car les fibres présentes dans l'air et dans l'eau ont des caractéristiques morphologiques et dimensionnelles différentes.

## 8.4 Forces et limites de la méthode

### 8.4.1 Corpus examinés

#### Études épidémiologiques

Les études épidémiologiques examinant l'ingestion d'amiante *via* l'eau présentent de nombreuses limites. Elles sont anciennes et ne répondent donc pas toujours aux standards actuels de présentation des méthodes et des résultats. Notamment, de nombreuses études ne rapportent aucune indication de la signification statistique de leurs résultats, en termes de valeur de *p* ou d'intervalle de confiance.

De plus, les études identifiées dans la littérature sont presque toutes de type écologique, ne disposant pas des données individuelles nécessaires à : i) la prise en compte, dans les analyses, des facteurs de risque individuels majeurs dans la survenue des cancers digestifs (tels que la consommation de tabac et d'alcool et les habitudes alimentaires, mais aussi l'exposition professionnelle à l'amiante ou à d'autres substances potentiellement cancérigènes) ou ii) la caractérisation précise des niveaux d'exposition (parfois limités à la simple dichotomie : supposé exposé *versus* supposé non exposé).

De la même manière, la durée et l'intensité de l'exposition sont inconnues dans ces études. La durée est supposée longue, de plusieurs années, mais ne peut être déterminée de manière précise en l'absence d'information sur les déplacements ou migrations des individus composant la population d'intérêt. Certaines études ont rapporté des mesures de concentrations en fibres d'amiante dans l'eau de consommation mais une estimation de l'intensité d'exposition reste impossible. Ces limites excluent la possibilité d'étudier la relation dose-réponse (ou exposition-risque) associant l'ingestion d'amiante *via* la consommation d'eau contaminée et la survenue des cancers digestifs.

Enfin, l'identification des cas de décès par cancer dans les études épidémiologiques peut être difficile et source d'erreur, notamment lorsqu'elle exploite les certificats de décès. Une mauvaise codification des causes de décès sur ces certificats peut en effet entraîner un biais de classification des cas, tant dans les populations exposées que non exposées (biais non différentiel), pouvant tendre à affaiblir l'association statistique observée. Aussi, les définitions des sites de cancers peuvent également être différentes selon les auteurs – on peut citer le cas de la jonction recto-sigmoïdienne, qui peut être assimilée au côlon ou au rectum selon les

---

<sup>29</sup> Dans la littérature, les estimations des fractions d'amiante dégluties après remontée mucociliaire varient de 16% à 100% de la quantité initialement inhalée (Tableau 26). Ces dernières dépendent grandement de la dimension des fibres inhalées.



études. Il convient de noter que l'utilisation de registres de cancers nationaux ou régionaux constitue la méthode de référence pour l'identification des cas dans les études épidémiologiques examinant l'incidence, grâce à l'inclusion d'une confirmation histologique du type de cancer.

Les études épidémiologiques examinant l'exposition professionnelle à l'amiante présentent certaines limites similaires à celles évoquées ci-dessus, telles que l'absence de prise en compte des facteurs de risques majeurs des cancers digestifs et la mauvaise classification des cas.

La présence de co-expositions potentielles à d'autres substances que l'amiante est la limitation majeure rencontrée dans ces études. Si la co-exposition n'est pas prise en compte dans l'analyse, les résultats observés peuvent en effet refléter la conséquence sanitaire de ces autres substances, et non de l'amiante. Les co-expositions potentielles dépendent du secteur d'activité et incluent certaines substances reconnues cancérigènes, comme la silice et les hydrocarbures aromatiques polycycliques, mais également le ciment, les poussières et des gaz radioactifs. Pour limiter l'impact que les co-expositions pourraient avoir sur les conclusions et leur interprétation, le groupe de travail a rigoureusement sélectionné les études incluses dans le corpus, pour n'y inclure que celles présentant une probabilité moindre d'expositions à d'autres substances reconnues cancérigènes (cf. paragraphes 3.2.2.4.2 et 3.2.5.1). De plus, l'absence de prise en compte des co-expositions au sein des analyses a fait l'objet d'une attention particulière dans l'évaluation des lignes de preuves, diminuant la confiance portée dans certains résultats, en raison du risque de biais fort ou probablement fort qui lui est associé.

La présence d'un potentiel biais de publication dans les corpus épidémiologiques n'a pas été examinée de manière approfondie. Le groupe de travail a jugé que le risque de biais de publication pouvait être considéré peu probable car la majorité des études épidémiologiques examine souvent plusieurs sites de cancer digestifs, sans *a priori*. Il faut cependant souligner que certains sites sont peu examinés dans la littérature ou que les résultats associés sont peu présentés dans les publications (l'intestin grêle, le pancréas et les voies biliaires). Bien que cela puisse s'expliquer (par un nombre insuffisant de cas ou une difficulté diagnostique), ces raisons ne sont pas toujours explicitées.

#### Études expérimentales chez l'animal examinant l'ingestion d'amiante

Les études expérimentales portant sur l'ingestion d'amiante chez l'animal sont des études anciennes. La principale limite de ces études est liée à la taille réduite des groupes et au fait que le développement de tumeurs est un événement rare dans les modèles animaux considérés (rongeurs), ce qui rend difficile la mise en évidence de différences statistiquement significatives. Dans la plupart des études, une seule dose d'amiante a été administrée ce qui rend impossible l'étude d'une relation dose-réponse. Dans une étude, l'absence de groupe témoin valide ne permet pas d'interpréter les résultats de façon statistique. Par ailleurs, dans les études du NTP considérées comme les plus informatives, sur la base du nombre d'animaux exposés, le groupe témoin utilisé (témoins de l'expérimentation ou témoins de plusieurs expérimentations regroupés) a également un impact sur la signification statistique de certains résultats. Même si l'utilisation de témoins regroupés n'est pas remise en question, le groupe de travail considère que les conclusions du NTP pour certains sites sont contestables, dans la mesure où la prise en compte d'un deuxième groupe témoin amène le NTP à conclure différemment (cf. paragraphe 7.1.3). Les différents modes d'administration de l'amiante compliquent également la comparaison des résultats : le vecteur utilisé pour l'administration de l'amiante (eau ou nourriture) peut avoir un impact sur la disponibilité et le temps de résidence des fibres dans les différents organes. Enfin, malgré les précautions prises par certains auteurs, il n'est pas exclu que les animaux aient pu inhaler une partie des fibres contenues dans la nourriture administrée. Cependant, il est peu probable que ce phénomène

ait un impact important sur la quantité de fibres ingérée par les animaux. Ce phénomène est moins probable dans les études par gavage.

#### Études de biométrie

Les études de biométrie chez l'Homme exposé à l'amiante par ingestion d'eau contaminée sont rares et anciennes. Même si des efforts ont été faits pour s'assurer que les populations étudiées n'étaient pas exposées *via* l'air, il ne peut pas être totalement exclu que cela ait pu être le cas. En ce qui concerne les études de biométrie chez l'Homme par inhalation, la plupart montrent une dissémination des fibres d'amiante dans de nombreux organes, dont des organes digestifs. Cependant, l'absence de groupe témoin dans la plupart de ces études constitue une limite à l'interprétation des données.

Concernant les études de biométrie chez l'animal, plusieurs paramètres sont limitants en raison de leur diversité et de la variabilité des approches : le type d'exposition (type de fibres, nature de la nourriture ou des liquides ingérés, temps écoulé après la dernière exposition, charge de fibres initiale), les facteurs biologiques (variabilité de la perméabilité intestinale de l'espèce considérée), ou encore la méthodologie générale employée (représentativité des échantillons d'organes prélevés, préparation de l'échantillon, sensibilité de la méthode analytique utilisée, contamination des blancs de laboratoire). Ce dernier point est également valable pour les études de biométrie humaines.

#### Études de toxicocinétique

Concernant les données de toxicocinétique, les études analysées sont anciennes. Les estimations de la quantité de fibres ingérées après inhalation reposent sur des hypothèses parfois discutables sur les données d'entrée (quantité de fibres dans l'air notamment). La modélisation par le modèle de la CIPR donne des résultats dans la gamme de ceux fournis dans la littérature mais ils sont empreints d'incertitudes, notamment car ce modèle n'a pas initialement été développé pour l'amiante. La comparaison des résultats à des estimations de quantité de fibres ingérées annuellement *via* l'eau doit être faite avec une très grande prudence car les fibres comptabilisées pour les calculs de doses d'exposition *via* l'air et *via* l'eau ont des caractéristiques dimensionnelles différentes. En effet, les résultats de différentes campagnes de mesures de fibres d'amiante dans l'eau synthétisés dans l'AST de 2017 montrent que les fibres, lorsque leurs dimensions sont renseignées, sont principalement des fibres courtes ( $L < 5 \mu\text{m}$ ). Or, dans l'air, la longueur des fibres mesurées pour le contrôle des expositions professionnelles est supérieure à  $5 \mu\text{m}$  (OMS 2020).

### **8.4.2 Évaluation du poids des preuves**

L'approche d'évaluation du poids des preuves adoptée par le groupe de travail permet d'inclure l'ensemble des études d'intérêt sans *a priori*, quel que soit leur type, protocole et méthode, grâce à un cadre méthodologique standard intégrant des critères argumentés prédéfinis par le NTP OHAT (2019). Ce cadre offre directivité et transparence tout au long du processus et permet l'harmonisation des critères d'évaluation de la qualité des études et du poids des preuves entre les différents relecteurs et pour les différents corpus. En effet, le poids des preuves contenues dans les études épidémiologiques et les études d'expérimentation animale a été évalué de la même manière, permettant d'obtenir des conclusions parallèles et plus facilement comparables. De plus, les limites identifiées dans ces études ont été considérées de manière globale dans le processus d'évaluation du poids des preuves, avec la cotation des risques de biais et l'intégration des lignes de preuves. Enfin, les adaptations apportées au cadre proposé par le NTP OHAT correspondent à des besoins spécifiques exprimés par le groupe de travail pour répondre à l'objectif de l'expertise. Ces adaptations et les hypothèses ou choix associés ont été explicités tout au long du processus, répondant ainsi aux critères de

transparence et de reproductibilité de l'évaluation du poids des preuves et illustrant l'adaptabilité d'une telle méthode.

Certaines limites intrinsèques des études examinées (évoquées ci-dessus) peuvent réduire l'applicabilité de la démarche d'évaluation du poids des preuves aux corpus correspondants. En particulier, la présentation des méthodes et des résultats dans les études anciennes (tant épidémiologiques que d'expérimentations animales) ne correspond pas toujours aux standards actuels et manque de précision, ce qui limite ou empêche la prise en compte de certains critères d'évaluation du poids des preuves tels que proposés par le NTP OHAT, notamment lors de la cotation des risques de biais et l'intégration des lignes de preuves.

Le groupe de travail n'a pas utilisé de méthode d'analyse quantitative, telle que la méta-analyse, pour répondre aux questions clés définies. En effet, les études examinées au sein des corpus présentaient des protocoles très hétérogènes et difficilement combinables. De plus, les limites intrinsèques parfois nombreuses (évoquées ci-dessus) rendaient l'exercice de quantification difficile. L'approche adoptée par le groupe de travail permet d'inclure de manière qualitative tous ces différents protocoles au sein d'un même corpus (*via* la définition du niveau de confiance initial et la cotation des risques de biais).

Dans sa démarche, le NTP OHAT intègre les données issues des études mécanistiques, dont les études cinétiques, à l'étape finale de la formulation des conclusions et de l'identification du danger, ce qui est fait dans la présente expertise. La question du devenir des fibres dans l'organisme dans les études mécanistiques et de toxicocinétique n'a pas fait l'objet d'une évaluation du poids des preuves. Cela est en accord avec les recommandations du NTP OHAT, mentionnant que le cadre méthodologique développé n'est pas adapté à l'évaluation des preuves mécanistiques (dont les données cinétiques).

### 8.4.3 Interprétation des niveaux de preuve

Les niveaux de preuve obtenus par le groupe de travail s'inscrivent dans l'étape d'identification du danger, étape initiale de la démarche globale d'évaluation des risques (National Research Council 2009).

Le niveau de preuve caractérise la plausibilité de l'association entre l'exposition à l'amiante (par inhalation ou ingestion) et un évènement sanitaire d'intérêt (cancer ou tumeur). Il permet d'établir si l'hypothèse d'un lien de causalité est plus ou moins plausible sur la base des preuves contenues dans le corpus d'études examiné. Certains critères de causalité, initialement introduits par Bradford Hill, ont notamment été intégrés tout au long de la démarche d'évaluation du poids des preuves : amplitude de l'effet, cohérence des observations entre différents modèles ou populations, temporalité de l'association, existence d'une relation dose-réponse, plausibilité biologique et existence de preuves expérimentales. L'utilisation d'une démarche similaire pour les études humaines et d'expérimentation animale permet de faciliter la mise en perspectives des résultats obtenus.

Les niveaux de preuve ne traduisent pas la force de l'association entre l'exposition à l'amiante et les effets sanitaires d'intérêt (cancers ou tumeurs), ni la toxicité relative des voies d'expositions (ingestion ou inhalation) considérées dans les différentes questions clés. Ils ne traduisent pas non plus la probabilité de survenue d'un évènement sanitaire dans la population, ni l'amplitude du risque.

## 8.5 Apport de la présente expertise

À la connaissance des membres du groupe de travail, la présente expertise est la seule qui considère de façon aussi approfondie et transversale la question du danger lié à l'ingestion

d'amiante, en s'appuyant sur une revue systématique de la littérature avec évaluation du poids des preuves des études relatives à l'ingestion d'amiante chez l'Homme et chez l'animal, et des études en environnement professionnel chez l'Homme. Les données mécanistiques et toxicocinétiques, permettant de discuter des résultats issus de ces différents corpus de preuves, ont également été considérées.

Les précédentes revues de la littérature traitant de la question du danger ou du risque lié à l'ingestion d'amiante n'ont pas conclu sur le lien entre l'ingestion d'amiante *via* la consommation d'eau et les cancers digestifs (cf. chapitre 2). Ces revues de la littérature sont, pour la plupart, anciennes et aucune n'a déployé de méthode de revue systématique de la littérature avec analyse du poids des preuves.

L'analyse réalisée dans la présente expertise porte sur le même corpus de données examinant les effets de l'ingestion d'amiante sur la santé. Même si aucun lien ne peut être établi entre l'ingestion d'amiante *via* la consommation d'eau contaminée et les cancers étudiés, des « signaux » ont été observés au sein des niveaux de preuves « inadéquats » pour le cancer de l'œsophage, le cancer de l'estomac et le cancer du côlon dans des populations exposées par ingestion. Ces « signaux » sont appuyés par des résultats issus des données d'études épidémiologiques de populations exposées par inhalation en milieu professionnel, qui rapportent un effet significatif reproductible pour ces mêmes organes. Des « signaux » sont également observés dans les études expérimentales pour le cancer du côlon. Il existe de surcroît des arguments biométriologiques mettant en évidence une plausibilité biologique de l'association entre amiante et tumeurs du côlon, de l'œsophage et de l'estomac.

Bien qu'il ne s'agisse pas de l'objet principal de l'expertise, l'évaluation du poids des preuves de l'association entre l'exposition professionnelle et les cancers digestifs conduite dans la présente expertise apporte des éléments de preuve supplémentaires par rapport aux conclusions de l'académie nationale de médecine des États-Unis (*Institute of Medicine*, IOM) de 2006 et du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de 2012.

Pour l'œsophage, l'IOM concluait en 2006 que les données étaient inadéquates pour conclure sur le lien de causalité. Le CIRC en 2012 ne formulait pas de conclusion sur la base des études publiées jusqu'en 2008. Avec un corpus actualisé, la présente expertise conclut à un niveau de preuve modéré de l'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante sur le cancer de l'œsophage.

Pour l'estomac, l'IOM et le CIRC mentionnaient que les données étaient limitées pour conclure sur le lien de causalité. Avec une actualisation des données analysées par le CIRC, le *Finnish Institute of Occupational Health* (FIOH) concluait, en 2014, à une association raisonnablement probable. Sur la base d'un corpus nouvellement actualisé, la présente expertise conclut à un niveau de preuve faible de l'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante sur le cancer de l'estomac.

Pour le côlon et le rectum, l'IOM et le CIRC mentionnaient que les données étaient limitées pour conclure sur le lien de causalité. Avec une actualisation des données analysées par le CIRC, le FIOH concluait, en 2014, à une association raisonnablement probable pour le cancer colorectal. Sur la base d'un corpus nouvellement actualisé, les résultats de l'expertise amènent à conclure à un niveau de preuve modéré de l'effet de l'exposition professionnelle sur le cancer du côlon.

Selon les conclusions du CIRC en 2012, le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le mésothéliome péritonéal d'une part et le cancer de l'ovaire d'autre part est avéré. Ces sites n'ont donc pas fait l'objet d'une nouvelle évaluation dans la présente expertise, ce qui ne remet pas en cause les conclusions portées par le CIRC.

## 8.6 Conclusions

En conclusion, la présente expertise n'a pas permis d'établir un lien entre l'exposition à l'amiante par ingestion d'eau contaminée et les cancers digestifs et de l'ovaire. Cependant, le groupe de travail souligne l'existence de « signaux » au sein des niveaux de preuves « inadéquats », suggérant la possibilité d'une association pour l'œsophage (études humaines), l'estomac (études humaines) et le côlon (études humaines et animales).

Pour ces trois sites, des niveaux de preuve faible à modéré d'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante ont aussi été mis en évidence, pouvant soutenir les « signaux » mentionnés dans les études par ingestion. Ces résultats ne peuvent néanmoins pas être extrapolés directement à une exposition environnementale *via* la consommation d'eau contaminée puisque les données disponibles ne permettent pas de connaître la voie d'atteinte majoritaire des organes digestifs suite à une exposition par inhalation. En supposant que l'atteinte des organes digestifs se ferait principalement par remontée mucociliaire suivie de déglutition, la quantité de fibres ingérées annuellement suite à une exposition *via* l'air en environnement professionnel pourrait être du même ordre de grandeur, voire dépasser la quantité de fibres ingérées annuellement *via* la consommation d'eau contaminée.

## 9 Recommandations du groupe de travail

Le groupe de travail rappelle qu'en 2017, le CES « Eaux » de l'Anses soulignait que l'établissement d'une valeur guide dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) n'aurait de sens que si la causalité entre une exposition par ingestion d'amiante et le développement de tumeurs était certaine ou probable (Anses 2017).

À ce stade, au vu des conclusions de la présente expertise et des limites des corpus d'études examinés, l'établissement d'une valeur guide fondée sur des critères sanitaires dans les EDCH n'est pas possible. Le groupe de travail n'a pas d'argument scientifique pour fixer un nombre maximal de fibres d'amiante par litre d'EDCH à ne pas dépasser, ni pour conclure sur un risque pour la santé des fibres selon leur taille ou leur type.

Cependant, un effet sur la santé ne pouvant être écarté, le groupe de travail émet, en premier lieu, des recommandations pour la surveillance des fibres d'amiante dans l'eau et pour la surveillance de la dégradation des canalisations en amiante-ciment. Ces données sont primordiales pour une meilleure caractérisation de l'exposition potentielle des populations en vue notamment de la réalisation d'études épidémiologiques. Le groupe de travail émet également des recommandations relatives à l'amélioration des connaissances sur le danger que représente l'ingestion d'amiante.

### 9.1 Recommandations relatives à la surveillance des fibres d'amiante dans l'eau

Pour rappel, il n'existe pas actuellement en France d'obligation réglementaire de rechercher les fibres d'amiante dans les EDCH, ni de recommandation sur les critères dimensionnels à prendre en compte pour les mesures de fibres d'amiante dans l'eau. La directive européenne UE 2020/2184 du 16 décembre 2020 relative à la qualité des EDCH ne mentionne pas, par ailleurs, l'amiante dans la liste de vigilance.

**En accord avec les recommandations faites en 2017 (Anses 2017), le groupe de travail souligne la nécessité de mesurer et caractériser les fibres d'amiante dans les EDCH susceptibles d'en contenir, en l'occurrence :**

- **Les EDCH distribuées par des canalisations en amiante-ciment ;**
- **Les EDCH produites à partir d'eaux brutes susceptibles de contenir des fibres d'amiante (origine naturelle ou anthropique) et qui ne subissent pas de traitement de clarification.**

Le groupe de travail partage ainsi la recommandation de l'Organisation Mondiale de la Santé qui, dans son projet de document de mise à jour des valeurs limites dans l'eau, préconise également de réaliser des campagnes d'analyses pour mettre à jour les données disponibles de contamination des EDCH concernant les concentrations, tailles de fibres et types d'amiante dans l'eau provenant des canalisations en amiante-ciment anciennes (OMS 2020).

**La réalisation de telles mesures doit s'appuyer sur un protocole harmonisé et standardisé. La microscopie électronique à transmission analytique (META), qui est en France la méthode recommandée pour la surveillance des fibres d'amiante dans l'air, pourrait être mise en œuvre pour le mesurage des fibres d'amiante dans l'eau, en mentionnant différentes classes de longueur de fibres ( $\leq 5 \mu\text{m}$ ,  $5\text{-}10 \mu\text{m}$ ,  $> 10 \mu\text{m}$ ) dans les rapports d'analyse. De même, la détermination d'une stratégie d'échantillonnage est nécessaire afin de prendre en compte l'impact des fluctuations hydrauliques des réseaux sur les concentrations observées.**



**Le groupe de travail insiste sur la nécessité de communiquer les résultats obtenus aux administrations compétentes aux échelles régionale et nationale, afin qu'elles puissent être regroupées et exploitées à des fins d'étude ou de surveillance épidémiologiques (cf. paragraphe 9.2).**

Comme mentionné dans les précédents travaux (Anses 2017), les risques d'émission de fibres à partir de canalisations en amiante-ciment dans les eaux distribuées restent faibles lorsque les canalisations sont installées dans des sols stables et non agressifs, et transportent une eau calcifiante<sup>30</sup>. Toutefois, ces risques ne peuvent pas être écartés en cas de canalisations très détériorées (friables).

De ce fait, par analogie avec ce qui a été recommandé pour l'évaluation de la détérioration des matériaux ou produits contenant de l'amiante dans les bâtiments et le relargage de fibres dans l'air (Afsset 2009), un suivi du relargage des fibres dans les EDCH par les canalisations en amiante-ciment est aussi recommandé.

**Ainsi, le groupe de travail recommande (i) de développer des techniques d'inspection en ligne non destructives permettant de connaître l'état de vétusté des canalisations en amiante-ciment (Leroy et al. 1996; van Laarhoven et Quintiliani 2020; White, Mordak et Wheeler 1988) et (ii) de mener des études afin de déterminer la concentration d'amiante dans l'eau qui pourrait témoigner d'une dégradation des matériaux, impliquant la réhabilitation ou le remplacement des canalisations incriminées le cas échéant.**

## **9.2 Recommandations pour l'amélioration des connaissances relatives à la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante**

La caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante repose sur la disponibilité de données de qualité dans les domaines mécanistiques, cinétiques, expérimentations chez l'animal et épidémiologiques. Au vu des limites de la littérature identifiées dans la présente expertise et des incertitudes qui persistent en réponse à certaines interrogations, des efforts en matière d'acquisition de connaissances sont toujours nécessaires pour mieux comprendre le lien entre l'ingestion d'amiante et la survenue d'effets sur la santé et parvenir à caractériser le risque associé. L'amélioration des connaissances relatives à la caractérisation de ce risque sera en partie rendue possible par un effort de collecte et de mise à disposition des mesures des concentrations de fibres dans les réseaux de distribution d'eau.

**Le groupe de travail recommande d'évaluer la faisabilité de la réalisation** de nouvelles études ou de la mise à jour des études épidémiologiques existantes examinant l'ingestion d'amiante et, le cas échéant, de mener à bien ces études. Tous les types d'études épidémiologiques (écologiques, cas-témoins, cohortes ou études nichées) et d'expérimentations chez l'animal peuvent être considérées. Cependant, pour qu'elles soient pertinentes, elles devront s'assurer de réduire autant que possible les limites identifiées dans la littérature existante et de répondre aux critères de réalisation actuels.

- Ces nouvelles études épidémiologiques pourraient exploiter des bases de données contemporaines, permettant ainsi l'amélioration de la caractérisation de l'exposition (en lien par exemple avec la collecte des données de mesure résultant des recommandations précédentes) et de l'évènement de santé (en lien, par exemple, avec la couverture accrue des registres de cancers ou le croisement de plusieurs sources

---

<sup>30</sup> En France, obligation de distribuer une EDCH à l'équilibre calco-carbonique, avec un pH compris entre 6,5 et 9 et une conductivité à 25°C comprise entre 200 et 1100 µS/cm selon l'arrêté du 11 janvier 2007 (relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique).

de données pour la définition des cas) en population générale. De telles études devraient, autant que possible, prendre en compte ou considérer la présence des facteurs individuels de confusion, ne serait-ce que de manière qualitative ou indirecte. Les évènements de santé d'intérêt prioritaire seraient ceux pour lesquels un « signal », témoignant de la possibilité d'une association, a été observé dans la littérature selon l'analyse de la présente expertise : cancers de l'œsophage, de l'estomac et du côlon.

- Avant d'envisager de mener de nouvelles études expérimentales chez l'animal, le groupe de travail recommande de mutualiser les données disponibles sur d'autres types de particules ayant des caractéristiques dimensionnelles similaires à l'amiante, ce qui pourrait, par analogie, apporter des informations utiles à la caractérisation du danger lié à l'ingestion d'amiante. Si de nouvelles études d'expérimentation chez l'animal doivent être conduites, elles devront disposer d'un nombre suffisant d'animaux par groupe et permettre l'étude de relations dose-réponse, dans le respect des mesures d'éthique.

Le groupe de travail recommande aussi **d'encourager la poursuite de la recherche sur les modes de migration** des fibres d'amiante ou de particules ayant des caractéristiques dimensionnelles similaires (nanofformes ou particules minérales allongées par exemple) vers les organes digestifs, après ingestion et inhalation, par la mise en œuvre de nouvelles études répondant aux standards de réalisation actuels. De telles études alimenteraient également les connaissances pour ces autres particules.

Le groupe de travail recommande également de **réaliser de nouvelles études de biométrie chez l'Homme** pour caractériser la charge en fibres d'amiante dans les organes digestifs grâce à des prélèvements au cours d'interventions chirurgicales chez des patients ayant eu une exposition professionnelle connue – comme cela est fait pour les cancers bronchiques.

Enfin, pour l'ensemble de ces recommandations visant l'amélioration des connaissances, le groupe de travail recommande de s'appuyer sur des **réseaux pluridisciplinaires internationaux** et de considérer leur mise en œuvre à l'échelle européenne ou plus largement internationale, incluant d'autres pays concernés ou s'interrogeant sur la problématique de l'amiante dans l'eau destinée à la consommation humaine.

**Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le comité d'experts spécialisés : 4 mai 2021**

## 10 Bibliographie

- Abbas, H., J. C. Rodriguez, H. Tariq, M. Niazi, A. Alemam et S. K. Nayudu. 2019. "Malignant Peritoneal Mesothelioma Without Asbestos Exposure." *Gastroenterology res* 12 (1): 48-51. <https://doi.org/10.14740/gr1141>.
- Abbas, Z., M. Abbas, S. Abbas et L. Shazi. 2015. "Hepatitis D and hepatocellular carcinoma." *World J Hepatol* 7 (5): 777-786. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i5.777>.
- Acheson, E. D., M. J. Gardner, P. D. Winter et C. Bennett. 1984. "Cancer in a Factory Using Amosite Asbestos." *Int J Epidemiol* 13 (1): 3-10. <https://doi.org/10.1093/ije/13.1.3>.
- Afsset. 2009. *Les fibres courtes et les fibres fines d'amiante - prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante (saisine n°2005-SA-001)*. Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort, France). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2005et0001Ra.pdf>.
- Albin, M., K. Jakobsson, R. Attewell, L. Johansson et H. Welinder. 1990. "Mortality and cancer morbidity in cohorts of asbestos cement workers and referents." *Br J Ind Med* 47: 602-610. <https://doi.org/10.1136/oem.47.9.602>.
- Alpert, N., M. van Gerwen et E. Taioli. 2019. "Epidemiology of mesothelioma in the 21 st century in Europe and the United States, 40 years after restricted/banned asbestos use." *Transl Lung Cancer Res* 9 (Suppl 1): S28-S38. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.11>.
- Amacher, D. E., A. Alarif et S. S. Epstein. 1974. "Effects of ingested chrysotile on DNA synthesis in the gastrointestinal tract and liver of the rat." *Environ Health Perspect* 9: 319-24. <https://doi.org/10.1289/ehp.749319>.
- Amacher, D. E., A. Alarif et S. S. Epstein. 1975. "The dose-dependent effects of ingested chrysotile on DNA synthesis in the gastrointestinal tract, liver, and pancreas of the rat." *Environ Res* 10 (2): 208-216. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(75\)90084-5](https://doi.org/10.1016/0013-9351(75)90084-5).
- Amandus, H. E. et R. Wheeler. 1987. "The Morbidity and Mortality of Vermiculite Miners and Millers Exposed to Tremolite-Actinolite: Part II. Mortality." *Am J Ind Med* 11: 15-26. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700110103>.
- Andersen, A., E. Glattre et B. V. Johansen. 1993. "Incidence of cancer among lighthouse keepers exposed to asbestos in drinking water." *Am J Epidemiol* 138 (9): 682-687. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116905>.
- Anses. 2015. *Effets sanitaires et à l'identification des fragments de clivage d'amphiboles issus des matériaux de carrière (saisine n°2014-SA-0196)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort, France). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014sa0196Ra.pdf>.
- Anses. 2016. *Évaluation du poids des preuves à l'Anses : revue critique de la littérature et recommandations à l'étape d'identification des dangers*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUTRE2015SA0089Ra.pdf>.
- Anses. 2017. *Note d'appui scientifique et technique relative à l'analyse de deux articles : Di Ciaula (2017) « Asbestos ingestion and gastrointestinal cancer: a possible underestimated hazard » et Di Ciaula et Gennaro (2016) « Possible health risks from asbestos in drinking water » (saisine n°2017-SA-0138)*. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort, France). <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2017SA0138.pdf>.
- Anses. 2019. *Effets sanitaires des particules de l'air ambiant extérieur selon les composés, les sources et la granulométrie (saisine n°2014-SA-0156)*. Agence nationale de sécurité

- sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Maisons-Alfort, France). <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2014SA0156Ra-Sante.pdf>.
- Aparicio, T., A. Zaanan, M. Svrcek, P. Laurent-Puig, N. Carrere, S. Manfredi, C. Locher et P. Afchain. 2014. "Small bowel adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment." *Dig Liver Dis* 46 (2): 97-104. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.04.013>.
- Armstrong, B. K., N. H. De Klerk, A. W. Musk et M. S. Hobbs. 1988. "Mortality in miners and millers of crocidolite in Western Australia." *Br J Ind Med* 45: 5-13. <https://doi.org/10.1136/oem.45.1.5>.
- Arnold, M., H. E. Karim-Kos, J. W. Coebergh, G. Byrnes, A. Antilla, J. Ferlay, A. G. Renehan, D. Forman et I. Soerjomataram. 2015a. "Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory." *Eur J Cancer* 51 (9): 1164-1187. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.09.002>.
- Arnold, M., I. Soerjomataram, J. Ferlay et D. Forman. 2015b. "Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012." *Gut* 64 (3): 381-387. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308124>.
- Arslan, A. A., K. J. Helzlsouer, C. Kooperberg, X.-O. Shu, E. Steplowski, H. B. Bueno-de-Mesquita, C. S. Fuchs, M. D. Gross, E. J. Jacobs, A. Z. Lacroix, G. M. Petersen, R. Z. Stolzenberg-Solomon, W. Zheng, D. Albanes, L. Amundadottir, W. R. Bamlet, A. Barricarte, S. A. Bingham, H. Boeing, M.-C. Boutron-Ruault, J. E. Buring, S. J. Chanock, S. Clipp, J. M. Gaziano, E. L. Giovannucci, S. E. Hankinson, P. Hartge, R. N. Hoover, D. J. Hunter, A. Hutchinson, K. B. Jacobs, P. Kraft, S. M. Lynch, J. Manjer, J. E. Manson, A. McTiernan, R. R. McWilliams, J. B. Mendelsohn, D. S. Michaud, D. Palli, T. E. Rohan, N. Slimani, G. Thomas, A. Tjønneland, G. S. Tobias, D. Trichopoulos, J. Virtamo, B. M. Wolpin, K. Yu, A. Zeleniuch-Jacquotte, A. V. Patel et Pancreatic Cancer Cohort Consortium. 2010. "Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan)." *Arch Intern Med* 170 (9): 791-802. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.63>.
- Asgharian, B., T. P. Owen, E. D. Kuempel et A. M. Jarabek. 2018. "Dosimetry of inhaled elongate mineral particles in the respiratory tract: The impact of shape factor." *Toxicol Appl Pharmacol* 361: 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.05.001>.
- ATSDR. 2001. *Toxicological profile for asbestos*. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES - Public Health Service - Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp61.pdf>.
- Auerbach, O., A. S. Conston, L. Garfinkel, V. R. Parks, H. D. Kaslow et E. C. Hammond. 1980. "Presence of asbestos bodies in organs other than the lung." *Chest* 77 (2): 133-7. <https://doi.org/10.1378/chest.77.2.133>.
- Baan, R., K. Straif, Y. Grosse, B. Secretan, F. El Ghissassi, V. Bouvard, A. Altieri et V. Coglianò. 2007. "Carcinogenicity of alcoholic beverages." *The Lancet Oncology* 8 (4): 292-293. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70099-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70099-2).
- Bailey, M. R., E. Ansoborlo, R. A. Guilmette et F. Paquet. 2007. "Updating the ICRP human respiratory tract model." *Radiat Prot Dosimetry* 127 (1-4): 31-34. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncm249>.
- Balshem, H., M. Helfand, H. J. Schünemann, A. D. Oxman, R. Kunz, J. Brozek, G. E. Vist, Y. Falck-Ytter, S. Norris et G. H. Guyatt. 2011. "GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence." *J Clin Epidemiol* 64 (4): 401-406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
- Barbiero, F., T. Zanin, F. E. Pisa, A. Casetta, V. Rosolen, M. Giangreco, C. Negro, M. Bovenzi et F. Barbone. 2018. "Cancer incidence in a cohort of asbestos-exposed workers

- undergoing health surveillance." *Int Arch Occup Environ Health* 91 (7): 831-841. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1326-3>.
- Barone-Adesi, F., D. Ferrante, E. Chellini, E. Merler, V. Pavone, S. Silvestri, L. Miligi, G. Gorini, V. Bressan, P. Girardi, L. Ancona, E. Romeo, F. Luberto, O. Sala, C. Scarnato, S. Menegozzo, E. Oddone, S. Tunesi, P. Perticaroli, A. Pettinari, F. Cuccaro, S. Curti, A. Baldassarre, T. Cena, A. Angelini, A. Marinaccio, D. Mirabelli, M. Musti, R. Pirastu, A. Ranucci et C. Magnani. 2019. "Role of asbestos clearance in explaining long-term risk of pleural and peritoneal cancer: a pooled analysis of cohort studies." *Occup Environ Med* 76 (9): 611. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105779>.
- Barreau, F. et J. P. Hugot. 2014. "Intestinal barrier dysfunction triggered by invasive bacteria." *Curr Opin Microbiol* 17: 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.12.003>.
- Bartsch, D. K., T. M. Gress et P. Langer. 2012. "Familial pancreatic cancer—current knowledge." *Nat Rev Gastroenterol & Hepatol* 9 (8): 445-453. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.111>.
- Bernstein, D. M. 2007. "Synthetic Vitreous Fibers: A Review Toxicology, Epidemiology and Regulations." *Crit Rev Toxicol* 37 (10): 839-886. <https://doi.org/10.1080/10408440701524592>.
- Binder-Foucard, F., N. Bossard, P. Delafosse, A. Belot, A. S. Woronoff et L. Remontet. 2014. "Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors." *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 62 (2): 95-108. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2013.11.073>.
- Bird, R. P., E. A. McLellan et W. R. Bruce. 1989. "Aberrant crypts, putative precancerous lesions, in the study of the role of diet in the aetiology of colon cancer." *Cancer Surv* 8 (1): 189-200.
- Blot, W. J., S. S. Devesa, R. W. Kneller et J. F. Fraumeni, Jr. 1991. "Rising Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia." *JAMA* 265 (10): 1287-1289. <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03460100089030>.
- Boffetta, P. 2007. "Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review." *Ann Oncol* 18 (6): 985-990. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl345>.
- Bolton, R. E. et J. M. Davis. 1976. "The short-term effects of chronic asbestos ingestion in rats." *Ann Occup Hyg* 19 (2): 121-128. <https://doi.org/10.1093/annhyg/19.2.121>.
- Bolton, R. E., J. M. Davis et D. Lamb. 1982. "The pathological effects of prolonged asbestos ingestion in rats." *Environ Res* 29 (1): 134-50. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(82\)90014-7](https://doi.org/10.1016/0013-9351(82)90014-7).
- Bonadona, V., B. Bonaïti, S. Olschwang, S. Grandjouan, L. Huiart, M. Longy, R. Guimbaud, B. Buecher, Y.-J. Bignon, O. Caron, C. Colas, C. Noguès, S. Lejeune-Dumoulin, L. Olivier-Faivre, F. Polycarpe-Osaer, T. D. Nguyen, F. Desseigne, J.-C. Saurin, P. Berthet, D. Leroux, J. Duffour, S. Manouvrier, T. Frébourg, H. Sobol, C. Lasset, C. Bonaïti-Pellié et French Cancer Genetics Network. 2011. "Cancer Risks Associated With Germline Mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Lynch Syndrome." *JAMA* 305 (22): 2304-2310. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.743>.
- Boulanger, M., F. Morlais, V. Bouvier, F. Galateau-Salle, L. Guittet, M. F. Marquignon, C. Paris, C. Raffaelli, G. Launoy et B. Clin. 2015. "Digestive cancers and occupational asbestos exposure: Incidence study in a cohort of asbestos plant workers." *Occup Environ Med* 72 (11): 792-797. <https://doi.org/10.1136/oemed-2015-102871>.
- Boussios, S., M. Moschetta, A. Karathanasi, A. K. Tsiouris, F. S. Kanellos, K. Tatsi, K. H. Katsanos et D. K. Christodoulou. 2018. "Malignant peritoneal mesothelioma: clinical aspects, and therapeutic perspectives." *Ann Gastroenterol* 31 (6): 659-669. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0305>.



- Bredenoord, A. J., B. L. A. M. Weusten, R. Timmer et A. J. P. M. Smout. 2006. "Air swallowing, belching, and reflux in patients with gastroesophageal reflux disease." *Am J Gastroenterol* 101 (8): 1721-1726. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00687.x>.
- Brooks, P. J., M. A. Enoch, D. Goldman, T. K. Li et A. Yokoyama. 2009. "The alcohol flushing response: An unrecognized risk factor for esophageal cancer from alcohol consumption." *PLoS Medicine* 6 (3): 0258-0263. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000050>.
- Brown, D. P., J. M. Dement et A. Okun. 1994. "Mortality patterns among female and male chrysotile asbestos textile workers." *J Occup Med* 36 (8): 882-888.
- Browne, M. L., D. Varadarajulu, E. L. Lewis-Michl et E. F. Fitzgerald. 2005. "Cancer incidence and asbestos in drinking water, Town of Woodstock, New York, 1980-1998." *Environ Res* 98 (2): 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.07.017>.
- Brun, E., F. Barreau, G. Veronesi, B. Fayard, S. Sorieul, C. Chanéac, C. Carapito, T. Rabilloud, A. Mabondzo, N. Herlin-Boime et M. Carrière. 2014. "Titanium dioxide nanoparticle impact and translocation through ex vivo, in vivo and in vitro gut epithelia." *Part Fibre Toxicol* 11 (1): 13. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-11-13>.
- Brzozowski, B., A. Mazur-Bialy, R. Pajdo, S. Kwiecien, J. Bilski, M. Zwolinska-Wcislo, T. Mach et T. Brzozowski. 2016. "Mechanisms by which Stress Affects the Experimental and Clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): Role of Brain-Gut Axis." *Curr Neuropharmacol* 14 (8): 892-900. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160404124127>.
- Bülow, S., T. Alm, O. Fausa, R. Hultcrantz, H. Järvinen, H. Vasen et D. A. F. Project Group. 1995. "Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis." *Int J Colorectal Disease* 10 (1): 43-46. <https://doi.org/10.1007/BF00337586>.
- Bunderson-Schelvan, M., J. C. Pfau, R. Crouch et A. Holian. 2011. "Nonpulmonary outcomes of asbestos exposure." *J Toxicol Environ Health Part B* 14 (1-4): 122-152. <https://doi.org/10.1080/10937404.2011.556048>.
- Cador, J. M. 2002. *Le renouvellement du patrimoine en canalisations d'eau potable en France*. Université de Caen (France). <https://www.aleacontroles.com/uploads/tinyBrowser/images/rapport%20cador%202002%20canalisation%20amiante.pdf>.
- Camargo, M. C., L. T. Stayner, K. Straif, M. Reina, U. Al-Alem, P. A. Demers et P. J. Landrigan. 2011. "Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis." *Environ Health Perspect* 119 (9): 1211-7. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003283>.
- Canavan, C., K. R. Abrams et J. F. Mayberry. 2007. "Meta-analysis: mortality in Crohn's disease." *Aliment Pharmacol Ther* 25 (8): 861-870. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03276.x>.
- Cantor, K. P. 1997. "Drinking water and cancer." *Cancer Causes Control* 8 (3): 292-308. <https://doi.org/10.1023/A:1018444902486>.
- Carbone, M., P. S. Adusumilli, H. R. Alexander Jr, P. Baas, F. Bardelli, A. Bononi, R. Bueno, E. Felley-Bosco, F. Galateau-Salle, D. Jablons, A. S. Mansfield, M. Minaai, M. de Perrot, P. Pesavento, V. Rusch, D. T. Severson, E. Taioli, A. Tsao, G. A. Woodard, H. Yang, M. G. Zauderer et H. I. Pass. 2019. "Mesothelioma: Scientific clues for prevention, diagnosis, and therapy." *CA: Cancer J Clin* 69 (5): 402-429. <https://doi.org/10.3322/caac.21572>.
- Carneiro, F. et P. Chaves. 2006. "Pathologic Risk Factors of Adenocarcinoma of the Gastric Cardia and Gastroesophageal Junction." *Surg Oncol Clin N Am* 15 (4): 697-714. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2006.07.012>.



- Carter, R. E. et W. F. Taylor. 1980. "Identification of a particular amphibole asbestos fiber in tissues of persons exposed to a high oral intake of the mineral." *Environ Res* 21 (1): 85-93. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(80\)90010-9](https://doi.org/10.1016/0013-9351(80)90010-9).
- Cemerikic, D. A. 1977. "Asbestos in drinking water: The possible nephrotoxicity and hypertensive effects." *IRCS Med Sci Biochem* 5 (3): 132.
- Chapman, R. W. 1999. "Risk factors for biliary tract carcinogenesis." *Ann Oncol* 10: S308-S312. [https://doi.org/10.1093/annonc/10.suppl\\_4.S308](https://doi.org/10.1093/annonc/10.suppl_4.S308).
- Chen, L.-M., S. V. Blank, E. Burton, K. Glass, E. Penick et T. Woodard. 2019. "Reproductive and Hormonal Considerations in Women at Increased Risk for Hereditary Gynecologic Cancers: Society of Gynecologic Oncology and American Society for Reproductive Medicine Evidence-Based Review." *Gynecol Oncol* 155 (3): 508-514. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.06.017>.
- Chen, X.-Z., H. Chen, F. A. Castro, J.-K. Hu et H. Brenner. 2015. "Epstein–Barr Virus Infection and Gastric Cancer: A Systematic Review." *Medicine* 94 (20). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000792>.
- Cheng, T. J., S. L. More, M. A. Maddaloni et E. S. Fung. 2020. "Evaluation of potential gastrointestinal carcinogenicity associated with the ingestion of asbestos." *Rev Environ Health* (0): 000010151520200061. <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0061>.
- Chouraki, V., G. Savoye, L. Dauchet, G. Vernier-Massouille, J. L. Dupas, V. Merle, J. E. Laberrenne, J. L. Salomez, E. Lerebours, D. Turck, A. Cortot, C. Gower-Rousseau et J. F. Colombel. 2011. "The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988–2007)." *Aliment Pharmacol Ther* 33 (10): 1133-1142. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04628.x>.
- CIRC. 1977. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man: asbestos. Volume 14*. International Agency for Research on Cancer (Centre International de Recherche contre le Cancer) (Lyon, France).
- CIRC. 2004. *Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*. International Agency for Research on Cancer (Centre International de Recherche contre le Cancer) (Lyon, France). <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Tobacco-Smoke-And-Involuntary-Smoking-2004>.
- CIRC. 2012. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Asbestos (chrysotile, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite and anthophyllite). No. 100C*. International Agency for Research on Cancer (Centre International de Recherche contre le Cancer) (Lyon, France).
- CIRC. 2018. *Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine*. International Agency for Research on Cancer (Centre International de Recherche contre le Cancer) (Lyon, France). Accès à : [http://qco.iarc.fr/resources/paf-france\\_fr.php](http://qco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php).
- CIRC. 2020. *Cancer fact Sheets: oesophageal cancer (Globocan 2020)*. International Agency for Research on Cancer (Centre International de Recherche contre le Cancer). <https://qco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/6-Oesophagus-fact-sheet.pdf>.
- Claessen, M. M. H., F. P. Vlegaar, K. M. A. J. Tytgat, P. D. Siersema et H. R. van Buuren. 2009. "High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis." *J Hepatol* 50 (1): 158-164. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.08.013>.
- Clin, B., F. Morlais, B. Dubois, A. V. Guizard, N. Desoubreaux, M. F. Marquignon, C. Raffaelli, C. Paris, F. Galateau-Salle, G. Launoy et M. Letourneux. 2009. "Occupational asbestos exposure and digestive cancers - A cohort study." *Aliment Pharmacol Ther* 30 (4): 364-374. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04050.x>.

- Clin, B., F. Morlais, G. Launoy, A. V. Guizard, B. Dubois, V. Bouvier, N. Desoubeaux, M. F. Marquignon, C. Raffaelli, C. Paris, F. Galateau-Salle, L. Guittet et M. Letourneux. 2011. "Cancer incidence within a cohort occupationally exposed to asbestos: a study of dose-response relationships." *Occup Environ Med* 68 (11): 832-6. <https://doi.org/10.1136/oem.2010.059790>.
- Clin, B., I. Thaon, M. Boulanger, P. Brochard, S. Chamming's, A. Gislard, A. Lacourt, A. Luc, G. Ogier, C. Paris et J. C. Pairen. 2017. "Cancer of the esophagus and asbestos exposure." *Am J Ind Med* 60 (11): 968-975. <https://doi.org/10.1002/ajim.22769>.
- Coffin, D. L., L. D. Palekar et P. M. Cook. 1983. "Correlation of in vitro and in vivo methods by means of mass dose and fiber distribution for amosite and fibrous ferroactinolite." *Environ Health Perspect* 51: 49-53. <https://doi.org/10.1289/ehp.835149>.
- Coin, P. G., V. L. Roggli et A. R. Brody. 1992. "Deposition, clearance, and translocation of chrysotile asbestos from peripheral and central regions of the rat lung." *Environ Res* 58 (1): 97-116. [https://doi.org/10.1016/s0013-9351\(05\)80207-5](https://doi.org/10.1016/s0013-9351(05)80207-5).
- Coméra, C., C. Cartier, E. Gaultier, O. Catrice, Q. Panouille, S. El Hamdi, K. Tirez, I. Nelissen, V. Théodorou et E. Houdeau. 2020. "Jejunum villus absorption and paracellular tight junction permeability are major routes for early intestinal uptake of food-grade TiO<sub>2</sub> particles: an in vivo and ex vivo study in mice." *Part Fibre Toxicol* 17 (1): 26. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00357-z>.
- Conforti, P. M. 1983. "Effect of population density on the results of the study of water supplies in five California counties." *Environ Health Perspect* 53: 69-78. <https://doi.org/10.1289/ehp.835369>.
- Conforti, P. M., M. S. Kanarek, L. A. Jackson, R. C. Cooper et J. C. Murchio. 1981. "Asbestos in drinking water and cancer in the San Francisco bay area : 1969-1974 incidence." *J Chronic Dis* 34 (5): 211-224. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(81\)90065-5](https://doi.org/10.1016/0021-9681(81)90065-5).
- Cook, P. M. 1983. "Review of published studies on gut penetration by ingested asbestos fibers." *Environ Health Perspect* 53: 121-130. <https://doi.org/10.1289/ehp.8353121>.
- Cook, P. M. et G. F. Olson. 1979. "Ingested mineral fibers: Elimination in human urine." *Science* 204 (4389): 195-198. <https://doi.org/10.1126/science.219478>.
- Corley, D. A. et A. Kubo. 2004. "Influence of Site Classification on Cancer Incidence Rates: An Analysis of Gastric Cardia Carcinomas." *J Natl Cancer Inst* 96 (18): 1383-1387. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh265>.
- Corpet, D. E., V. Pirot et I. Goubet. 1993. "Asbestos induces aberrant crypt foci in the colon of rats." *Cancer Letters* 74 (3): 183-187. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(93\)90241-Z](https://doi.org/10.1016/0304-3835(93)90241-Z).
- Cosnes, J., C. Gower-Rousseau, P. Seksik et A. Cortot. 2011. "Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases." *Gastroenterology* 140 (6): 1785-1794. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.055>.
- Cunningham, H. M., C. A. Moodie, G. A. Lawrence et R. D. Pontefract. 1977. "Chronic effects of ingested asbestos in rats." *Arch Environ Contam Toxicol* 6 (1): 507-513. <https://doi.org/10.1007/BF02097789>.
- Cunningham, H. M. et R. D. Pontefract. 1973. "Asbestos fibers in beverages, drinking water, and tissues: their passage through the intestinal wall and movement through the body." *J Assoc Off Anal Chem* 56 (4): 976-981.
- Czarny, B., D. Georgin, F. Berthon, G. Plastow, M. Pinault, G. Patriarche, A. Thuleau, M. M. L'Hermite, F. Taran et V. Dive. 2014. "Carbon Nanotube Translocation to Distant Organs after Pulmonary Exposure: Insights from in Situ <sup>14</sup>C-Radiolabeling and Tissue Radioimaging." *ACS Nano* 8 (6): 5715-5724. <https://doi.org/10.1021/nn500475u>.
- Danielsen, T. E., S. Langard, A. Andersen et O. Knudsen. 1993. "Incidence of cancer among welders of mild steel and other shipyard workers." *Br J Ind Med* 50: 1097-1103. <https://doi.org/10.1136/oem.50.12.1097>.

- De Angelis, R., M. Sant, M. P. Coleman, S. Francisci, P. Baili, D. Pierannunzio, A. Trama, O. Visser, H. Brenner, E. Ardanaz, M. Bielska-Lasota, G. Engholm, A. Nennecke, S. Siesling, F. Berrino et R. Capocaccia. 2014. "Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE-5 - a population-based study." *The Lancet Oncology* 15 (1): 23-34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).
- De La Provote, S., N. Desoubreux, C. Paris, M. Letourneux, C. Raffaelli, F. Galateau-Salle, M. Gignoux et G. Launoy. 2002. "Incidence of digestive cancers and occupational exposure to asbestos." *Eur J Cancer Prev* 11: 523-528. <https://doi.org/10.1097/00008469-200212000-00003>.
- De Mestier, L., J.-B. Danset, C. Neuzillet, V. Rebours, J. Cros, N. Soufir et P. Hammel. 2016. "Pancreatic ductal adenocarcinoma in BRCA2 mutation carriers." *Endocr Relat Cancer* 23 (10): T57-67. <https://doi.org/10.1530/erc-16-0269>.
- Defosse, G., S. Le Guyader-Peyrou, Z. Uhry, P. Grosclaude, M. Colonna, E. Dantony, P. Delafosse, F. Molinié, A.-S. Woronoff, A.-M. Bouvier, N. Bossard, L. Remontet et A. Monnereau. 2019. *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides*. Santé Publique France (Saint-Maurice, France). <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>.
- Delahunty, T. J. et D. Hollander. 1987. "Toxic effect on the rat small intestine of chronic administration of asbestos in drinking water." *Toxicology Letters* 39 (2-3): 205-209. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(87\)90234-7](https://doi.org/10.1016/0378-4274(87)90234-7).
- Desoubreux, N., A. Le Prieur, G. Launoy, J. Maurel, H. Lefevre, J. M. Guillois et M. Gignoux. 1999. "Recent time trends in cancer of the oesophagus and gastric cardia in the region of Calvados in France, 1978-1995: A population based study." *Eur J Cancer Prev* 8 (6): 479-486. <https://doi.org/10.1097/00008469-199912000-00002>.
- DeStefano, A., C. F. Martin et D. I. Wallace. 2017. "A dynamical model of the transport of asbestos fibres in the human body." *J Biol Dyn* 11 (1): 365-377. <https://doi.org/10.1080/17513758.2017.1355489>.
- DHHS. 1987. "Report on cancer risks associated with the ingestion of asbestos (Working Group for the DHHS Committee to Coordinate Environmental and Related Programs, Subcommittee on Risk Assessment)." *Environ Health Perspect* 72: 253-65. <https://doi.org/10.1289/ehp.72-1474636>.
- Di Ciaula, A. 2017. "Asbestos ingestion and gastrointestinal cancer : a possible underestimated hazard." *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 11 (5): 419-425. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1300528>.
- Di Ciaula, A. et V. Gennaro. 2016. "Possible health risks from asbestos in drinking water." *Epidemiol Prev* 40 (6): 472-475. <https://doi.org/10.19191/ep16.6.P472.129>.
- Dodson, R. F., J. Huang et J. R. Bruce. 2000. "Asbestos content in the lymph nodes of nonoccupationally exposed individuals." *Am J Ind Med* 37 (2): 169-174. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(200002\)37:2<169::AID-AJIM2>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(200002)37:2<169::AID-AJIM2>3.0.CO;2-V).
- Doherty, M. G., N. D. Freedman, A. R. Hollenbeck, A. Schatzkin et C. C. Abnet. 2012. "A prospective cohort study of obesity and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study." *Gut* 61 (9): 1261-8. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300551>.
- Donham, K. J., J. W. Berg, L. A. Will et J. R. Leininger. 1980. "The effects of long-term ingestion of asbestos on the colon of F344 rats." *Cancer* 45 (5 Suppl): 1073-84. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800315\)45:5+<1073::aid-cnrcr2820451308>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800315)45:5+<1073::aid-cnrcr2820451308>3.0.co;2-w).

- Dörger, M., S. Münzing, A. M. Allmeling, K. Messmer et F. Krombach. 2001. "Differential responses of rat alveolar and peritoneal macrophages to man-made vitreous fibers in vitro." *Environ Res* 85 (3): 207-14. <https://doi.org/10.1006/enrs.2001.4234>.
- Duska, L. R. et E. C. Kohn. 2017. "The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications." *Ann Oncol* 28: viii8-viii12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/annonc/mdx445>.
- Dyson, J. K. et M. D. Rutter. 2012. "Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk?" *World J Gastroenterol* 18 (29): 3839-3848. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i29.3839>.
- Ehrlich, A., R. E. Gordon et S. H. Dikman. 1991. "Carcinoma of the colon in asbestos-exposed workers : Analysis of asbestos content in colon tissue." *Am J Ind Med* 19 (5): 629-636. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700190507>.
- Elena, J. W., E. Steplowski, K. Yu, P. Hartge, G. S. Tobias, M. J. Brotzman, S. J. Chanock, R. Z. Stolzenberg-Solomon, A. A. Arslan, H. B. Bueno-de-Mesquita, K. J. Helzlsouer, E. J. Jacobs, A. Lacroix, G. Petersen, W. Zheng, D. Albanes, N. E. Allen, L. Amundadottir, Y. Bao, H. Boeing, M.-C. Boutron-Ruault, J. E. Buring, J. M. Gaziano, E. L. Giovannucci, E. J. Duell, G. Hallmans, B. V. Howard, D. J. Hunter, A. Hutchinson, K. B. Jacobs, C. Kooperberg, P. Kraft, J. B. Mendelsohn, D. S. Michaud, D. Palli, L. S. Phillips, K. Overvad, A. V. Patel, L. Sansbury, X.-O. Shu, M. S. Simon, N. Slimani, D. Trichopoulos, K. Visvanathan, J. Virtamo, B. M. Wolpin, A. Zeleniuch-Jacquotte, C. S. Fuchs, R. N. Hoover et M. Gross. 2013. "Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium." *Cancer Causes Control* 24 (1): 13-25. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0078-8>.
- Eom, H.-J., J.-S. Jeong et J. Choi. 2015. "Effect of aspect ratio on the uptake and toxicity of hydroxylated-multi walled carbon nanotubes in the nematode, *Caenorhabditis elegans*." *Environ Health Toxicol* 30: e2015001-e2015001. <https://doi.org/10.5620/eht.e2015001>.
- Epstein, S. S. et M. Varnes. 1976. "The short-term effects of ingested chrysotile asbestos on DNA synthesis in the pancreas and other organs of a primate." *Experientia* 32 (5): 602-4. <https://doi.org/10.1007/bf01990187>.
- Erdreich, L. S. 1983. "Comparing epidemiologic studies of ingested asbestos for use in risk assessment." *Environ Health Perspect* 53: 99-104. <https://doi.org/10.1289/ehp.835399>.
- Evans, J. C., R. J. Evans, A. Holmes, R. F. Hounam, D. M. Jones, A. Morgan et M. Walsh. 1973. "Studies on the deposition of inhaled fibrous material in the respiratory tract of the rat and its subsequent clearance using radioactive tracer techniques. 1. UICC crocidolite asbestos." *Environ Res* 6 (2): 180-201. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(73\)90032-7](https://doi.org/10.1016/0013-9351(73)90032-7).
- Fedirko, V., H. B. Mandle, W. Zhu, D. J. Hughes, A. Siddiq, P. Ferrari, I. Romieu, E. Riboli, B. Bueno-de-Mesquita, F. J. B. van Duijnhoven, P. D. Siersema, A. Tjønneland, A. Olsen, V. Perduca, F. Carbonnel, M.-C. Boutron-Ruault, T. Kühn, T. Johnson, A. Krasimira, A. Trichopoulou, P. Makrythanasis, D. Thanos, S. Panico, V. Krogh, C. Sacerdote, G. Skeie, E. Weiderpass, S. Colorado-Yohar, N. Sala, A. Barricarte, M.-J. Sanchez, R. Quirós, P. Amiano, B. Gylling, S. Harlid, A. Perez-Cornago, A. K. Heath, K. K. Tsilidis, D. Aune, H. Freisling, N. Murphy, M. J. Gunter et M. Jenab. 2019. "Vitamin D-Related Genes, Blood Vitamin D Levels and Colorectal Cancer Risk in Western European Populations." *Nutrients* 11 (8): 1954. <https://doi.org/10.3390/nu11081954>.
- Ferrante, D., E. Chellini, E. Merler, V. Pavone, S. Silvestri, L. Miligi, G. Gorini, V. Bressan, P. Girardi, L. Ancona, E. Romeo, F. Luberto, O. Sala, C. Scarnato, S. Menegozzo, E. Oddone, S. Tunesi, P. Perticaroli, A. Pettinari, F. Cuccaro, S. Mattioli, A. Baldassarre, F. Barone-Adesi, T. Cena, P. Legittimo, A. Marinaccio, D. Mirabelli, M. Musti, R. Pirastu, A. Ranucci et C. Magnani. 2017. "Italian pool of asbestos workers cohorts:



- mortality trends of asbestos-related neoplasms after long time since first exposure." *Occup Environ Med* 74 (12): 887-898. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-104100>.
- FIOH. 2014. *Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014*. Finnish Institute of Occupational Health (Helsinki). <https://www.julkari.fi/handle/10024/135068>.
- Fiorenzuolo, G., V. Moroni, T. Cerrone, E. Bartolucci, S. Rossetti et R. Tarsi. 2013. "[Evaluation of the quality of drinking water in Senigallia (Italy), including the presence of asbestos fibers, and of morbidity and mortality due to gastrointestinal tumors]." *Igiene e sanità pubblica* 69: 325-339.
- Flaum, N., E. J. Crosbie, R. J. Edmondson, M. J. Smith et D. G. Evans. 2020. "Epithelial ovarian cancer risk: A review of the current genetic landscape." *Clin Genet* 97 (1): 54-63. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/cge.13566>.
- Fortunato, L. et L. Rushton. 2015. "Stomach cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies." *Br J Cancer* 112 (11): 1805-15. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.599>.
- Fredriksson, M., N.-O. Bengtsson, L. Hardell et O. Axelson. 1989. "Colon Cancer, Physical Activity, and Occupational Exposures: a case-control study." *Cancer* 63 (9): 1838-1842.
- Frost, G., A. H. Harding, A. Darnton, D. McElvenny et D. Morgan. 2008. "Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a Poisson regression analysis." *Br J Cancer* 99 (5): 822-9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604564>.
- Frumkin, H. et J. Berlin. 1988. "Asbestos exposure and gastrointestinal malignancy review and meta-analysis." *Am J Ind Med* 14 (1): 79-95. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700140110>.
- Gamble, J. 2008. "Risk of gastrointestinal cancers from inhalation and ingestion of asbestos." *Regul Toxicol Pharmacol* 52 (1 Suppl): S124-53. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2007.10.009>.
- Gamble, J. F. 1994. "Asbestos and colon cancer: a weight-of-the-evidence review." *Environ Health Perspect* 102 (12): 1038-50. <https://doi.org/10.1289/ehp.941021038>.
- Garabrant, D. H., R. K. Peters et D. M. Homa. 1992. "Asbestos and colon cancer: Lack of association in a large case-control study." *Am J Epidemiol* 135 (8): 843-853. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116380>.
- Gardner, M. J., P. Winter, B. Bennett et C. A. Powell. 1986. "Follow up study of workers manufacturing chrysotile asbestos cement products." *Br J Ind Med* 43 (11): 726-732. <https://doi.org/10.1136/oem.43.11.726>.
- Gerhardsson de Verdier, M., N. Plato, G. Steineck et J. M. Peters. 1992. "Occupational Exposures and Cancer of the Colon and Rectum." *Am J Ind Med* 22: 291-303. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700220303>.
- Giardiello, F. M., J. D. Brensinger, A. C. Tersmette, S. N. Goodman, G. M. Petersen, S. V. Booker, M. Cruz-Correa et J. A. Offerhaus. 2000. "Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome." *Gastroenterology* 119 (6): 1447-1453. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.20228>.
- Gibel, W., K. Lohs et K. H. Horn. 1976. "[Experimental study on cancerogenic activity of asbestos filters]." *Archiv fur Geschwulstforschung* 46 (6): 437-442.
- Giglia, M. D. et D. I. Chu. 2016. "Familial Colorectal Cancer: Understanding the Alphabet Soup." *Clin Colon Rectal Surg* 29 (03): 185-195. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584290>.
- Gilg Soit Ilg, A., S. Audignon, S. Chamming's, S. Ducamp, F. Galateau-Sallé, C. Gramond, D. Grange, L. Guldner, N. Le Stang, J.-C. Pairon, M. Ramadour, A. Rigou et L. Chérié-Challine. 2019. *Programme national de surveillance du mésothéliome pleural (PNM) : vingt années de surveillance (1998-2017) des cas de mésothéliome, de leurs expositions et des processus d'indemnisation*. Santé Publique France (Saint-Maurice,

- France). <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/mesotheliomes/documents/rapport-synthese/programme-national-de-surveillance-du-mesotheliome-pleural-pnsm-vingt-annees-de-surveillance-1998-2017-des-cas-de-mesotheliome-de-leurs-expo>.
- Goldberg, M., M.-E. Parent, J. Siemiatycki, M. Désy, L. Nadon, L. Richardson, R. Lakhani, B. Latreille et M.-F. Valois. 2001. "A Case-Control Study of the Relationship Between the Risk of Colon Cancer in Men and Exposures to Occupational Agents." *Am J Ind Med* 39: 531-546.
- Goldsmith, J. R. 1982. "Asbestos as a systemic carcinogen: the evidence from eleven cohorts." *Am J Ind Med* 3 (3): 341-8. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700030309>.
- Greenbaum, A. et H. R. Alexander. 2020. "Peritoneal mesothelioma." *Transl Lung Cancer Res* 9 (Suppl 1): S120-S132. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.12.15>.
- Gross, P., R. A. Harley, L. M. Swinburne, J. M. Davis et W. B. Greene. 1974. "Ingested mineral fibers. Do they penetrate tissue or cause cancer?" *Arch Environ Health* 29 (6): 341-7. <https://doi.org/10.1080/00039896.1974.10666612>.
- Gross, T. J., S. M. Cobb, D. C. Gruenert et M. W. Peterson. 1993. "Asbestos exposure increases human bronchial epithelial cell fibrinolytic activity." *Am J Physiol* 264: L276-83. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1993.264.3.L276>.
- Grosso, F., A. Croce, R. Libener, N. Mariani, M. Pastormerlo, A. Maconi et C. Rinaudo. 2019. "Asbestos fiber identification in liver from cholangiocarcinoma patients living in an asbestos polluted area: a preliminary study." *Tumori Journal* 105 (5): 404-410. <https://doi.org/10.1177/0300891619839305>.
- Grosso, F., A. Croce, N. F. Trincerri, N. Mariani, R. Libener, D. Degiovanni et C. Rinaudo. 2017. "Asbestos fibres detected by scanning electron microscopy in the gallbladder of patients with malignant pleural mesothelioma (MPM)." *J Microsc* 266 (1): 48-54. <https://doi.org/10.1111/jmi.12517>.
- Grosso, F., L. Randi, A. Croce, D. Mirabelli, R. Libener, C. Magnani, D. Bellis, M. Allegrina, M. Bertolotti, D. Degiovanni et C. Rinaudo. 2015. "Asbestos fibers in the gallbladder of patients affected by benign biliary tract diseases." *Eur J Gastroenterol Hepatol* 27 (7): 860-4. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000357>.
- Guyatt, G., A. D. Oxman, E. A. Akl, R. Kunz, G. E. Vist, J. Brozek, S. Norris, Y. Falck-Ytter, P. Glasziou, H. DeBeer, R. Jaeschke, D. Rind, J. Meerpohl, P. Dahm et H. J. Schünemann. 2011. "GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables." *J Clin Epidemiol* 64 (4): 383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>.
- Hallenbeck, W. H. et C. S. Hesse. 1977. "A review of the health effects of ingested asbestos." *Rev Environ Health* 2 (3): 157-66.
- Hallenbeck, W. H., D. R. Markey et D. G. Dolan. 1981. "Analyses of tissue, blood, and urine samples from a baboon gavaged with chrysotile and crocidolite asbestos." *Environ Res* 25 (2): 349-360. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(81\)90037-2](https://doi.org/10.1016/0013-9351(81)90037-2).
- Hallenbeck, W. H. et K. J. Patel-Mandlik. 1979. "Presence of fibers in the urine of a baboon gavaged with chrysotile asbestos." *Environ Res* 20 (2): 335-40. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(79\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0013-9351(79)90009-4).
- Haque, A. K., I. Ali, D. M. Vrazel et T. Uchida. 2001. "Chrysotile asbestos fibers detected in the newborn pups following gavage feeding of pregnant mice." *J Toxicol Environ Health Part A* 62 (1): 23-31. <https://doi.org/10.1080/00984100050201640>.
- Harrington, J. M. et G. F. Craun. 1979. "Authors' corrections to: an investigation of the use of asbestos cement pipe for public water supply and the incidence of gastrointestinal cancer in Connecticut, 1935-1973." *Am J Epidemiol* 109 (3): 382.



- Harrington, J. M., G. F. Craun, J. W. Meigs, P. J. Landrigan, J. T. Flannery et R. S. Woodhull. 1978. "An investigation of the use of asbestos cement pipe for public water supply and the incidence of gastrointestinal cancer in Connecticut, 1935-1973." *Am J Epidemiol* 107 (2): 96-103. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112523>.
- Hasanoglu, H. C., E. Bayram, A. Hasanoglu et F. Demirag. 2008. "Orally ingested chrysotile asbestos affects rat lungs and pleura." *Arch Environ Occup Health* 63 (2): 71-75. <https://doi.org/10.3200/AEOH.63.2.71-75>.
- Haselkorn, T., A. S. Whittemore et D. E. Lilienfeld. 2005. "Incidence of Small Bowel Cancer in the United States and Worldwide: Geographic, Temporal, and Racial Differences." *Cancer Causes Control* 16 (7): 781-787. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-3635-6>.
- Hein, M. J., L. T. Stayner, E. Lehman et J. M. Dement. 2007. "Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response." *Occup Environ Med* 64 (9): 616-25. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.031005>.
- Heller, D. S., R. E. Gordon et N. Katz. 1999. "Correlation of asbestos fiber burdens in fallopian tubes and ovarian tissue." *Am J Obstet Gynecol* 181 (2): 346-347. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70559-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70559-4).
- Henley, S. J., L. A. Peipins, S. H. Rim, T. C. Larson et J. W. Miller. 2020. "Geographic Co-Occurrence of Mesothelioma and Ovarian Cancer Incidence." *J Womens health* 29 (1): 111-118. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7752>.
- Hewett, P. W. et J. C. Murray. 1994. "Human omental mesothelial cells: A simple method for isolation and discrimination from endothelial cells." *In Vitro Cell Dev Biol* 30 (3): 145-147. <https://doi.org/10.1007/BF02631436>.
- Hilding, A. C., D. A. Hilding, D. M. Larson et A. C. Aufderheide. 1981. "Biological effects of ingested amosite asbestos, taconite tailings, diatomaceous earth and Lake Superior water in rats." *Arch Environ Health* 36 (6): 298-303. <https://doi.org/10.1080/00039896.1981.10667641>.
- Hilt, B., A. Andersen, J. Rosenberg et S. Langard. 1991. "Cancer Incidence Among Asbestos-Exposed Chemical Industry Workers: An Extended Observation Period." *Am J Ind Med* 20: 261-264. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700200211>.
- Hilt, B., S. Langard, A. Andersen et J. Rosenberg. 1985. "Asbestos Exposure, Smoking Habits, and Cancer Incidence Among Production and Maintenance Workers in an Electrochemical Plant." *Am J Ind Med* 8: 565-577. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700080608>.
- Hofmann, W., L. Koblinger et T. B. Martonen. 1989. "Structural differences between human and rat lungs: implications for Monte Carlo modeling of aerosol deposition." *Health Phys* 57 (Suppl 1): 41-47. <https://doi.org/10.1097/00004032-198907001-00005>.
- Holmes, A. et A. Morgan. 1967. "Leaching of constituents of chrysotile asbestos in vivo." *Nature* 215 (5099): 441-442. <https://doi.org/10.1038/215441b0>.
- Howdle, P. D., P. K. Jalal, G. K. Holmes et R. S. Houlston. 2003. "Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease." *QJM* 96 (5): 345-53. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg058>.
- Howe, H. L., P. E. Wolfgang, W. S. Burnett, P. C. Nasca et L. Youngblood. 1989. "Cancer incidence following exposure to drinking water with asbestos leachate." *Public Health Reports* 104 (3): 251-256.
- Huang, J., Hisanaga N, K. Sakai, M. Iwata, Y. Ono, E. Shibata et Y. Takeuchi. 1988. "Asbestos fibers in human pulmonary and extrapulmonary tissues." *Am J Ind Med* 14: 331-339. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700140310>.
- Husain, A. N., T. V. Colby, N. G. Ordóñez, T. C. Allen, R. L. Attanoos, M. B. Beasley, K. J. Butnor, L. R. Chirieac, A. M. Churg, S. Dacic, F. Galateau-Sallé, A. Gibbs, A. M. Gown, T. Krausz, L. A. Litzky, A. M. Marchevsky, A. G. Nicholson, V. L. Roggli, A. K. Sharma,

- W. D. Travis, A. E. Walts et M. R. Wick. 2017. "Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group." *Arch Pathol Lab Med* 142 (1): 89-108. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0124-RA>.
- Husson, A., Y. Le Gat, A. Vacelet, A.-E. Stricker, E. Bréjoux et E. Renaud. 2020. "Evaluation du patrimoine des réseaux d'eau potable français dans le but d'améliorer la conduite des politiques publiques de gestion patrimoniale." *Techniques Sciences Méthodes* 5 (115): 31-44. <https://doi.org/10.36904/tsm/202005031>.
- ICRP. 1979. "Limits for Intakes of Radionuclides by Workers." *ICRP Publication 30 (part 1)* Ann. ICRP 2 (3-4).
- ICRP. 1994. "Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection." *ICRP Publication 66* Ann. ICRP 24 (1-3).
- ICRP. 2006. "Human Alimentary Tract Model for Radiological Protection." *ICRP Publication 100* Ann. ICRP 36 (1-2).
- ICRP. 2015. "Occupational Intakes of Radionuclides: Part 1." *ICRP Publication 130* Ann. ICRP 44 (2).
- Imai, S., Y. Morishita, T. Hata, M. Kondoh, K. Yagi, J.-Q. Gao, K. Nagano, K. Higashisaka, Y. Yoshioka et Y. Tsutsumi. 2017. "Cellular internalization, transcellular transport, and cellular effects of silver nanoparticles in polarized Caco-2 cells following apical or basolateral exposure." *Biochem Biophys Res Commun* 484 (3): 543-549. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.114>.
- IOM. 2006. *Asbestos: selected cancers*. National Academies Press (US) (Washington, DC). <https://www.nap.edu/catalog/11665/asbestos-selected-cancers>.
- Jacobs, R., K. S. Dodgson et R. J. Richards. 1977. "A preliminary study of biochemical changes in the rat small intestine following long term ingestion of chrysotile asbestos." *Br J Exp Pathol* 58 (5): 541-548.
- Jacobs, R., J. Humphrys, K. S. Dodgson et R. J. Richards. 1978a. "Light and electron microscope studies of the rat digestive tract following prolonged and short term ingestion of chrysotile asbestos." *Br J Exp Pathol* 59 (5): 443-453.
- Jacobs, R., M. Weinzwieg, K. S. Dodgson et R. J. Richards. 1978b. "Nucleic acid metabolism in the rat following short-term and prolonged ingestion of chrysotile asbestos or cigarette-smoke condensate." *Br J Exp Pathol* 59 (6): 594-600.
- Jacobsen, N. R., P. Møller, P. A. Clausen, A. T. Saber, C. Micheletti, K. A. Jensen, H. Wallin et U. Vogel. 2017. "Biodistribution of Carbon Nanotubes in Animal Models." *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 121 (S3): 30-43. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12705>.
- Jakobsson, K., M. Albin et L. Hagmar. 1994. "Asbestos, cement, and cancer in the right part of the colon." *Occup Environ Med* 51: 95-101. <https://doi.org/10.1136/oem.51.2.95>.
- Jakszyn, P., V. Cayssials, G. Buckland, A. Perez-Cornago, E. Weiderpass, H. Boeing, M. M. Bergmann, A. Vulcan, B. Ohlsson, G. Masala, A. J. Cross, E. Riboli, F. Ricceri, C. C. Dahm, D. Nyvang, V. A. Katzke, T. Kühn, C. Kyrø, A. Tjønneland, H. A. Ward, K. K. Tsilidis, G. Skeie, S. Sieri, M.-J. Sanchez, J. M. Huerta, P. Amiano, C. Lasheras, E. Ardanaz, Y. Mahamat-Saleh, M.-C. Boutron-Ruault, F. Carbonnel, S. Panico, E. Peppas, A. Trichopoulou, A. Karakatsani, R. Tumino, R. Vermeulen, M. Jenab, M. E. Gunter et A. Agudo. 2020. "Inflammatory potential of the diet and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study." *Int J Cancer* 147 (4): 1027-1039. <https://doi.org/10.1002/ijc.32870>.
- Jansson, C., A. L. Johansson, I. A. Bergdahl, P. W. Dickman, N. Plato, J. Adami, P. Boffetta et J. Lagergren. 2005. "Occupational exposures and risk of esophageal and gastric cardia cancers among male Swedish construction workers." *Cancer Causes Control* 16 (6): 755-64. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-1723-2>.

- Jaurand, M.-C., C. Meiller et D. Jean. 2021. "Asbestos and Mesothelioma: What Is Recent Advance in Research on Asbestos-Induced Molecular Carcinogenesis? ." Dans *Malignant Pleural Mesothelioma: Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments*, édité par T. Nakano et T. Kijima, In Respiratory Disease Series: Diagnostic Tools and Disease Managements, 352. : Springer Singapore.
- Jean, D. et M.-C. Jaurand. 2015. "Causes and pathophysiology of malignant pleural mesothelioma." *Lung Cancer Management* 4 (5): 219-229. <https://doi.org/10.2217/lmt.15.21>.
- Jemal, A., R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, J. Xu, T. I. Murray et M. J. Thun. 2008. "Cancer Statistics, 2008." *CA Cancer J Clin* 58 (2): 71-96. <https://doi.org/10.3322/CA.2007.0010>.
- Jess, T., G. Rungoe et L. Peyrin-Biroulet. 2012. "Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies." *Clin Gastroenterol Hepatol* 10 (6): 639-645. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.01.010>.
- Joel, D. D., J. A. Laissue et M. E. LeFevre. 1978. "Distribution and fate of ingested carbon particles in mice." *J Reticuloendothel Soc* 24: 477-87.
- Kaczinski, J. H. et W. H. Hallenbeck. 1984. "Migration of ingested asbestos." *Environ Res* 35 (2): 531-551. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(84\)90159-2](https://doi.org/10.1016/0013-9351(84)90159-2).
- Kanarek, M. S. 1989. "Epidemiological studies on ingested mineral fibres : Gastric and other cancers." *IARC Sci Publ* (90): 428-437.
- Kanarek, M. S., P. M. Conforti, L. A. Jackson, R. C. Cooper et J. C. Murchio. 1980. "Asbestos in drinking water and cancer incidence in the San Francisco bay area." *Am J Epidemiol* 112 (1): 54-72. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112976>.
- Kanauchi, M., M. Shibata et M. Iwamura. 2019. "A novel dietary inflammatory index reflecting for inflammatory ageing: Technical note." *Ann Med Surg (Lond)* 47: 44-46. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.09.012>.
- Kane, A., D. Jean, S. Knuutila et M.-C. Jaurand. 2014. "Malignant Mesothelioma: Mechanism of Carcinogenesis." Dans *Occupational Cancers*, édité par S. Anttila et P. Boffetta, 299-319. London: Springer.
- Khan, S. A., M. B. Toledano et S. D. Taylor-Robinson. 2008. "Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma." *HPB Journal* 10 (2): 77-82. <https://doi.org/10.1080/13651820801992641>.
- Kim, J., S. Bhagwandin et D. M. Labow. 2017. "Malignant peritoneal mesothelioma: a review." *Ann Transl Med* 5 (11): 236. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.96>.
- Kim, S.-J., P. Cheresch, R. P. Jablonski, D. B. Williams et D. W. Kamp. 2015. "The Role of Mitochondrial DNA in Mediating Alveolar Epithelial Cell Apoptosis and Pulmonary Fibrosis." *Int J Mol Sci* 16 (9). <https://doi.org/10.3390/ijms160921486>.
- Kim, S. J., D. Williams, P. Cheresch et D. W. Kamp. 2013. "Asbestos-Induced Gastrointestinal Cancer: An Update." *J Gastrointest Dig Syst* 3 (3). <https://doi.org/10.4172/2161-069x.1000135>.
- Kirkegård, J., F. V. Mortensen et D. Cronin-Fenton. 2017. "Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis." *Am J Gastroenterol* 112 (9): 1366-1372. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.218>.
- Kjaerheim, K., B. Ulvestad, J. I. Martinsen et A. Andersen. 2005. "Cancer of the gastrointestinal tract and exposure to asbestos in drinking water among lighthouse keepers (Norway)." *Cancer Causes Control* 16 (5): 593-598. <https://doi.org/10.1007/s10552-004-7844-1>.
- Kobayashi, H., Z. W. Ming, H. Watanabe et Y. Ohnishi. 1987. "A quantitative study on the distribution of asbestos bodies in extrapulmonary organs." *Acta Pathol Jpn* 37 (3): 375-383. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1987.tb00372.x>.

- Kogan, F. M., N. N. Vanchugova et V. N. Frasc. 1987. "Possibility of inducing glandular stomach cancer in rats exposed to asbestos." *Br J Ind Med* 44 (10): 682-686. <https://doi.org/10.1136/oem.44.10.682>.
- Koyanagi, Y. N., K. Matsuo, H. Ito, A. Tamakoshi, Y. Sugawara, A. Hidaka, K. Wada, I. Oze, Y. Kitamura, R. Liu, T. Mizoue, N. Sawada, C. Nagata, K. Wakai, T. Nakayama, A. Sadakane, K. Tanaka, M. Inoue, S. Tsugane et S. Sasazuki. 2018. "Body-Mass Index and Pancreatic Cancer Incidence: A Pooled Analysis of Nine Population-Based Cohort Studies With More Than 340,000 Japanese Subjects." *J Epidemiol* 28 (5): 245-252. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20160193>.
- Krämer, H. U., B. Schöttker, E. Raum et H. Brenner. 2012. "Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: Meta-analysis on sex-specific differences." *Eur J Cancer* 48 (9): 1269-1282. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.07.010>.
- Krstev, S., M. Dosemeci, J. Lissowska, W. H. Chow, W. Zatonski et M. H. Ward. 2005. "Occupation and risk of stomach cancer in Poland." *Occup Environ Med* 62 (5): 318-24. <https://doi.org/10.1136/oem.2004.015883>.
- Kubo, A. et D. A. Corley. 2006. "Body Mass Index and Adenocarcinomas of the Esophagus or Gastric Cardia: A Systematic Review and Meta-analysis." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (5): 872. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0860>.
- Kubo, S., H. Kinoshita, K. Hirohashi et H. Hamda. 1995. "Hepatalithiasis associated with cholangiocarcinoma." *World J Surgery* 19 (4): 637-641. <https://doi.org/10.1007/BF00294744>.
- Kuschner, M., R. Lee, G. G. Robeck, J. R. Rossum, M. A. Scheniderman, E. W. Taylor et G. W. Wright. 1974. "A Study of the Problem of Asbestos in Water." *AWWA Journal* 66 (9): 1-22.
- Kyrgiou, M., I. Kalliala, G. Markozannes, M. J. Gunter, E. Paraskevaidis, H. Gabra, P. Martin-Hirsch et K. K. Tsilidis. 2017. "Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature." *BMJ* 356: j477. <https://doi.org/10.1136/bmj.j477>.
- Lagergren, J., R. Bergström, A. Lindgren et O. Nyrén. 1999. "Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma." *N Engl J ed* 340 (11): 825-831. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401101>.
- Langer, A. M. 1974. "Inorganic particles in human tissues and their association with neoplastic disease." *Environ Health Perspect* 9: 229-33. <https://doi.org/10.1289/ehp.749229>.
- Langer, A. M. et R. P. Nolan. 1994. "Chrysotile: its occurrence and properties as variables controlling biological effects." *Ann Occup Hyg* 38 (4): 427-51, 407. <https://doi.org/10.1093/annhyg/38.4.427>.
- Langseth, H. et K. Kjærheim. 2004. "Ovarian cancer and occupational exposure among pulp and paper employees in Norway." *Scan J Work Environ Health* 30 (5): 356-361. <https://doi.org/10.5271/sjweh.823>.
- Launoy, G., N. Desoubaux, A. Leprieur, H. Lefevre et M. Gignoux. 2000. "Major changes in social characteristics in oesophageal cancer patients in France." *Int J Cancer* 85 (6): 895-897.
- Launoy, G., C. Milan, N. E. Day, J. Faivre, P. Pienkowski et M. Gignoux. 1997. "Oesophageal cancer in France: Potential importance of hot alcoholic drinks." *Int J Cancer* 71 (6): 917-923.
- Le Stang, N., V. Bouvier, O. Glehen, L. Villeneuve, F. Galateau-Sallé et B. Clin. 2019. "Incidence and survival of peritoneal malignant mesothelioma between 1989 and 2015: A population-based study." *Cancer Epidemiol* 60: 106-111. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.03.014>.
- Lee, D. H. 1974. "Biological effects of ingested asbestos: report and commentary." *Environ Health Perspect* 9: 113-122. <https://doi.org/10.1289/ehp.749113>.



- LeFevre, M. E., J. B. Warren et D. D. Joel. 1985. "Particles and macrophages in murine Peyer's patches (with 1 color plate)." *Exp Cell Biol* 53 (5): 121-129. <https://doi.org/10.1159/000163304>.
- Lepage, C., A.-M. Bouvier, S. Manfredi, V. Dancourt et J. Faivre. 2006. "Incidence and Management of Primary Malignant Small Bowel Cancers: A Well-defined French Population Study." *Am J Gastroenterol* 101 (12): 2826-2832. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00854.x>.
- Lepage, C., V. Cottet, M. Chauvenet, J.-M. Phelip, L. Bedenne, J. Faivre et A.-M. Bouvier. 2011. "Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: A French population-based study." *J Hepatol* 54 (2): 306-310. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.06.039>.
- Leroy, P., M. R Schock, I. Wagner et H. Holtschulte. 1996. "Asbestos-Cement and Cement-Mortar Lined Pipes." Dans *Internal Corrosion of Water Distribution Systems*, édité par American Water Works Association (AWWA). Denver, Colorado.
- Levin, J. L., J. W. McLarty, G. A. Hurst, A. N. Smith et A. L. Frank. 1998. "Tyler asbestos workers: mortality experience in a cohort exposed to amosite." *Occup Environ Med* 55: 155-160. <https://doi.org/10.1136/oem.55.3.155>.
- Levin, J. L., A. Rouk, S. Shepherd, G. A. Hurst et J. W. McLarty. 2016. "Tyler asbestos workers: A mortality update in a cohort exposed to amosite." *J Toxicol Environ Health Part B* 19 (5-6): 190-200. <https://doi.org/10.1080/10937404.2016.1195319>.
- Levine, D. S. 1985. "Does asbestos exposure cause gastrointestinal cancer?" *Dig Dis Sci* 30 (12): 1189-1198. <https://doi.org/10.1007/BF01314055>.
- Levy, B. S., E. Sigurdson, J. Mandel, E. Laudon et J. Pearson. 1976. "Investigating possible effects of asbestos in city water : Surveillance of gastrointestinal cancer incidence in Duluth, Minnesota." *Am J Epidemiol* 103 (4): 362-368. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112235>.
- Lheureux, S., C. Gourley, I. Vergote et A. M. Oza. 2019. "Epithelial ovarian cancer." *The Lancet* 393 (10177): 1240-1253. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32552-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2).
- Li, B., S. P. Tang et K. Z. Wang. 2016. "Esophagus cancer and occupational exposure to asbestos : Results from a meta-analysis of epidemiology studies." *Dig Esophagus* 29 (5): 421-428. <https://doi.org/10.1111/dote.12341>.
- Li, J., Y. Xiao, S. Peng, J. Lin et M. Chen. 2013. "Characteristics of belching, swallowing, and gastroesophageal reflux in belching patients based on Rome III criteria." *J Gastroenterol Hepatol (Australia)* 28 (8): 1282-1287. <https://doi.org/10.1111/jgh.12187>.
- Liddell, F. D. , A. D. McDonald et J. C. McDonald. 1997. "The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992." *Ann Occup Hyg* 41 (1): 13-36. [https://doi.org/10.1016/S0003-4878\(96\)00044-0](https://doi.org/10.1016/S0003-4878(96)00044-0).
- Lin, S., X. Wang, E. Yano, I. Yu, Y. Lan, M. N. Courtice et D. C. Christiani. 2014. "Exposure to chrysotile mining dust and digestive cancer mortality in a Chinese miner/miller cohort." *Occup Environ Med* 71 (5): 323-328. <https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101360>.
- Liu, G., P. Cheresch et D. W. Kamp. 2013. "Molecular Basis of Asbestos-Induced Lung Disease." *Annu Rev Pathol* 8 (1): 161-187. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-163942>.
- Luberto, F., D. Ferrante, S. Silvestri, A. Angelini, F. Cuccaro, A. M. Nannavecchia, E. Oddone, M. Vicentini, F. Barone-Adesi, T. Cena, D. Mirabelli, L. Mangone, F. Roncaglia, O. Sala, S. Menegozzo, R. Pirastu, D. Azzolina, S. Tunesi, E. Chellini, L. Miligi, P. Perticaroli, A. Pettinari, V. Bressan, E. Merler, P. Girardi, L. Bisceglia, A. Marinaccio, S. Massari, C. Magnani, L. Bauleo, A. Baldassarre, C. Brentisci, B. Cortini, S. Curti, M. Gangemi, G. Gorini, P. Legittimo, F. Marinelli, P. Marinilli, S. Mattioli, M. Musti, C. Panato, V. L.

- M. Pavone, A. Ranucci, E. Romeo, C. Scarnato, C. Storchi, A. Stura et S. Verdi. 2019. "Cumulative asbestos exposure and mortality from asbestos related diseases in a pooled analysis of 21 asbestos cement cohorts in Italy." *Environ Health* 18 (1): 71. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0510-6>.
- Magnani, C., D. Ferrante, F. Barone-Adesi, M. Bertolotti, A. Todesco, D. Mirabelli et B. Terracini. 2008. "Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers." *Occup Environ Med* 65 (3): 164-70. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.032847>.
- Manfredi, S., A. M. Benhamiche, N. Isambert, P. Prost, J. L. Jouve et J. Faivre. 2000. "Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma." *Cancer* 89 (4): 757-762. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000815\)89:4<757::AID-CNCR6>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000815)89:4<757::AID-CNCR6>3.0.CO;2-H).
- Marsh, G. M. 1983. "Critical review of epidemiologic studies related to ingested asbestos." *Environ Health Perspect* 53: 49-56. <https://doi.org/10.1289/ehp.835349>.
- Masson, T. J., F. W. McKay et R. W. Miller. 1974. "Asbestos-like fibers in Duluth water supply: Relation to cancer mortality." *JAMA* 228 (8): 1019-1020. <https://doi.org/10.1001/jama.1974.03230330049021>.
- McConnell, E. E., H. A. Rutter, B. M. Ulland et J. A. Moore. 1983a. "Chronic effects of dietary exposure to amosite asbestos and tremolite in F344 rats." *Environ Health Perspect* 53: 27-44. <https://doi.org/10.1289/ehp.835327>.
- McConnell, E. E., A. M. Shefner, J. H. Rust et J. A. Moore. 1983b. "Chronic effects of dietary exposure to amosite and chrysotile asbestos in Syrian golden hamsters." *Environ Health Perspect* 53: 11-25. <https://doi.org/10.1289/ehp.835311>.
- McDonald, J. C. 1973. "Cancer in chrysotile mines and mills."
- McDonald, J. C., F. D. Liddell, A. Dufresne et A. D. McDonald. 1993. "The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: mortality 1976-88." *Br J Ind Med* 50: 1073-1081. <https://doi.org/10.1136/oem.50.12.1073>.
- McDonald, J. C., F. D. Liddell, G. W. Gibbs, G. E. Eyssen et A. D. McDonald. 1980. "Dust exposure and mortality in chrysotile mining, 1910-75." *Br J Ind Med* 37: 11-24. <https://doi.org/10.1136/oem.37.1.11>.
- McGlynn, K. A., R. E. Tarone et H. B. El-Serag. 2006. "A Comparison of Trends in the Incidence of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma in the United States." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15 (6): 1198. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0811>.
- Meigs, J. W., S. D. Walter, J. F. Heston, J. R. Millette, G. F. Craun, R. S. Woodhull et J. T. Flannery. 1980. "Asbestos cement pipe and cancer in Connecticut 1955-1974." *J Environ Health* 42 (4): 187-191.
- Metintaş, S., H. F. Batirel, H. Bayram, Ü. Yılmaz, M. Karadağ, G. Ak et K. Metintaş. 2017. "Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program." *Int J Environ Res Public Health* 14 (11): 1293. <https://doi.org/10.3390/ijerph14111293>.
- Meurman, L. O., E. Pukkala et M. Hakama. 1994. "Incidence of cancer among anthophyllite asbestos miners in Finland." *Occup Environ Med* 51: 421-425. <https://doi.org/10.1136/oem.51.6.421>.
- Mi, J., W. Peng, X. Jia, B. Wei, L. Yang, L. Hu et R. Lu. 2015. "[A case-control study on the relationship of crocidolite pollution in drinking water with the risk of gastrointestinal cancer in Dayao County]." *Wei Sheng Yen Jiu (J Hyg Res)* 44 (1): 28-32.
- Miller, A. B. 1978. "Asbestos fibre dust and gastro-intestinal malignancies. Review of literature with regard to a cause/effect relationship." *J Chronic Dis* 31 (1): 23-33. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(78\)90078-4](https://doi.org/10.1016/0021-9681(78)90078-4).



- Millette, J. R., R. L. Boone, M. T. Rosenthal et L. J. McCabe. 1981. "The need to control asbestos fibers in potable water supply systems." *Sci Total Environ* 18: 91-102. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(81\)80052-6](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(81)80052-6).
- Millette, J. R., G. F. Craun, J. A. Stober, D. F. Kraemer, H. G. Tousignant, E. Hildago, R. L. Duboise et J. Benedict. 1983. "Epidemiology study of the use of asbestos-cement pipe for the distribution of drinking water in Escambia County, Florida." *Environ Health Perspect* 53: 91-98. <https://doi.org/10.1289/ehp.835391>.
- Miserocchi, G., G. Sancini, F. Mantegazza et G. Chiappino. 2008. "Translocation pathways for inhaled asbestos fibers." *Environ Health* 7: 4. <https://doi.org/10.1186/1476-069x-7-4>.
- Moon, Y. W., S. Y. Rha, S. J. Shin, H. Chang, H. S. Shim et J. K. Roh. 2010. "Adenocarcinoma of the small bowel at a single Korean institute: management and prognosticators." *J Cancer Res Clin Oncol* 136 (3): 387-394. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0668-3>.
- Morgan, A., J. C. Evans, R. J. Evans, R. F. Hounam, A. Holmes et S. G. Doyle. 1975. "Studies on the deposition of inhaled fibrous material in the respiratory tract of the rat and its subsequent clearance using radioactive tracer techniques." *Environ Res* 10 (2): 196-207. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(75\)90083-3](https://doi.org/10.1016/0013-9351(75)90083-3).
- Morgan, A. et A. Holmes. 1982. "The deposition of man-made mineral fibers in the respiratory tract of the rat, their subsequent clearance, solubility in vivo and protein coating." Dans *Biological Effects of Man-Made Mineral Fibers: Proceedings of WHO/IARC conference*. Copenhagen, April 20-22.
- Morgan, A., R. J. Talbot et A. Holmes. 1978. "Significance of fibre length in the clearance of asbestos fibres from the lung." *Br J Ind Med* 35 (2): 146-153. <https://doi.org/10.1136/oem.35.2.146>.
- Morgan, R. W., D. E. Foliart et O. Wong. 1985. "Asbestos and gastrointestinal cancer. A review of the literature." *West J Med* 143 (1): 60-5.
- Morris, R. D. 1995. "Drinking water and cancer." *Environ Health Perspect* 103 Suppl 8 (Suppl 8): 225-31. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103s8225>.
- Mossman, B. T. 1983. "In vitro approaches for determining mechanisms of toxicity and carcinogenicity by asbestos in the gastrointestinal and respiratory tracts." *Environ Health Perspect* 53: 155-161. <https://doi.org/10.1289/ehp.8353155>.
- Musk, A. W., N. H. de Klerk, A. Reid, G. L. Ambrosini, L. Fritschi, N. J. Olsen, E. Merler, M. S. Hobbs et G. Berry. 2008. "Mortality of former crocidolite (blue asbestos) miners and millers at Wittenoom." *Occup Environ Med* 65 (8): 541-3. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.034280>.
- Nahon, P. et J. Zucman-Rossi. 2012. "Single nucleotide polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis." *J Hepatol* 57 (3): 663-674. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.035>.
- National Research Council. 1983. *Drinking Water and Health: Volume 5*. The National Academies Press (Washington, DC). <https://www.nap.edu/catalog/326/drinking-water-and-health-volume-5>.
- National Research Council. 2009. *Science and Decisions: Advancing Risk Assessment*. The National Academies Press (Washington, DC). <https://www.nap.edu/catalog/12209/science-and-decisions-advancing-risk-assessment>.
- Ng, S. C., H. Y. Shi, N. Hamidi, F. E. Underwood, W. Tang, E. I. Benchimol, R. Panaccione, S. Ghosh, J. C. Y. Wu, F. K. L. Chan, J. J. Y. Sung et G. G. Kaplan. 2017. "Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies." *The Lancet* 390 (10114): 2769-2778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0).

- Nielsen, G. D. et I. K. Koponen. 2018. "Insulation fiber deposition in the airways of men and rats. A review of experimental and computational studies." *Regul Toxicol Pharmacol* 94: 252-270. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.01.021>.
- NTP. 1983. "NTP Lifetime Carcinogenesis Studies of Amosite Asbestos (CAS No. 12172-73-5) in Syrian Golden Hamsters (Feed Studies)." *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 249: 1-81.
- NTP. 1985. "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chrysotile Asbestos (CAS No. 12001-29-5) in F344/N Rats (Feed Studies)." *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 295: 1-390.
- NTP. 1988. "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Crocidolite Asbestos (CAS No. 12001-28-4) In F344/N Rats (Feed Studies)." *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 280: 1-178.
- NTP. 1990a. "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Amosite Asbestos (CAS No. 12172-73-5) in F344/N Rats (Feed Studies)." *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 279: 1-341.
- NTP. 1990b. "NTP Lifetime Carcinogenesis Studies of Chrysotile Asbestos (CAS No. 12001-29-5) in Syrian Golden Hamsters (Feed Studies)." *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 246: 1-192.
- NTP. 1990c. "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tremolite (CAS No. 14567-73-8) in F344/N Rats (Feed Studies)." *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser* 277: 1-183.
- NTP OHAT. 2019. *Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration - Revision (March 2019)*. Office of Health Assessment and Translation (OHAT). Division of the National Toxicology Program (NTP). National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). (Research Triangle Park, NC).
- Oberdörster, G. 1993. "Lung Dosimetry: Pulmonary Clearance of Inhaled Particles." *Aerosol Sci Technol* 18 (3): 279-289. <https://doi.org/10.1080/02786829308959605>.
- Oberdörster, G., P. E. Morrow et K. Spurny. 1988. "Size Dependent Lymphatic Short Term Clearance of Amosite Fibres in the Lung." *Ann Occup Hyg* 32 (Inhaled particles VI): 149-156. [https://doi.org/10.1093/annhyg/32.inhaled\\_particles.VI.149](https://doi.org/10.1093/annhyg/32.inhaled_particles.VI.149).
- Oddone, E., D. Ferrante, S. Tunesi et C. Magnani. 2017. "Mortality in asbestos cement workers in Pavia, Italy: A cohort study." *Am J Ind Med* 60 (10): 852-866. <https://doi.org/10.1002/ajim.22750>.
- Oddone, E., C. Modonesi et G. Gatta. 2014. "Occupational exposures and colorectal cancers: a quantitative overview of epidemiological evidence." *World J Gastroenterol* 20 (35): 12431-44. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i35.12431>.
- Offermans, N. S. M., R. Vermeulen, A. Burdorf, R. A. Goldbohm, A. P. Keszei, S. Peters, T. Kauppinen, H. Kromhout et P. A. Van Den Brandt. 2014. "Occupational asbestos exposure and risk of esophageal, gastric and colorectal cancer in the prospective Netherlands cohort study." *Int J Cancer* 135 (8): 1970-1977. <https://doi.org/10.1002/ijc.28817>.
- Ohlson, C. G., B. Klaesson et C. Hogstedt. 1984. "Mortality among asbestos-exposed workers in a railroad workshop." *Scand J Work Environ Health* 10 (5): 283-91. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2329>.
- Ohya, M., M. Kobayashi, T. Sozaki, H. Kanno et K. Nakazawa. 2019. "Malignant peritoneal mesothelioma diagnosed 50 years post-radiotherapy for ovarian cancer in a patient with a history of multiple malignancies: An autopsy case." *Mol Clin Oncol* 11 (4): 397-400. <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1906>.
- Ojajärvi, I. A., T. J. Partanen, A. Ahlbom, P. Boffetta, T. Hakulinen, N. Jourenkova, T. P. Kauppinen, M. Kogevinas, M. Porta, H. U. Vainio, E. Weiderpass et C. H. Wesseling.

2000. "Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis." *Occup Environ Med* 57 (5): 316-24. <https://doi.org/10.1136/oem.57.5.316>.
- OMS. 1998. *Détermination de la concentration des fibres en suspension dans l'air : méthode recommandée : la microscopie optique en contraste de phase (comptage sur membrane filtrante)*. Organisation Mondiale de la santé (World Health Organization) (Genève, Suisse).
- OMS. 2020. *Asbestos in Drinking-water. Draft background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality*. World Health Organization (Organisation Mondiale de la Santé) (Version for public review: 14 December 2020). <https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/water-safety-and-quality/drinking-water-quality-guidelines>.
- Ovarian Cancer Association Consortium Members, Epidemiology Working Group Steering Committee, J. A. Doherty, A. Jensen, L. E. Kelemen, C. L. Pearce, E. Poole, J. M. Schildkraut, K. L. Terry, S. S. Tworoger, P. M. Webb et N. Wentzensen. 2017. "Current Gaps in Ovarian Cancer Epidemiology: The Need for New Population-Based Research." *J Natl Cancer Inst* 109 (10): djx144. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx144>.
- Palascak-Juif, V., A. M. Bouvier, J. Cosnes, B. Flourié, O. Bouché, G. Cadiot, M. Lémann, B. Bonaz, C. Denet, P. Marteau, L. Gambiez, L. Beaugerie, J. Faivre et F. Carbonnel. 2005. "Small Bowel Adenocarcinoma in Patients with Crohn's Disease Compared with Small Bowel Adenocarcinoma De Novo." *Inflamm Bowel Dis* 11 (9): 828-832. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000179211.03650.b6>.
- Panou, V. et O. D. Røe. 2020. "Inherited Genetic Mutations and Polymorphisms in Malignant Mesothelioma: A Comprehensive Review." *Int J Mol Sci* 21 (12). <https://doi.org/10.3390/ijms21124327>.
- Parent, M.-E., J. Siemiatycki et L. Fritschi. 2000. "Workplace exposures and oesophageal cancer." *Occup Environ Med* 57: 325-334. <https://doi.org/10.1136/oem.57.5.325>.
- Paris, C., I. Thaon, F. Héryn, B. Clin, A. Lacourt, A. Luc, G. Coureau, P. Brochard, S. Chamming'S, A. Gislard, P. Galan, S. Hercberg, P. Wild, J. C. Pairon et P. Andujar. 2017. "Occupational asbestos exposure and incidence of colon and rectal cancers in French men : The asbestos-related diseases cohort (ARDCo-Nut)." *Environ Health Perspect* 125 (3): 409-415. <https://doi.org/10.1289/EHP153>.
- Parkin, D. M., L. Boyd et L. C. Walker. 2011. "16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010." *Br J Cancer* 105 Suppl 2 (Suppl 2): S77-S81. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.489>.
- Parmar, J. P. 1992. "Esophageal carcinoma with asbestos bodies." *Am J Ind Med* 21 (4): 605-8. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700210417>.
- Pascolo, L., V. Borelli, V. Canzonieri, A. Gianoncelli, G. Birarda, D. E. Bedolla, M. Salomé, L. Vaccari, C. Calligaro, M. Cotte, B. Hesse, F. Luisi, G. Zabucchi, M. Melato et C. Rizzardi. 2015. "Differential protein folding and chemical changes in lung tissues exposed to asbestos or particulates." *Scientific Reports* 5 (1): 12129. <https://doi.org/10.1038/srep12129>.
- Pascolo, L., A. Gianoncelli, G. Schneider, M. Salomé, M. Schneider, C. Calligaro, M. Kiskinova, M. Melato et C. Rizzardi. 2013. "The interaction of asbestos and iron in lung tissue revealed by synchrotron-based scanning X-ray microscopy." *Scientific Reports* 3 (1): 1123. <https://doi.org/10.1038/srep01123>.
- Patel-Mandlik, K. J., W. H. Hallenbeck et J. R. Millette. 1979. "Asbestos fibers: 1. A modified preparation of tissue samples for analysis by electron microscopy. 2. Presence of fibers in tissues of baboon fed chrysotile asbestos." *J Environ Pathol Toxicol* 2 (6): 1385-95.
- Patel-Mandlik, K. J. et J. R. Millette. 1980. "Evidence of migration of ingested asbestos into various baboon organs." *Scan Electron Microsc*: 347-354.

- Patel-Mandlik, K. J. et J. R. Millette. 1983a. "Accumulation of ingested asbestos fibers in rat tissues over time." *Environ Health Perspect* 53: 197-200.
- Patel-Mandlik, K. J. et J. R. Millette. 1983b. "Chrysotile asbestos in kidney cortex of chronically gavaged rats." *Arch Environ Contam Toxicol* 12 (2): 247-255. <https://doi.org/10.1007/BF01059588>.
- Peng, W. J., X. J. Jia, B. G. Wei, L. S. Yang, Y. Yu et L. Zhang. 2015. "Stomach cancer mortality among workers exposed to asbestos : A meta-analysis." *J Cancer Res Clin Oncol* 141 (7): 1141-1149. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1791-3>.
- Peterson, M. W. et J. Kirschbaum. 1998. "Asbestos-induced lung epithelial permeability: potential role of nonoxidant pathways." *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 275 (2): L262-L268. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1998.275.2.L262>.
- Peto, J., R. Doll, C. Hermon, W. Binns, R. Clayton et T. Goffe. 1985. "Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory." *Ann Occup Hyg* 29 (3): 305-355. <https://doi.org/10.1093/annhyg/29.3.305>.
- Petrick, J. L., M. Braunlin, M. Laversanne, P. C. Valery, F. Bray et K. A. McGlynn. 2016. "International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007." *Int J Cancer* 139 (7): 1534-1545. <https://doi.org/10.1002/ijc.30211>.
- Phalen, R. F., R. G. Cuddihy, G. L. Fisher, O. R. Moss, R. B. Schlesinger, D. L. Swift et H. C. Yeh. 1991. "Main Features of the Proposed NCRP Respiratory Tract Model." *Radiat Prot Dosimetry* 38 (1-3): 179-184. <https://doi.org/10.1093/rpd/38.1-3.179>.
- Piovani, D., S. Danese, L. Peyrin-Biroulet, G. K. Nikolopoulos, T. Lytras et S. Bonovas. 2019. "Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses." *Gastroenterology* 157 (3): 647-659.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016>.
- Pira, E., C. Romano, F. S. Violante, A. Farioli, G. Spatari, C. La Vecchia et P. Boffetta. 2016. "Updated mortality study of a cohort of asbestos textile workers." *Cancer Med* 5 (9): 2623-8. <https://doi.org/10.1002/cam4.824>.
- Pira, E., M. Turbiglio, M. Maroni, P. Carrer, C. La Vecchia, E. Negri et R. Iachetta. 1999. "Mortality Among Workers In The Geothermal Power Plants At Larderello, Italy." *Am J Ind Med* 35: 536-539.
- Polissar, L., R. K. Severson et E. S. Boatman. 1983a. "Cancer risk from asbestos in drinking water : Summary of a case-control study in western Washington." *Environ Health Perspect* 53: 57-60. <https://doi.org/10.1289/ehp.835357>.
- Polissar, L., R. K. Severson et E. S. Boatman. 1983b. "Additional Notes on the CaseControl Study in Western Washington on the Cancer Risk from Asbestos in Drinking Water." *Environ Health Perspect* 53: 189-190. <https://doi.org/10.1289/ehp.8353189>.
- Polissar, L., R. K. Severson et E. S. Boatman. 1984. "A case-control study of asbestos in drinking water and cancer risk." *Am J Epidemiol* 119 (3): 456-471. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113763>.
- Polissar, L., R. K. Severson, E. S. Boatman et D. B. Thomas. 1982. "Cancer incidence in relation to asbestos in drinking water in the Puget Sound region." *Am J Epidemiol* 116 (2): 314-328. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113415>.
- Pontefract, R. D. 1974. "Penetration of asbestos through the digestive wall in rats." *Environ Health Perspect* Vol. 9: 213-214.
- Prat, J. 2015. "FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication." *J Gynecol Oncol* 26 (2): 87-89. <https://doi.org/10.3802/jgo.2015.26.2.87>.
- Probert, C. S., V. Jayanthi, D. Pinder, A. C. Wicks et J. F. Mayberry. 1992. "Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire." *Gut* 33 (5): 687-693. <https://doi.org/10.1136/gut.33.5.687>.



- Pronk, A., P. Leguit, A.A. Hoyneck van Papendrecht, E. Hagelen, T.J. van Vroonhoven et H.A. Verbrugh. 1993. "A cobblestone cell isolated from the human omentum: the mesothelial cell: isolation, identification, and growth characteristics." *In Vitro Cell Dev Biol* 29 (2): 127-134. <https://doi.org/10.1007/BF02630943>.
- Racine, A., F. Carbonnel, S. S. M. Chan, A. R. Hart, H. B. Bueno-de-Mesquita, B. Oldenburg, F. D. M. van Schaik, A. Tjønneland, A. Olsen, C. C. Dahm, T. Key, R. Luben, K.-T. Khaw, E. Riboli, O. Grip, S. Lindgren, G. Hallmans, P. Karling, F. Clavel-Chapelon, M. M. Bergman, H. Boeing, R. Kaaks, V. A. Katzke, D. Palli, G. Masala, P. Jantchou et M.-C. Boutron-Ruault. 2016. "Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the EPIC Study." *Inflamm Bowel Dis* 22 (2): 345-354. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000638>.
- Raffn, E., E. Lynge, K. Juel et B. Korsgaard. 1989. "Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos cement industry in Denmark." *Br J Ind Med* 46: 90-96. <https://doi.org/10.1136/oem.46.2.90>.
- Raffn, E., E. Villadsen et E. Lynge. 1996. "Colorectal Cancer in Asbestos Cement Workers in Denmark." *Am J Ind Med* 30: 267-272.
- Reid, A., G. Ambrosini, N. de Klerk, L. Fritschi et B. Musk. 2004. "Aerodigestive and gastrointestinal tract cancers and exposure to crocidolite (blue asbestos): incidence and mortality among former crocidolite workers." *Int J Cancer* 111 (5): 757-61. <https://doi.org/10.1002/ijc.20313>.
- Reid, A., N. de Klerk et A. W. Musk. 2011. "Does exposure to asbestos cause ovarian cancer? A systematic literature review and meta-analysis." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 (7): 1287-95. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-10-1302>.
- Reid, A., E. Merler, S. Peters, N. Jayasinghe, V. Bressan, P. Franklin, F. Brims, N. H. de Klerk et A. W. Musk. 2018. "Migration and work in postwar Australia: mortality profile comparisons between Australian and Italian workers exposed to blue asbestos at Wittenoom." *Occup Environ Med* 75 (1): 29-36. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104322>.
- Reid, B. M., J. B. Permeth et T. A. Sellers. 2017. "Epidemiology of ovarian cancer: a review." *Cancer Biol Med* 14 (1): 9-32. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084>.
- Repp, K., R. Lorbeer, T. Ittermann, S. Gläser, U. John, W. Hoffmann et H. Völzke. 2015. "Occupational exposure to asbestos is associated with increased mortality in men recruited for a population-based study in Germany." *Int J Occup Med Environ Health* 28 (5): 849-862. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.00549>.
- Riera, M., P. McCulloch, L. Pazmany et T. Jagoe. 2006. "Optimal method for isolation of human peritoneal mesothelial cells from clinical samples of omentum." *Journal of Tissue Viability* 16 (4): 22-24. [https://doi.org/10.1016/S0965-206X\(06\)64005-9](https://doi.org/10.1016/S0965-206X(06)64005-9).
- Rooney, A. A., A. L. Boyles, M. S. Wolfe, J. R. Bucher et K. A. Thayer. 2014. "Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments." *Environ Health Perspect* 122 (7): 711-718. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307972>.
- Rowe, J. N. 1983. "Relative source contributions of diet and air to ingested asbestos exposure." *Environ Health Perspect* 53: 115-20. <https://doi.org/10.1289/ehp.8353115>.
- Rubenstein, J. H. et J. B. Taylor. 2010. "Meta-analysis: The association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux." *Aliment Pharmacol Ther* 32 (10): 1222-1227. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04471.x>.
- Sadler, T. D., W. N. Rom, J. L. Lyon et J. O. Mason. 1981. "The use of asbestos-cement pipe for public water supply and the incidence of cancer in selected communities in Utah, 1967-1976." Graduate Thesis, Univ. Utah (Citée dans Marsh (1983)).

- Sadler, T. D., W. N. Rom, J. L. Lyon et J. O. Mason. 1984. "The use of asbestos-cement pipe for public water supply and the incidence of cancer in selected communities in Utah." *J Community Health* 9 (4): 285-293. <https://doi.org/10.1007/BF01338728>.
- Santibanez, M., J. Alguacil, M. G. de la Hera, E. M. Navarrete-Munoz, J. Llorca, N. Aragonés, T. Kauppinen, J. Vioque et Panesoes Study Group. 2012. "Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type." *Occup Environ Med* 69 (4): 268-75. <https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100071>.
- Santibanez, M., J. Vioque, J. Alguacil, X. Barber, M. Garcia de la Hera, T. Kauppinen et Panesoes Study Group. 2008. "Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by histological type: a case-control study in eastern Spain." *Occup Environ Med* 65 (11): 774-81. <https://doi.org/10.1136/oem.2007.037929>.
- Santibanez, M., J. Vioque, J. Alguacil, M. G. de la Hera, E. Moreno-Osset, A. Carrato, M. Porta et T. Kauppinen. 2010. "Occupational exposures and risk of pancreatic cancer." *Eur J Epidemiol* 25 (10): 721-30. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9490-0>.
- Santucci, C., C. Bosetti, G. Peveri, X. Liu, V. Bagnardi, C. Specchia, S. Gallus et A. Lugo. 2019. "Dose–risk relationships between cigarette smoking and ovarian cancer histotypes: a comprehensive meta-analysis." *Cancer Causes Control* 30 (9): 1023-1032. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01198-8>.
- Saxena, K. C., L. Srivastava et R. K. S. Dogra. 1982. "Biochemical and Histopathological Response to Chrysotile Ingestion in Guinea Pigs." *Ind Health* 20 (1): 19-25. <https://doi.org/10.2486/indhealth.20.19>.
- Sayan, M. et B. T. Mossman. 2016. "The NLRP3 inflammasome in pathogenic particle and fibre-associated lung inflammation and diseases." *Part Fibre Toxicol* 13 (1): 51. <https://doi.org/10.1186/s12989-016-0162-4>.
- Schaffner, T., J. Mueller, M. W. Hess, H. Cottier, B. Sordat et C. Ropke. 1974. "The bursa of Fabricius: a central organ providing for contact between the lymphoid system and intestinal content." *Cell Immunol* 13 (2): 304-12. [https://doi.org/10.1016/0008-8749\(74\)90247-0](https://doi.org/10.1016/0008-8749(74)90247-0).
- Schiff, E. R., M. Frampton, F. Semplici, S. L. Bloom, S. A. McCartney, R. Vega, L. B. Lovat, E. Wood, A. L. Hart, D. Crespi, M. A. Furman, S. Mann, C. D. Murray, A. W. Segal et A. P. Levine. 2018. "A New Look at Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease in the Ashkenazi Jewish Population." *Dig Dis Sci* 63 (11): 3049-3057. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5219-9>.
- Schinwald, A. et K. Donaldson. 2012. "Use of back-scatter electron signals to visualise cell/nanowires interactions in vitro and in vivo; frustrated phagocytosis of long fibres in macrophages and compartmentalisation in mesothelial cells in vivo." *Part Fibre Toxicol* 9: 34. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-9-34>.
- Schneider, U. et R. R. Maurer. 1977. "Asbestos and embryonic development." *Teratology* 15 (3): 273-279. <https://doi.org/10.1002/tera.1420150309>.
- Schneiderman, M. A. 1974. "Digestive system cancer among persons subjected to occupational inhalation of asbestos particles: a literature review with emphasis on dose response." *Environ Health Perspect* 9: 307-11. <https://doi.org/10.1289/ehp.749307>.
- Sebastien, P., R. Masse et J. Bignon. 1980. "Recovery of ingested asbestos fibers from the gastrointestinal lymph in rats." *Environ Res* 22 (1): 201-216. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(80\)90132-2](https://doi.org/10.1016/0013-9351(80)90132-2).
- Severson, R. K. 1979. "A study of the effects of asbestos in drinking water and cancer incidence in the Puget Sound Region." M.S. Thesis, Univ. Washington, Seattle, WA (Citée dans Marsh (1983)).
- Shea, B. J., J. M. Grimshaw, G. A. Wells, M. Boers, N. Andersson, C. Hamel, A. C. Porter, P. Tugwell, D. Moher et L. M. Bouter. 2007. "Development of AMSTAR: a measurement



- tool to assess the methodological quality of systematic reviews." *BMC Med Res Methodol* 7 (1): 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.
- Shin, H.-R., J.-K. Oh, M. K. Lim, A. Shin, H.-J. Kong, K.-W. Jung, Y.-J. Won, S. Park, S.-J. Park et S.-T. Hong. 2010. "Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea." *J Korean Med Sci* 25 (7): 1011-1016. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.7.1011>.
- Shinohara, N., T. Nakazato, K. Ohkawa, M. Tamura, N. Kobayashi, Y. Morimoto, T. Oyabu, T. Myojo, M. Shimada, K. Yamamoto, H. Tao, M. Ema, M. Naya et J. Nakanishi. 2016. "Long-term retention of pristine multi-walled carbon nanotubes in rat lungs after intratracheal instillation." *J Appl Toxicol* 36 (4): 501-509. <https://doi.org/10.1002/jat.3271>.
- Shivananda, S., J. Lennard-Jones, R. Logan, N. Fear, A. Price, L. Carpenter et M. van Blankenstein. 1996. "Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD)." *Gut* 39 (5): 690-697. <https://doi.org/10.1136/gut.39.5.690>.
- Sigurdson, E. E. 1983. "Observations of Cancer Incidence Surveillance in Duluth, Minnesota." *Environ Health Perspect* 63: 61-67. <https://doi.org/10.1289/ehp.835361>.
- Sigurdson, E. E., B. S. Levy, J. Mandel, R. McHugh, L. J. Michienzi, H. Jagger et J. Pearson. 1981. "Cancer Morbidity Investigations: lessons from the Duluth study of possible effects of asbestos in drinking water " *Environ Res* 25: 50-61. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(81\)90079-7](https://doi.org/10.1016/0013-9351(81)90079-7).
- Sindjic, M. D. et D. A. Cemerikic. 1977. "Histopathological changes in the kidneys of rats following administration of asbestos, silicon and cadmium." *IRCS Med Sci Dug Metab Toxicol* 5 (7-9): 322-323.
- Slomovitz, B., C. de Haydu, M. Taub, R. L. Coleman et B. J. Monk. 2021. "Asbestos and ovarian cancer: examining the historical evidence." *Int J Gynecol Cancer* 31 (1): 122. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001672>.
- Smailyte, G., J. Kurtinaitis et A. Andersen. 2004. "Cancer mortality and morbidity among Lithuanian asbestos-cement producing workers." *Scand J Work Environ Health* 30 (1): 64-70. <https://doi.org/10.5271/sjweh.766>.
- Smith, J. A. 1994. "Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword." *J Leukoc Biol* 56 (6): 672-86. <https://doi.org/10.1002/jlb.56.6.672>.
- Smith, W. E., D. D. Hubert, H. J. Sobel, E. T. Peters et T. E. Doerfler. 1980. "Health of experimental animals drinking water with and without amosite asbestos and other mineral particles." *J Environ Pathol Toxicol* 3 (5-6): 277-300.
- Sørensen, R. D., T. H. Schnack, M. A. Karlsen et C. K. Høgdall. 2015. "Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: A common disease or separate entities — A systematic review." *Gynecol Oncol* 136 (3): 571-581. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.01.534>.
- Stewart, C., C. Ralyea et S. Lockwood. 2019. "Ovarian Cancer: An Integrated Review." *Semin Oncol Nurs* 35 (2): 151-156. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.001>.
- Stöber, W. et R. O. McClellan. 1997. "Pulmonary Retention and Clearance of Inhaled Biopersistent Aerosol Particles: Data-Reducing Interpolation Models and Models of Physiologically Based Systems: - A Review of Recent Progress and Remaining Problems." *Crit Rev Toxicol* 27 (6): 539-598. <https://doi.org/10.3109/10408449709084404>.
- Stöber, W., P. E. Morrow, W. Koch et G. Morawietz. 1994. "Alveolar clearance and retention of inhaled insoluble particles in rats simulated by a model inferring macrophage particle

- load distributions." *J Aerosol Sci* 25 (5): 975-1002. [https://doi.org/10.1016/0021-8502\(94\)90060-4](https://doi.org/10.1016/0021-8502(94)90060-4).
- Storeygard, A. R. et A. L. Brown Jr. 1977. "Penetration of the small intestinal mucosa by asbestos fibers." *Mayo Clinic Proceedings* 52 (12): 809-812.
- Sturm, R. 2009. "A theoretical approach to the deposition of cancer-inducing asbestos fibers in the human respiratory tract." *The Open Lung Cancer* 2: 1-11. <https://doi.org/10.2174/1876819900902010001>.
- Sturm, R. et W. Hofmann. 2009. "A theoretical approach to the deposition and clearance of fibers with variable size in the human respiratory tract." *Journal of Hazardous Materials* 170 (1): 210-218. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.04.107>.
- Suzuki, Y. et N. Kohyama. 1991. "Translocation of inhaled asbestos fibers from the lung to other tissues." *Am J Ind Med* 19 (6): 701-4. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700190603>.
- Szendroi, M., L. Nemeth et G. Vajta. 1983. "Asbestos bodies in a bile duct cancer after occupational exposure." *Environ Res* 30 (2): 270-80. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(83\)90213-x](https://doi.org/10.1016/0013-9351(83)90213-x).
- Tandon, R. T., Y. Jimenez-Cortez, R. Taub et A. C. Borczuk. 2017. "Immunohistochemistry in Peritoneal Mesothelioma: A Single-Center Experience of 244 Cases." *Arch Pathol Lab Med* 142 (2): 236-242. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0092-OA>.
- Tarter, M. E. 1981. "Pattern recognition in the context of an asbestos cancer threshold study." Preprint, Proc. 13th Ann. Symp. Interface: Computer Science Statistic (Cité dans Marsh (1983)).
- Tarter, M. E., R. C. Cooper et W. R. Freeman. 1983. "A graphical analysis of the interrelationships among waterborne asbestos, digestive system cancer and population density." *Environ Health Perspect* 53: 79-89. <https://doi.org/10.1289/ehp.835379>.
- Toft, P., D. Wigle, J. C. Meranger et Y. Mao. 1981. "Asbestos and drinking water in Canada." *Sci Total Environ* 18 (1081): 77-89. [https://doi.org/10.1016/s0048-9697\(81\)80051-4](https://doi.org/10.1016/s0048-9697(81)80051-4).
- Torre, L. A., F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent et A. Jemal. 2015. "Global cancer statistics, 2012." *CA Cancer J Clin* 65 (2): 87-108. <https://doi.org/https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
- Tossavainen, A., A. Karjalainen et P. J. Karhunen. 1994. "Retention of asbestos fibers in the human body." *Environ Health Perspect* 102 Suppl 5: 253-5. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s5253>.
- Travis, L. B., M. Hauptmann, L. K. Gaul, H. H. Storm, M. B. Goldman, U. Nyberg, E. Berger, M. L. Janower, P. Hall, R. R. Monson, L.-E. Holm, C. E. Land, D. Schottenfeld, J. D. Boice Jr et M. Andersson. 2003. "Site-Specific Cancer Incidence and Mortality after Cerebral Angiography with Radioactive Thorotrast." *Radiation Research* 160 (6): 691-706. <https://doi.org/10.1667/RR3095>.
- Truhaut, R. et I. Chouroulinkov. 1989. "Effect of long-term ingestion of asbestos fibres in rats." *IARC Sci Publ* (90): 127-133.
- Turati, F., R. Talamini, C. Pelucchi, J. Polesel, S. Franceschi, A. Crispo, F. Izzo, C. La Vecchia, P. Boffetta et M. Montella. 2013. "Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk." *Br J Cancer* 108 (1): 222-228. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.492>.
- Uibu, T., E. Vanhala, A. Sajantila, P. Lunetta, P. Mäkelä-Bengs, S. Goebeler, M. Jäntti et A. Tossavainen. 2009. "Asbestos fibers in para-aortic and mesenteric lymph nodes." *Am J Ind Med* 52 (6): 464-470. <https://doi.org/10.1002/ajim.20694>.
- Ulvestad, B., K. Kjaerheim, J. I. Martinsen, G. Damberg, A. Wannag, G. Mowe et A. Andersen. 2002. "Cancer incidence among workers in the asbestos-cement producing industry in Norway." *Scand J Work Environ Health* 28 (6): 411-7. <https://doi.org/10.5271/sjweh.693>.

- Uniken Venema, W. T. C., M. D. Voskuil, G. Dijkstra, R. K. Weersma et E. A. M. Festen. 2017. "The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality." *J Pathol* 241 (2): 146-158. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/path.4817>.
- US EPA. 1980. *Ambient water quality criteria for asbestos*. Office of Water Regulations and Standards Criteria and Standards Division, U.S. Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/wqc/ambient-water-quality-criteria-asbestos>.
- US EPA. 1988. *Drinking water criteria document for asbestos*. Environmental Criteria and Assessment Office, U.S. Environmental Protection Agency. <https://semspub.epa.gov/work/08/1772047.pdf>.
- Valić, F. et D. Beritic-Stahuljak. 1993. "Is chrysotile asbestos exposure a significant health risk to the general population?" *Cent Eur J Public Health* 1 (1): 26-30.
- van Laarhoven, K. et C. Quintiliani. 2020. "CT Scans of Asbestos Cement Pipes to Support the Development of Better Condition Assessments." *Environ Sci Proc* 2: 11. <https://doi.org/10.3390/environsciproc2020002011>.
- Varga, C., G. Horváth et V. Timbrell. 1996. "In vivo studies on genotoxicity and cogenotoxicity of ingested UICC anthophyllite asbestos." *Cancer Letters* 105 (2): 181-185. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(96\)04278-4](https://doi.org/10.1016/0304-3835(96)04278-4).
- Varga, C., G. Horváth et V. Timbrell. 1999. "On the mechanism of cogenotoxic action between ingested amphibole asbestos fibres and benzo[a]pyrene : II. Tissue specificity studies using comet assay." *Cancer Letters* 139 (2): 173-176. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(99\)00032-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(99)00032-4).
- Volkheimer, G. 1974. "Passage of particles through the wall of the gastrointestinal tract." *Environ Health Perspect* 9: 215-25. <https://doi.org/10.1289/ehp.749215>.
- Volkheimer, G. 1977. "Persorption of particles: physiology and pharmacology." *Adv Pharmacol Chemother* 14: 163-187. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)60188-x](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)60188-x).
- Volkheimer, G. 1993. "[Persorption of microparticles]." *Pathologe* 14 (5): 247-52.
- Wagner, J. C., G. Berry, T. J. Cooke, R. J. Hill, F. D. Pooley et J. W. Skidmore. 1975. "Animal experiments with talc." *Inhaled particles* 4 Pt 2: 647-654.
- Wang, F., Y. Wang, X. Yao, C. Ma, Y. Yin et M. Song. 2019. "Length and diameter-dependent phagocytosis and cytotoxicity of long silver nanowires in macrophages." *Chemosphere* 237: 124565. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124565>.
- Wang, X., S. Lin, I. Yu, H. Qiu, Y. Lan et E. Yano. 2013. "Cause-specific mortality in a Chinese chrysotile textile worker cohort." *Cancer Sci* 104 (2): 245-9. <https://doi.org/10.1111/cas.12060>.
- Ward, J. M., A. L. Frank, M. Wenk, D. Devor et R. E. Tarone. 1980. "Ingested asbestos and intestinal carcinogenesis in F344 rats." *J Environ Pathol Toxicol* 3 (5-6): 301-312.
- Wargovich, M. J., V. R. Brown et J. Morris. 2010. "Aberrant crypt foci: the case for inclusion as a biomarker for colon cancer." *Cancers (Basel)* 2 (3): 1705-16. <https://doi.org/10.3390/cancers2031705>.
- Weinzweig, M. et R. J. Richards. 1983. "Quantitative assessment of chrysotile fibrils in the bloodstream of rats which have ingested the mineral under different dietary conditions." *Environ Res* 31 (2): 245-55. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(83\)90001-4](https://doi.org/10.1016/0013-9351(83)90001-4).
- Weiss, W. 1990. "Asbestos and colorectal cancer." *Gastroenterology* 99 (3): 876-84. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90984-9](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90984-9).
- Weiss, W. 1995. "The lack of causality between asbestos and colorectal cancer." *J Occup Environ Med* 37 (12): 1364-73. <https://doi.org/10.1097/00043764-199512000-00006>.
- Welzel, T. M., L. Mellekjaer, G. Gloria, L. C. Sakoda, A. W. Hsing, L. El Ghormli, J. H. Olsen et K. A. McGlynn. 2007. "Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk

- population: A nationwide case-control study." *Int J Cancer* 120 (3): 638-641. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ijc.22283>.
- Westlake, G. E., H. J. Spjut et M. N. Smith. 1965. "Penetration of colonic mucosa by asbestos particles. An electron microscopic study in rats fed asbestos dust." *Laboratory Investigation* 14 (11): 2029-2033.
- White, E. P., J. Mordak et J. Wheeler. 1988. *Deterioration of asbestos cement water mains (MSP 9731 SLD) - Final report to the Department of the Environment*. Water Research Center (WRC) (Swindon, UK). <https://cdn.dwi.gov.uk/wp-content/uploads/2020/10/27105759/dwi0122.pdf>.
- Wigle, D. T. 1977. "Cancer mortality in relation to asbestos in municipal water supply." *Arch Environ Health* 32 (4): 185-190. <https://doi.org/10.1080/00039896.1977.10667278>.
- Wigle, D. T., Y. Mao, R. Semenciw, M. H. Smith et P. Toft. 1986. "Contaminants in Drinking Water and Cancer Risks in Canadian Cities." *Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Santé Publique* 77 (5): 335-342.
- Winther, K. V., T. Jess, E. Langholz, P. Munkholm et V. Binder. 2003. "Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County." *Gastroenterology* 125 (6): 1576-1582. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.09.036>.
- Witschger, O. et J-F. Fabries. 2005. "Particules ultra-fines et santé au travail: 1- Caractéristiques et effets potentiels sur la santé." *INRS - Hygiène et sécurité du travail (HST)* ND2227-199-05: 21-35.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2018. *Food, nutrition, physical activity and pancreatic cancer, Continuous Update Project Expert Report 2018*. Available at [dietandcancerreport.org](http://dietandcancerreport.org).
- Wu, W. T., Y. J. Lin, C. Y. Li, P. J. Tsai, C. Y. Yang, S. H. Liou et T. N. Wu. 2015. "Cancer attributable to asbestos exposure in shipbreaking workers : A matched-cohort study." *Plos One* 10 (7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133128>.
- Wu, W. T., Y. J. Lin, H. S. Shiue, C. Y. Li, P. J. Tsai, C. Y. Yang, S. H. Liou et T. N. Wu. 2014. "Cancer incidence of Taiwanese shipbreaking workers who have been potentially exposed to asbestos." *Environ Res* 132: 370-8. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.04.026>.
- Wu, W. T., Y. H. Lu, Y. J. Lin, Y. H. Yang, H. S. Shiue, J. H. Hsu, C. Y. Li, C. Y. Yang, S. H. Liou et T. N. Wu. 2013. "Mortality among shipbreaking workers in Taiwan - A retrospective cohort study from 1985 to 2008." *Am J Ind Med* 56 (6): 701-708. <https://doi.org/10.1002/ajim.22135>.
- Yadav, P., D. Ellinghaus, G. Rémy, S. Freitag-Wolf, A. Cesaro, F. Degenhardt, G. Boucher, M. Delacre, International I. B. D. Genetics Consortium, L. Peyrin-Biroulet, M. Pichavant, J. D. Rioux, P. Gosset, A. Franke, L. P. Schumm, M. Krawczak, M. Chamailard, A. Dempfle et V. Andersen. 2017. "Genetic Factors Interact With Tobacco Smoke to Modify Risk for Inflammatory Bowel Disease in Humans and Mice." *Gastroenterology* 153 (2): 550-565. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.010>.
- Yanamala, N., E. R. Kisin, D. W. Gutkin, M. R. Shurin, M. Harper et A. A. Shvedova. 2018. "Characterization of pulmonary responses in mice to asbestos/asbestiform fibers using gene expression profiles." *J Toxicol Environ Health Part A* 81 (4): 60-79. <https://doi.org/10.1080/15287394.2017.1408201>.
- Yoshikawa, Y., M. Emi, T. Nakano et G. Gaudino. 2020. "Mesothelioma developing in carriers of inherited genetic mutations." *Transl Lung Cancer Res* 9 (Suppl 1): S67-S76. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.15>.

- Zaidi, S. H., G. S. Gupta, Q. Rahman, J. L. Kaw et R. Shanker. 1976. "Early response of gastric mucosa to ingested asbestos dust and the dissolution of nickel." *Environ Res* 12 (2): 139-43. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(76\)90016-5](https://doi.org/10.1016/0013-9351(76)90016-5).
- Zheng, B., L. Zang, W. Li, H. Li, H. Wang, M. Zhang et X. Song. 2019. "Quantitative analysis of asbestos in drinking water and its migration in mice using fourier-transform infrared spectroscopy and inductively coupled plasma optical emission spectrometry." *Analytica Chimica Acta* 1058: 29-38. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.12.022>.

---

# ANNEXES

---



## Annexe 1 : Lettre de saisine



DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ  
SD/Prévention des risques liés à l'environnement  
et à l'alimentation  
Bureau Qualité des eaux  
Bureau Environnement intérieur, milieux de travail  
et accidents de la vie courante

Paris, le 27 DEC. 2017

N° D-17-004074 : k48-

Le Directeur général de la santé

à

Monsieur le Directeur général de  
l'Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et  
du travail  
Direction Evaluation des Risques  
(D.E.R.)  
UERE - UERA  
14 rue Pierre et Marie Curie  
94701 MAISONS-ALFORT Cedex

**OBJET** : Revue systématique de la littérature relative aux risques liés à l'ingestion d'amiante, notamment via l'eau

**N/Réf** : En lien avec la saisine DGS EA4 N° 170012 (numéro de dossier à rappeler dans toute correspondance)

Deux études italiennes de Di Ciaula et al. relatives à l'ingestion d'amiante ont été publiées récemment (2016, 2017) dans une revue scientifique et ont été reprises dans la presse française. Compte tenu de la potentielle sensibilité de ce sujet, j'ai sollicité en date du 31 mai 2017 l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) sur ces travaux italiens et les éventuelles suites qu'il conviendrait d'y donner en matière d'évaluation des risques sanitaires. L'Anses a rendu le 7 novembre 2017 une note d'appui scientifique et technique relative à l'analyse des deux articles de Di Ciaula et al.

Dans sa note, l'Anses préconise de conduire une revue systématique de la littérature, portant sur les études épidémiologiques évaluant l'exposition à l'amiante par ingestion d'eau de boisson, sur les études expérimentales relatives aux dangers liés à l'ingestion d'amiante et sur les études relatives aux mécanismes d'action de l'amiante en lien avec les voies d'exposition. Compte tenu des enjeux liés à l'amiante et de la particularité de ce sujet, je partage votre analyse et confirme, par le présent courrier, l'intérêt pour la DGS que l'Anses initie, dès 2018, une telle revue de la littérature.

Le Directeur Général de la Santé,

14, AVENUE DUQUESNE – 75350 PARIS 07 SP  
TÉLÉPHONE : 01 40 56 60 00

Professeur Benoît VALLET

## Annexe 2 : Etiologie et facteurs de risques des cancers digestifs, du cancer de l'ovaire et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les paragraphes ci-dessous incluent une brève synthèse de l'étiologie et des facteurs de risques des cancers de l'œsophage (page 234), de l'estomac (page 235), de l'intestin grêle (page 237), du côlon-rectum (page 238), du pancréas (page 239), du foie (page 240), des voies biliaires (page 242), du péritoine (page 243) et de l'ovaire (page 246) ainsi que des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (page 249).

### 1. Cancer de l'œsophage

#### 1.1. Épidémiologie

##### Monde

En 2018, le cancer de l'œsophage était le 8<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde, avec 572 034 nouveaux cas (soit 3,2% de l'ensemble des cancers) (CIRC 2020). Il s'agit de la 6<sup>ème</sup> cause la plus fréquente de décès par cancer, avec 508 585 décès en 2018 (soit 5,3% de tous les décès par cancer).

D'importantes variations géographiques sont observées, liées à des expositions différentes aux facteurs de risque du cancer de l'œsophage dans le monde. Ainsi, le carcinome épidermoïde de l'œsophage est plus fréquent en Asie centrale et Asie du sud-est (79% des cas dans le monde) alors que les adénocarcinomes de l'œsophage sont plus fréquents en Europe du nord et de l'ouest, en Amérique du Nord et en Océanie (46% des cas dans le monde) (Arnold *et al.* 2015b).

##### Europe

En Europe, en 2018, le taux d'incidence du cancer de l'œsophage était de 9,3% tous sexes confondus, et le taux de mortalité lié à ce cancer de 8,9% (CIRC 2020).

##### France

En France, avec 4 251 nouveaux cas chez l'homme et 1 194 chez la femme en 2018, et respectivement 2 851 et 874 décès liés à celui-ci chez l'homme et chez la femme (Defossez *et al.* 2019), le cancer de l'œsophage se situe au 3<sup>ème</sup> rang des cancers digestifs, après le cancer colorectal et le cancer de l'estomac. Il présente une nette prépondérance masculine (80%).

Les taux annuels d'incidence chez l'homme et chez la femme en France étaient respectivement de 6,8/100 000 et de 1,5/100 000 en 2018. Une diminution de l'incidence de ce cancer chez l'homme est constatée depuis 1990 (variation annuelle moyenne d'incidence de -2,7% entre 1990 et 2018, notamment pour les cancers épidermoïdes, alors que les nouveaux cas d'adénocarcinomes ont tendance à augmenter). En revanche, il existe une légère tendance à l'augmentation de l'incidence des cancers de l'œsophage chez la femme (variation annuelle moyenne d'incidence de 0,9% entre 1990 et 2018) (Defossez *et al.* 2019).

Le cancer de l'œsophage est, chez l'homme, l'un des cancers pour lequel il existe la plus grande variabilité géographique. On observe en effet en France un fort gradient nord/sud, croissant vers le nord du pays. Parmi les départements couverts par un registre des cancers, les 3 départements où l'incidence du cancer de l'œsophage est la plus élevée sont la Manche, la Somme et le Calvados (dans le Calvados, le taux d'incidence annuelle pour l'homme étant de 17/100 000)(Desoubreaux *et al.* 1999; Launoy *et al.* 2000; Launoy *et al.* 1997).

Il s'agit d'un cancer de la deuxième moitié de la vie, rare avant 25 ans, présentant un pic vers 60 ans. Son pronostic est sombre, puisque la survie est inférieure à 10% à 5 ans (pour les 2 sexes confondus, c'est la 12<sup>ème</sup> cause de décès par cancer).

Le type histologique prépondérant est le type épidermoïde (touchant 65% des patients), 10 fois plus fréquent que l'adénocarcinome (26%).

## 1.2. Étiologies

Les facteurs de risque de cancer de l'œsophage sont variables selon le type histologique.

### Carcinome épidermoïde

Le principal facteur de risque du cancer de l'œsophage de type épidermoïde est l'association alcool-tabac (Baan *et al.* 2007; CIRC 2004), avec un effet synergique des deux substances (une consommation quotidienne supérieure à 80g d'alcool par jour multiplierait par 18 le risque de cancer de l'œsophage). L'ingestion répétée de liquides chauds (et notamment d'alcool chaud, comme dans le traditionnel mélange normand « café-Calvados ») est également un facteur de risque (Desoubieux *et al.* 1999).

Un déficit enzymatique en aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) pourrait augmenter le risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage en lien avec la consommation d'alcool (Brooks *et al.* 2009).

D'autres facteurs sont évoqués, comme une carence en vitamines B1, B6, B12, C et en magnésium, zinc et sélénium, conduisant à conseiller la consommation de fruits, de légumes et de thé vert (riche en anti-oxydants).

### Adénocarcinome

Trois pathologies sont clairement associées au cancer de l'œsophage de type adénocarcinome :

- le reflux gastro-oesphagien à l'origine d'une œsophagite peptique chronique, parce qu'elle se complique d'un endobrachyœsophage, qui favorise la survenue des adénocarcinomes (Rubenstein et Taylor 2010) ;
- le « Syndrome de Plummer Vinson », encore appelé « dysphagie sidéropénique », qui se complique fréquemment de cancers du haut œsophage ;
- l'œsophagite due à une sténose par brûlure d'origine caustique ;
- une indice de masse corporel élevé (Doherty *et al.* 2012; Kubo et Corley 2006) ;
- le tabagisme.

Pour les 2 types histologiques de cancer de l'œsophage, des facteurs génétiques sont également évoqués. Plusieurs études sont également en faveur d'un lien entre le cancer de l'œsophage et l'exposition professionnelle à l'amiante (SMR=1,24 [1,12–1,37]) (Clin *et al.* 2017; Li, Tang et Wang 2016).

## 2. Cancer de l'estomac et de la jonction œsogastrique

L'incidence du cancer de l'estomac est en diminution depuis 50 ans dans les pays occidentaux, mais ce cancer reste fréquent et grave. L'incidence du cancer gastrique est très hétérogène dans le monde : zones de forte incidence : Asie, Amérique centrale et du Sud ; zones de faible incidence : Europe de l'Ouest et Amérique du Nord.

L'adénocarcinome du cardia (jonction œsogastrique) présente des particularités épidémiologiques et étiologiques. Son incidence a augmenté de 77% entre les années 1974-1976 et 1996-1998 (Blot *et al.* 1991) dans les pays occidentaux passant de 1,9 à 3,4 cas pour 100 000 habitants/an, selon les données du registre américain du *National Cancer Institute* (Corley et Kubo 2004). Des facteurs de risque différents de ceux du cancer de l'estomac ont été identifiés.

## 2.1. Épidémiologie

### Monde

En 2012, 951 000 nouveaux cas de cancers gastriques ont été diagnostiqués dans le monde (7,8% des cas de cancers), responsable de 723 100 décès (3<sup>ème</sup> rang des causes de mortalité liées au cancer) (Torre *et al.* 2015).

Concernant le cancer du cardia, le nombre de cas décrit semble croître, aussi bien dans les pays à forte ou faible incidence, probablement en rapport avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité.

### Europe

Entre 1988 et 2008, les taux d'incidence ont diminué, particulièrement en Europe du Sud et de l'Ouest avec une baisse d'incidence annuelle atteignant 6% en Italie et en Suisse (Arnold *et al.* 2015a). Les taux de mortalité européenne par cancer gastrique, chez l'homme et la femme, ont diminué entre 1980-1984 et 2000-2004.

### France

Le cancer de l'estomac est diagnostiqué chez les personnes de plus de 65 ans dans 61% des cas et chez les hommes dans 65% des cas. En 2018, 6 557 cas incidents de cancer gastrique ont été diagnostiqués, soit 1,9% de tous les cancers. L'incidence du cancer du corps gastrique a diminué chez l'homme et la femme respectivement de 2,3% et 1,4% par an de 2010 à 2018 (Defossez *et al.* 2019).

Peu de données épidémiologiques sont disponibles pour la France concernant spécifiquement le cancer du cardia.

Le pronostic du cancer de l'estomac en France est intermédiaire avec une survie relative à 5 ans de 59% pour les cancers localisés, de 21% pour les cancers avec extension locorégionale et 2% pour les cancers métastatiques.

La mortalité par cancer de l'estomac a diminué en France, comme dans les autres pays développés, au cours des vingt dernières années avec 4 272 décès par cancer gastrique en 2018, diminution chez l'homme de 2,3% et chez la femme de 2,0% par an de 2010 à 2018. Cette réduction de la mortalité, place désormais ce cancer au 10<sup>ème</sup> rang des cancers les plus meurtriers en France (Defossez *et al.* 2019).

## 2.2. Étiologies

### Adénocarcinome gastrique

Les principaux facteurs de risque sont :

- la gastrite chronique atrophique secondaire à l'infection par *Helicobacter pylori*, RR=17 [IC95% 11,6-25,0] (CIRC 2018) ;
- la gastrite atrophique auto-immune ou maladie de Biermer ;
- des facteurs environnementaux :
  - alcool (plus de 50 g/j) : RR=1,21 [IC95% 1,07-1,36] (CIRC 2018) ;
  - tabac : homme, RR=2,2 [IC95% 1,8-2,7], femme, RR=1,5 [IC95% 1,2-1,9] (CIRC 2018) ;
  - consommation élevée de sel ;
  - consommation élevée de nitrates alimentaires : viandes transformées (plus de 100 g/j) : RR=1,18 [IC95% 1,01-1,38] (CIRC 2018) ;
  - niveau socio-économique bas ;
  - faible consommation de fruits et légumes ;
  - infection à EBV (Epstein-Barr Virus) (Chen *et al.* 2015).

- les facteurs génétiques :
  - adénocarcinomes gastriques diffus héréditaires : mutation germinale du gène CDH1 à transmission autosomique dominante, responsable de la perte de fonction de la protéine E-Cadhérine ;
  - adénocarcinomes gastriques survenant dans le cadre de syndromes familiaux :
    - les apparentés au premier degré de malades ayant un cancer de l'estomac ;
    - les patients ayant un syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) ou syndrome de Lynch ;
    - les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF).

### Adénocarcinome du cardia

Les facteurs de risque de l'adénocarcinome du cardia diffèrent de ceux de l'adénocarcinome gastrique :

- IMC > 25 kg.m<sup>-2</sup> odds ratio (OR) = 1,5 [IC95% 1,3-1,8] (Kubo et Corley 2006) ;
- Reflux gastro-œsophagien : OR = 4,4 [IC95% 1,7-11] (Lagergren *et al.* 1999) ;
- Tabagisme : une étude néerlandaise de 2007 montre une diminution de l'incidence du cancer du cardia en rapport avec une réduction de la consommation de tabac (CIRC 2018) ;
- La consommation de fruits et légumes réduit de manière significative le risque de cancer du cardia : (OR)= 0,58 [IC95% 0,38-0,89] (CIRC 2018) ;
- Niveau socio-économique : une étude multicentrique, prospective (EPIC-EURGAST), a montré une réduction du risque de cancer du cardia chez les patients avec haut niveau socio-économique (OR)= 0,42 [IC95% 0,20-0,89] (Carneiro et Chaves 2006).

## **3. Cancer intestin grêle**

### 3.1. Epidémiologie

L'adénocarcinome de l'intestin grêle est rare : il représente moins de 5% des cancers digestifs (Haselkorn, Whittemore et Lilienfeld 2005). L'incidence mondiale annuelle varie de 0,3 à 2 pour 100 000 personnes (Jemal *et al.* 2008). En France l'incidence est de 0,3/100 000 pour l'homme et 0,2/100 000 pour la femme (Lepage *et al.* 2006), soit environ 200 nouveaux cas par an, en augmentation constante depuis 30 ans (Aparicio *et al.* 2014). Le duodénum est la localisation la plus fréquente avec 55% à 82% des cas, suivi par le jéjunum (11% à 25% des cas) et enfin l'iléon (Moon *et al.* 2010).

### 3.2. Facteurs de risques

#### Environnementaux

L'âge, le tabac, la consommation d'alcool sont des facteurs de risque reconnus (Moon *et al.* 2010).

#### Facteurs Génétiques

##### *La polypose adénomateuse familiale*

La mutation germinale du gène APC confère un très haut risque de cancer colorectal. L'adénocarcinome de l'intestin grêle est le second cancer le plus fréquent : 4,5% des patients porteurs d'une PAF (Bülow *et al.* 1995).

##### *Le syndrome de Lynch*

Bien que le risque relatif de développer un adénocarcinome du grêle varie de 25 à 291 en fonction de la mutation observée, le risque cumulé sur toute la vie d'un patient atteint d'un syndrome de Lynch est de moins de 1% (Giardiello *et al.* 2000). Cependant devant tout



diagnostic d'adénocarcinome du grêle il est recommandé de systématiquement réaliser une analyse immunohistochimique tumorale des protéines du Mismatch Repair, afin de dépister un syndrome de Lynch.

#### *Le syndrome de Peutz-Jeghers*

La polypose hamartomateuse de type Peutz-Jeghers, autosomique dominante, confère un risque relatif de développer un adénocarcinome du grêle de 520 (IC95%, 220-1306) (Giardiello *et al.* 2000).

#### Pathologies digestives prédisposantes

##### *La maladie de Crohn*

Le risque relatif de développer un adénocarcinome du grêle chez les patients porteurs d'une maladie de Crohn est de 17 à 41 avec un risque cumulé de 0,2% après 10 ans d'évolution et de 2,2% après 25 ans d'évolution (Palascak-Juif *et al.* 2005).

##### *La maladie coéliquaue*

Dans une cohorte de patients avec maladie coéliquaue, la prévalence d'adénocarcinome du grêle a été estimée à 8% avec un risque relatif multiplié par 10 comparé à la population générale (Howdle *et al.* 2003). Il est recommandé de dépister la maladie coéliquaue lors d'un diagnostic d'adénocarcinome du grêle.

## **4. Cancer colorectal**

### 4.1. Épidémiologie

#### Monde

Le cancer colorectal est le 3<sup>ème</sup> plus fréquent au niveau mondial, après le cancer du sein et le cancer pulmonaire. En 2020, 1 931 590 nouveaux cas ont été diagnostiqués dans le monde (*Global Cancer Observatory - International Agency for Research on Cancer*). On estime à 935 173 le nombre de décès liés à ce cancer, 2<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer.

#### France

En France, le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et le deuxième chez la femme parmi les tumeurs solides. On estime à 43 336 le nombre de nouveaux cas en 2018, dont 54% chez l'homme (Defossez *et al.* 2019).

Chez l'homme, le taux d'incidence du cancer colorectal diminue en moyenne de -0,6% par an (40,0 cas pour 100 000 en 1990 contre 34,0 en 2018). Cette tendance à la baisse date de 2005 (-1,4% par an sur la période récente 2010-2018). Chez la femme, ce taux d'incidence est stable depuis 1990.

Le nombre annuel de décès liés à ce cancer en 2018 est estimé à 17 117. Chez la femme comme chez l'homme, la mortalité suit une diminution en moyenne de -1,6% par an entre 1990 et 2018.

Les âges médians au diagnostic et au décès en 2018 sont respectivement de 71 et 77 ans chez l'homme et de 73 et 81 ans chez la femme.

### 4.2. Étiologie et facteurs de risque

#### Maladies génétiques

Deux maladies génétiques principales sont clairement identifiées comme facteur de risque de CCR, le syndrome de Lynch (aussi appelé HNPCC : Human Non Polyposis Colonic Cancer) et la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF). Elles sont retrouvées dans moins de 5% des cas de CCR. Pour HNPCC, le risque cumulé de CCR à l'âge de 70ans varie de 12 à 48% en



fonction des gènes atteints (Bonadona *et al.* 2011). Quant à la PAF, la pénétrance du CCR est complète à 40ans en l'absence de traitement préventif.

#### Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Le risque de CCR est accru chez les patients atteints de MICI (Maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique), en particulier après 10ans d'évolution de la maladie (Dyson et Rutter 2012; Jess, Rungoe et Peyrin–Biroulet 2012).

#### Antécédents personnels ou familiaux de polype adénomateux ou de CCR (hors maladie génétique)

Ils sont présents dans 30% des CCR (Giglia et Chu 2016).

#### Diabète de type 2

Une méta-analyse de 2012 retrouvait un risque de CCR chez les patients atteints de diabète de type 2 plus élevé que dans la population générale (chez les hommes RR=1,29 et chez les femmes RR=1,34) (Krämer *et al.* 2012).

#### Mode de vie (Jakszyn *et al.* 2020; Kanauchi, Shibata et Iwamura 2019; Kyrgiou *et al.* 2017; Parkin, Boyd et Walker 2011)

- Alimentation (en particulier celle associée à des taux plus élevés de cytokines de l'inflammation) : viande rouge, viande transformée, sodas sucrés. Régime pauvre en fibres et en fruits et légumes.
- Obésité, notamment augmentation du périmètre abdominal
- Absence d'activité physique
- Consommation de tabac et d'alcool

#### Exposition à l'amiante

En 2015, une cohorte française réalisée sur 2024 participants, professionnellement exposés à l'amiante, est en faveur d'un lien entre l'exposition de longue durée à l'amiante et le cancer colorectal. Un excès de risque significatif a été observé chez les hommes dont la durée d'exposition est supérieure à 25 ans (SIR=1,75 (1,05 à 2,73)) (Boulangier *et al.* 2015).

#### Carence en vitamine D

Une récente étude suggère que des mutations touchants les gènes du complexe de formation et de l'activité transcriptionnelle du récepteur de la vitamine D soient associées au CCR (Fedirko *et al.* 2019).

## **5. Cancer du pancréas**

### 5.1. Épidémiologie

#### Monde

En 2020, 495 773 nouveaux cas de cancer du pancréas ont été diagnostiqués, ce qui classe ce cancer au 12<sup>ème</sup> rang en termes de fréquence. La mortalité annuelle est estimée à 466 003 (7<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer) (Source : Global cancer Observatory - International Agency for Research on Cancer).

#### France

On estime à 14 184 le nombre de nouveaux cas de cancer du pancréas en France en 2018, dont 51% chez l'homme. Le cancer du pancréas représente 18% des cancers digestifs. Les taux d'incidence standardisés Monde (TSM) sont de 11 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 7,7 cas pour 100 000 personnes-années chez la femme (Defossez *et al.* 2019).

Chez l'homme, l'incidence de ce cancer augmente régulièrement entre 1990 et 2018, en moyenne de 2,7% par an. Chez la femme, cette incidence s'accroît en moyenne de 3,8% par an.

Avec 11 456 décès estimés en 2018, le cancer du pancréas est au cinquième rang des décès par cancer chez l'homme et au quatrième rang chez la femme.

Chez l'homme, la mortalité augmente légèrement entre 2010 et 2018 (+0,4% par an) atteignant un taux de 8,2 pour 100 000. Chez la femme, la mortalité augmente également (+1,4% par an) entre 2010 et 2018, atteignant un taux de 5,5 pour 100 000.

Les âges médians au diagnostic et au décès en 2018 sont respectivement de 70 et 71 ans chez l'homme et de 74 et 77 ans chez la femme.

## 5.2. Étiologie

### Génétique

Entre 5% et 10% des cancers du pancréas surviennent dans un contexte de prédisposition génétique familiale avec certaines mutations génétiques reconnues, les plus fréquentes étant *BRCA2*, *PALB2* et *ATM* (Bartsch, Gress et Langer 2012; De Mestier *et al.* 2016). Les autres maladies génétiques liées à un surrisque de développer un cancer du pancréas sont : le syndrome du nævus dysplasique, le syndrome de Lynch, le syndrome de Peutz-Jeghers, La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1) et la maladie de von Hippel-Lindau.

### Environnement

Le tabac et l'obésité (avec augmentation de la graisse abdominale), sont les facteurs de risque environnementaux les plus établis (Arslan *et al.* 2010; Koyanagi *et al.* 2018; Kyrgiou *et al.* 2017; Parkin, Boyd et Walker 2011).

La consommation excessive d'alcool, de viande rouge, et les expositions au Thorium-232 sont fortement suspectées de jouer un rôle dans la survenue du cancer du pancréas (Defossez *et al.* 2019; Travis *et al.* 2003; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018).

### Diabète

Le diabète est également un facteur de risque étudié (risque relatif=1,4), sans que la durée de la maladie ne semble proportionnelle au risque de développer un cancer (Elena *et al.* 2013).

### Pancréatite chronique

L'inflammation chronique du pancréas est un facteur de risque reconnu de cancer. Le risque est plus important dans les premières années suivant le diagnostic de la pancréatite, nécessitant un suivi rapproché (Kirkegård, Mortensen et Cronin-Fenton 2017).

## 6. Cancer hépatique

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente 90% des tumeurs primitives malignes hépatiques, les autres cancers primitifs du foie sont essentiellement les cholangiocarcinomes intra-hépatiques. Dans 90% des cas, le CHC se développe sur une maladie chronique du foie sous-jacente, généralement au stade de cirrhose. Les principaux facteurs de risque sont le sexe masculin, la consommation excessive d'alcool, les infections par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, et l'hémochromatose. Plus récemment, de nouveaux facteurs de risque ont été identifiés comme le syndrome métabolique, certaines prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux.

### 6.1. Épidémiologie

#### Monde

Le CHC est le 7<sup>ème</sup> cancer en termes d'incidence (5<sup>ème</sup> chez l'homme, 9<sup>ème</sup> chez la femme) avec environ 782 000 nouveaux cas par an (Torre *et al.* 2015). La distribution géographique est très hétérogène avec des zones de très forte incidence : Afrique sub-saharienne, Égypte, Asie du Sud-Est (taux standardisé sur l'âge 12/100 000 personnes) et des zones d'incidence plus faible : Europe et États-Unis d'Amérique (5,4/100 000).

Une diminution de l'incidence est observée dans les zones de forte endémie, liée aux campagnes de prévention et de vaccination du virus de l'hépatite B en Asie, et de lutte contre la contamination des céréales par l'aflatoxine B1 en Afrique. Une augmentation des cas est observée en parallèle dans les pays industrialisés, liée à l'augmentation du nombre de cirrhose secondaire au virus de l'hépatite C et au syndrome métabolique, et à l'allongement de la durée de vie des patients atteints de cirrhose (Petrick *et al.* 2016).

Avec environ 746 000 décès en 2012, le CHC est la 2<sup>ème</sup> cause de décès par cancer dans le monde chez l'homme et la 6<sup>ème</sup> chez la femme. En Europe, avec une survie relative à 5 ans de 12%, le CHC est le 3<sup>ème</sup> cancer de plus mauvais pronostic après le cancer du pancréas et le mésothéliome pleural (Torre *et al.* 2015).

### France

Avec en 2012, 8 723 nouveaux cas, le CHC se situe au 10<sup>ème</sup> rang, 7<sup>ème</sup> chez l'homme, 15<sup>ème</sup> chez la femme en termes d'incidence. Il existe une nette prédominance masculine (79% des cas). L'incidence a été croissante de 1980 à 2012 avec une augmentation de 3,2% par an chez l'homme et de 3,5% chez la femme (Binder-Foucard *et al.* 2014).

Concernant la mortalité la France occupe une position proche de la moyenne européenne avec une survie relative à 5 ans de 13% assez semblable à celle des pays du sud de l'Europe (15%), meilleure que celle des pays du nord (8%) et de l'est (6%) de l'Europe (De Angelis *et al.* 2014).

## 6.2. Étiologies

Les principaux facteurs de risque sont :

- **Âge.** L'âge supérieur à 50 ans est un facteur de risque majeur, traduisant la durée d'évolution de la maladie chronique du foie sous-jacente.
- **Sexe.** L'incidence du CHC est 2 à 4 fois supérieure chez l'homme que chez la femme : respectivement 15,3 pour 100 000 et 5,4 pour 100 000 en 2012. Cette différence résulte de différences d'exposition aux différents facteurs de risque, notamment l'alcool.
- **Syndrome métabolique et ses différentes composantes.** Dans les pays occidentaux, le syndrome métabolique apparaît depuis quelques années comme un facteur de risque majeur de CHC, *via* en particulier deux de ses composantes : le diabète et l'obésité. Le syndrome métabolique des hépatopathies chroniques : la *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) et la *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH) favorisant la prolifération tumorale hépatocytaire (Turati *et al.* 2013). On estime à 18% en France la prévalence de NAFLD associée au CHC. Le risque de CHC augmente avec le nombre de composantes du syndrome métabolique : il est quatre fois plus élevé chez les patients présentant au moins deux composantes du SM et six fois plus élevé en cas d'association avec une infection VHB ou VHC (Turati *et al.* 2013). L'obésité est un facteur de risque de cancer communément admis, associée à 16-17% des CHC en France (CIRC 2018).
- **Alcool.** La consommation chronique d'alcool entraîne une hépatopathie chronique qui évolue du stade de stéatose, à la stéatohépatite, à la fibrose puis à la cirrhose. La fraction de CHC attribuable à l'alcool est de 55% chez l'homme et de 19% chez la femme (CIRC 2018).
- **Tabac.** Le tabac est associé à 12% des CHC en Europe, la fraction de CHC attribuable au tabac est en France de 35% chez l'homme et de 7% chez la femme (CIRC 2018).

- *Hépatites virales : virus de l'hépatite B (VHB), de l'hépatite C et de l'hépatite D (VHD).* Les CHC liés au VHB sont particulièrement fréquents en Asie et en Afrique, avec une transmission souvent dans la période néonatale. Des études récentes suggèrent que la coïnfection VHB/VHD présentent une évolution plus rapide vers la cirrhose et un risque augmenté de CHC en comparaison aux mono-infectés VHB (13% vs. 2-4%) (Abbas *et al.* 2015).
- *Prédispositions génétiques.* Plusieurs prédispositions génétiques favorisant des hépatopathies chroniques et donc le CHC sont identifiées : mutations HFE-1 liées à l'hémochromatose, mutations ATP7B liées à la maladie de Wilson, mutations HMBS liées à la porphyrie aiguë intermittente, mutations UROD liées à la porphyrie cutanée tardive et mutations SERPINA1 liées au déficit en alpha-1 antitrypsine (Nahon et Zucman-Rossi 2012).
- *Aflatoxine B1.* L'aflatoxine B1 est une mycotoxine produite par des moisissures présentes sur les denrées alimentaires de type maïs et arachide dans les pays chauds et humides (Afrique Sub-Saharienne, Asie du Sud-Est). Elle possède des propriétés génotoxiques et carcinogène via des mutations spécifiques du gène suppresseur de tumeur p53. Son action est potentialisée par une infection par le VHB.

## 7. Cancer des voies biliaires

Les cholangiocarcinomes (CCK) sont des tumeurs malignes rares de l'épithélium des voies biliaires représentant environ 3% des tumeurs digestives et moins de 1% des cancers. L'âge de survenue du CCK est la 7<sup>ème</sup> décennie avec une incidence très variable dans le monde ce qui reflète les différences de facteurs de risques génétiques et environnementaux.

### 7.1. Épidémiologie

#### Cholangiocarcinome

L'incidence est de 1 à 2/100 000 habitants, avec environ 2 000 nouveaux cas par an en France. Cette incidence est plus élevée en Asie en raison de facteurs de risques spécifiques. Une étude épidémiologique française rapporte des données d'incidence, de modalité de prise en charge et de pronostic sur 30 ans au sein de deux départements Français. L'incidence était stable au cours du temps à 1 pour 100 000 habitants avec une prédominance masculine (Sex ratio de 2 à 3 sur toutes les périodes de 5 ans) (Lepage *et al.* 2011).

Leur pronostic reste sombre car le diagnostic est souvent tardif à un stade localement évolué ou métastatique permettant rarement un traitement à visée curative, la résection chirurgicale reste le seul traitement curatif à l'heure actuelle. La survie médiane tout stade confondu de ces tumeurs est de 6 mois à 1 an avec une survie pour les cancers de la vésicule biliaire inférieure à 10% à 5 ans (Manfredi *et al.* 2000).

L'incidence la plus élevée a été observée en Thaïlande à 96/100 000 habitants, favorisée par des parasitoses endémiques dans cette région du monde. L'incidence de ces cancers a augmenté en Grande Bretagne entre 1976 et 1992 (Khan, Toledano et Taylor-Robinson 2008). Une étude du registre américain de la SEER (*Surveillance Epidemiology End Result*) a montré que l'incidence du CCKIH a augmenté entre 1976 et 2000 et ce quel que soit le sous-groupe étudié, que ce soit l'âge, le sexe ou l'origine ethnique (McGlynn, Tarone et El-Serag 2006).

#### Épidémiologie du cancer de la vésicule biliaire

Le cancer de la vésicule biliaire est à distinguer des cholangiocarcinomes intra et extra hépatiques malgré leur origine histologique commune, il représente environ deux tiers des cancers des voies biliaires.

Sa prévalence évolue en parallèle de celle de la lithiase vésiculaire dans toutes les populations. La lithiase vésiculaire constitue le principal facteur de risque, retrouvé dans trois quarts des cas (entre 65% et 90%). Ce cancer prédomine chez la femme avec un sexe ratio

de 1 homme pour 3 femmes, reflet de la fréquence plus élevée de la lithiase vésiculaire chez la femme, avec une prévalence de 3,8/100 000 chez la femme et de 1,3/100 000 chez l'homme.

## 7.2. Étiologies

### Cholangiocarcinome

La *cholangite sclérosante primitive* (CSP), associée ou non à une colite inflammatoire, est le facteur favorisant le plus connu en occident. Le risque de cholangiocarcinome après 10 ans d'évolution est de 9% (Claessen *et al.* 2009). L'âge moyen au diagnostic de CCK chez les patients atteints d'une CSP est de 40 ans contre 70 ans dans la population générale.

Des *substances toxiques* ont été reconnues comme facteurs favorisant du cholangiocarcinome comme le Thorotrast qui est un ancien produit de contraste cancérigène utilisé dans les années 50 et certains carcinogènes chimiques comme la dioxine et les nitrosamines. Le tabac et la consommation excessive d'alcool sont aussi des facteurs de risque reconnus.

La *lithiase biliaire intra-hépatique* : rare en occident, fréquente en Asie. À Taiwan, 70% des patients opérés de cholangiocarcinome ont une lithiase intrahépatique (Kubo *et al.* 1995). La lithiase de la voie biliaire principale est associée à un risque accru de cholangiocarcinome dans une étude cas-témoin danoise (Welzel *et al.* 2007). Jusqu'à 10% des patients porteurs de lithiase des voies biliaires intra-hépatiques développent un cholangiocarcinome.

*Les atteintes congénitales des voies biliaires* : les dilatations kystiques des voies biliaires, la maladie de Caroli, les kystes du cholédoque et les maladies du métabolisme des sels biliaires (la fibrose hépatique congénitale), augmentent de 25% à 30% le risque de développer un cholangiocarcinome après une vingtaine d'années d'évolution (Chapman 1999).

*Les infections parasitaires* : la distomatose hépatique en Asie du Sud-Est responsable d'une inflammation chronique des voies biliaires. La prévalence des infections parasitaires est fortement corrélée à l'incidence du CCK (Shin *et al.* 2010).

L'adénome de la voie biliaire et les néoplasies ou tumeurs papillaires intracanalaires (autrefois nommées les papillomatoses) de la voie biliaire représentent un risque de développer un CCK. Pour la papillomatose biliaire, celui-ci est voisin de 85%.

La *cirrhose*, quelle qu'en soit la cause (hépatite B, hépatite C, alcool ou stéato-hépatite dysmétabolique) est un facteur de risque pour le cholangiocarcinome extra et intra-hépatique. Ce risque est 10 fois supérieur à celui de la population générale.

La fraction de CCK attribuable à l'*obésité* est de 19% (CIRC 2018).

Le CCK peut s'observer dans le cadre d'un syndrome HNPPC.

### Facteur de risque spécifique du cancer de la vésicule biliaire :

Le principal facteur de risque du cancer de la vésicule est la lithiase vésiculaire, et pour certains, son volume augmente le risque. Dans plus de 75% des cas, le cancer de la vésicule biliaire est associé à une lithiase vésiculaire et à une cholécystite chronique. Les patients porteurs d'une lithiase ont un risque relatif 4 à 7 fois plus élevé de développer un cancer de la vésicule.

## 8. Mésothéliome péritonéal

Le mésothéliome péritonéal est un cancer primitif rare issu de la séreuse pleurale, péricardique, péritonéale ou de la vaginale testiculaire. La première description du mésothéliome péritonéal a été publiée en 1908 par Miller and Whynn (Boffetta 2007).

Les symptômes sont non spécifiques et souvent tardifs : douleur et distension abdominale témoin d'une ascite associée. Il a un développement longtemps local et les formes évoluées



aboutissent à la cachexie et se compliquent d'obstruction de l'intestin grêle. Le diagnostic radiologique est également non spécifique. Les arguments en faveur d'un mésothéliome péritonéal sont : des images tissulaires irrégulières avec ascite et absence de tumeur primitive, absence d'atteinte ganglionnaire, absence de métastases (Boussios *et al.* 2018; Greenbaum et Alexander 2020; Kim, Bhagwandin et Labow 2017).

Le diagnostic est exclusivement anatomopathologique sur prélèvement biopsique. La cytologie seule est insuffisante (Husain *et al.* 2017).

Les deux principales formes histologiques classées par l'OMS sont la forme épithélioïde et la forme sarcomatoïde. Ces deux formes représentent respectivement 75% et plus de 20% des cas. Plus rarement, il s'agit de formes biphasiques et exceptionnellement de formes pléomorphiques, deciduoïdes ou à cellules claires vacuolées (Carbone *et al.* 2019) ;

Le diagnostic histologique doit être confirmé par une analyse immuno-histochimique utilisant au moins deux marqueurs positifs en faveur du mésothéliome [dont calretinine (positifs dans 100% des cas des formes épithélioïdes), WT1 (94%), CK5/6 (89%), D2-40 (80%) et la mésothéline] et deux marqueurs négatifs éliminant les carcinomes (dont ACE, TTF1, Ber-EP4, LeuM1, B72.3) (Husain *et al.* 2017; Tandon *et al.* 2017).

Le diagnostic différentiel principal du mésothéliome péritonéal est la carcinose péritonéale, secondaire à un adénocarcinome colique dans les deux sexes ou à un cancer ovarien chez la femme. En population générale, on observe environ 1 cas de mésothéliome péritonéal pour 50 à 100 cas de carcinose péritonéale (dont les 2 tiers sont d'origine digestive et 1 tiers d'origine gynécologique). Le risque d'erreur sur les certificats de décès est de ce fait plus important pour le péritoine que pour la plèvre. Beaucoup plus rarement sont discutés les autres cancers primitifs du péritoine (et les formes de malignité indéterminée comme l'hyperplasie papillaire ou la forme multikystique), la lymphomatose ou la tuberculose péritonéale (Carbone *et al.* 2019; Husain *et al.* 2017).

Il existe une grande variabilité dans l'expression des modifications géniques des cellules tumorales probablement responsables des différences d'agressivité des tumeurs et de leur sensibilité aux diverses thérapies. On retrouve également une perte d'expression de la protéine BAP1 (qui élimine le diagnostic d'hyperplasie mésothéliale bénigne), ainsi que des formes familiales chez le sujet jeune avec mutation BAP1 et un syndrome associant plusieurs sites de cancers (mélanome, cancer du rein à cellules claires le plus souvent) (Panou et Røe 2020; Yoshikawa *et al.* 2020).

La médiane de survie spontanée est de 6 mois à 1 an. Avec les protocoles thérapeutiques actuels, elle est de 5 ans : de 87% pour le stade T1N0M0, de 53% pour les stades T2N0M0 et T3 N0M0 et de 29% pour les stades T4MN0M0 et T4M1 (Greenbaum et Alexander 2020).

Le traitement actuellement recommandé associe une chirurgie cyto-réductive et une chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (Kim, Bhagwandin et Labow 2017).

### Epidémiologie descriptive

L'incidence actuelle est mal connue, mais les séries publiées montrent, tous sexes confondus, que la localisation péritonéale est estimée à 10% à 20% de tous les mésothéliomes (Boffetta 2007; Carbone *et al.* 2019). Les cas incidents de mésothéliomes péritonéaux sont plus jeunes que les cas de mésothéliomes pleuraux : en moyenne selon les séries, moins de 60 ans pour le péritoine et plus de 70 ans pour la plèvre (Alpert, van Gerwen et Taioli 2019).

En France, il existe depuis 1998 un programme national de surveillance du mésothéliome qui s'est initialement focalisé sur le mésothéliome pleural, qui a permis d'estimer l'incidence en 2018 à 800 chez l'homme et 300 chez la femme pour 100 000 personnes. En prenant pour hypothèse une proportion de 10% à 20% de localisation péritonéale, on estime l'incidence du mésothéliome péritonéal entre 100 et 250 cas pour 100 000 (Gilg Soit Ilg *et al.* 2019; Le Stang *et al.* 2019).



Aux États-Unis, le système de surveillance épidémiologique des cancers enregistre chaque année 500 à 700 nouveaux cas pour 100 000 personnes (Greenbaum et Alexander 2020). Globalement, le taux incidence dans le monde est estimé entre 0,5 et 3 cas par millions (avec un maximum au Royaume-Uni : 3,6 et 0,7 cas pour 100 000 respectivement chez l'homme et la femme) (Boffetta 2007).

### Facteurs de risque

Les facteurs de risques du mésothéliome péritonéal sont globalement moins bien établis que pour le mésothéliome pleural, en particulier chez la femme. L'amiante reste cependant le principal facteur étiologique (Carbone *et al.* 2019).

L'association des deux principales localisations du mésothéliome (plèvre et péritoine) a été mise en évidence dans une cohorte des mineurs de crocidolite d'Afrique du sud (et chez les résidents des cités minières correspondantes) dans une publication princeps de Wagner en 1960 (Boffetta 2007).

L'analyse des cohortes de travailleurs de l'amiante en fonction de la nature des fibres confirme les données du mésothéliome pleural avec une prédominance des excès de mésothéliomes pleuraux et péritonéaux pour les amphiboles et les expositions mixtes. Lorsque la relation dose-effet était disponible, le risque pour les amphiboles était proportionnel au carré de l'index d'exposition cumulée, alors qu'il n'était pas analysable pour le chrysotile. Dans les cohortes de travailleurs de l'amiante où un excès de mésothéliome a été démontré, il existe une forte corrélation plèvre-péritoine (coefficient corrélation de 0,80,  $p < 0,0001$ ). En revanche, en population générale, cette corrélation est plus faible. Les études cas-témoins en population générale confirment des excès de risque associés aux activités professionnelles potentiellement exposées à l'amiante (Boffetta 2007).

Les études sont plus difficiles à interpréter pour les expositions extra-professionnelles, essentiellement basées sur des analyses de séries de cas, sauf dans le cas des expositions résidentielles en zone fortement contaminées (comme en Turquie dans la région de la Cappadoce). Dans l'ensemble, les données épidémiologiques recueillies en population générale sur des séries de mésothéliomes péritonéaux montrent, comme pour la plèvre, que les pourcentages d'exposition professionnelle et extraprofessionnelle à l'amiante sont plus importants chez l'homme que chez la femme. Mais ces comparaisons sont plus difficiles à interpréter que dans les études de cohorte du fait des différences de méthodes d'évaluation de ces expositions (Barone-Adesi *et al.* 2019).

Les mécanismes physio-pathogéniques du mésothéliome pleural ont fait l'objet de nombreuses publications. Les mécanismes moléculaires sont présumés identiques pour le mésothéliome péritonéal. En revanche, les modes de contamination du tissu péritonéal sont plus discutés : contamination de la cavité péritonéale par le liquide pleural ; translocation à partir du parenchyme pulmonaire par voie systémique (lymphatique et hématogène) ; passage à travers la barrière intestinale (lymphatique, hématogène ou contamination directe de la cavité péritonéale) des fibres dégluties (clairance mucociliaire après inhalation ou ingestion d'eau contaminée). Une fois présentes dans la cavité péritonéale (par exemple, dans les études expérimentales avec injection intra-péritonéale), les particules fines, allongées et biopersistentes (diverses variétés d'amiante, mais aussi laines de roche, micro-fibres de verre techniques, autres amphiboles non amiantes, érionite, nano-tubes de carbone) induisent des mésothéliomes péritonéaux chez l'animal (Carbone *et al.* 2019).

Une autre variété de fibres biopersistantes a été associée à des excès de mésothéliomes péritonéaux. En Turquie, les études en population résidant dans les zones avec une contamination par l'érionite (minéral naturel de la famille des zéolites) ont montré des excès de risque de mésothéliomes y compris péritonéaux (Metintaş *et al.* 2017).

Enfin, des cas de mésothéliomes péritonéaux ont été observés dans des populations exposées aux radiations ionisantes, comme le Thorotrast utilisé en imagerie diagnostique ou secondaires à des radiothérapies abdominales (Ohya *et al.* 2019).

Les autres facteurs de risque sont plus discutables à partir des données humaines : origine virale comme le virus simien SV40 et inflammation chronique du péritoine (Abbas *et al.* 2019).

Au total, le facteur de risque le plus souvent incriminé dans le mésothéliome péritonéal est représenté par les fibres minérales, au premier rang desquelles on retrouve les différentes variétés d'amiante. Néanmoins, d'autres facteurs sont vraisemblables pour expliquer, en particulier, les cas observés chez la femme en dehors de toute exposition identifiée aux fibres.

## 9. Cancer de l'ovaire

Les cancers de l'ovaire font partie des tumeurs hormono-dépendantes développées au dépend d'une des cellules constitutives de la glande. Il s'agit en fait d'une pathologie comprenant des entités différentes, tant sur le plan anatomopathologique que sur les facteurs de risque qui leur sont associés. La dernière classification de l'OMS de 2012 (Lheureux *et al.* 2019; Reid, Permuth et Sellers 2017; Stewart, Ralyea et Lockwood 2019) distingue :

- Les tumeurs épithéliales, qui représentent entre 80% et 87% des cancers de l'ovaire, avec trois types histologiques principaux :
  - les tumeurs séreuses (50% des cancers de l'ovaire) : adénocarcinomes séreux de haut grade et adénocarcinomes de bas grade, et adénocarcinofibromes
  - les tumeurs mucineuses (5% à 10% des cancers de l'ovaire) : adénocarcinomes et cystadénocarcinomes mucineux
  - les tumeurs endométrioïdes (10% à 25% des cancers de l'ovaire) : adénocarcinomes endométrioïdes et sarcomes)
  - les autres tumeurs épithéliales (beaucoup plus rares) : les tumeurs à cellules claires, les tumeurs de Brenner et à cellules transitionnelles, les tumeurs mixtes sero-mucineuses et les adénocarcinomes indifférenciés.
- plusieurs type histologiques de tumeurs primitives, qui représentent environ 10% des cancers de l'ovaire :
  - les tumeurs à cellules germinales (2% des cancers ovariens)
  - les tumeurs du mésenchyme des cordons sexuels (1,7% des cancers ovariens)
  - les tumeurs à cellules lipidiques
  - les gonadoblastomes
- les métastases, qui représentent 6% à 10% des cancers de l'ovaire : côlon, sein, estomac, lymphomes, mélanomes...

Le diagnostic positif est anatomopathologique, basé sur des aspects histologiques et des profils immuno-histochimiques maintenant bien codifiés (Duska et Kohn 2017; Ovarian Cancer Association Consortium Members *et al.* 2017), et dont la connaissance est indispensable, tant sur le plan clinique et thérapeutique que sur le plan épidémiologique. Ces données, nécessaires à l'établissement des diagnostics positifs et différentiels, sont complétées par la réalisation d'une stadification (évaluation du stade évolutif du cancer) basée sur la classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) (Prat 2015).

Les diagnostics différentiels les plus importants sont les autres tumeurs des organes du petit bassin, en particulier lorsque la maladie est découverte à un stade déjà avancé (dès le stade 2, défini par un envahissement des organes de voisinage). Du fait de sa proximité avec l'ovaire, le péritoine est très fréquemment atteint, et les tumeurs primitives du péritoine (mésothéliome malin) ainsi que surtout les tumeurs secondaires (carcinose péritonéale principalement d'origine digestive ou génitale autre que l'ovaire) représentent les diagnostics différentiels les

plus fréquents. Dans ces formes évoluées, seul l'examen anatomo-pathologique permettra d'établir l'origine du cancer (Sørensen *et al.* 2015).

### 9.1. Epidémiologie

Les données françaises disponibles à travers les registres du réseau FRANCIM ont comptabilisé 5 193 cas incidents en 2018 (taux d'incidence standardisé monde de 7,5 [7,0-7,9] pour 100 000 personnes) et 3 479 décès (taux de mortalité standardisé monde de 3,9 [3,8-4,0] pour 100 000 personnes) (Defossez *et al.* 2019). Ces chiffres sont en régression chaque année avec une baisse des taux d'incidence et de mortalité sur la période 1990-2018 de -1,0 [-1,2 ; -0,8] et de -1,5 [-1,7 ; -1,4], respectivement. L'âge médian au diagnostic des tumeurs épithéliales est de 68 ans avec un taux d'incidence maximal de 47,4 entre 75 et 79 ans. Les tumeurs non épithéliales touchent les femmes de moins de 30 ans.

### 9.2. Facteurs de risque (Reid, Permuth et Sellers 2017)

Les facteurs de risque varient selon le type histologique. La connaissance de ces facteurs de risque concerne essentiellement les tumeurs épithéliales.

#### Facteurs individuels

En dehors de l'âge, ce sont essentiellement des facteurs hormonaux et reproductifs. Un nombre de cycles ovulatoires élevé (puberté précoce, nulliparité, ménopause tardive, en particulier associée à un traitement hormonal substitutif prolongé) augmente le risque. A l'inverse, tous les facteurs qui diminuent le nombre d'ovulation sont des facteurs protecteurs : grossesses, allaitement, contraception orale. L'endométriose est également un facteur de risque pour le développement de tumeur endométrioïde.

Les facteurs génétiques sont en cause dans environ 10% des tumeurs épithéliales, essentiellement en rapport avec des mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2, également impliqués dans le cancer du sein (Chen *et al.* 2019; Flaum *et al.* 2020).

L'obésité et la sédentarité sont également considérés comme des facteurs de risque.

#### Facteurs environnementaux

Parmi les facteurs environnementaux, le tabac est classé par le CIRC depuis 2009 comme cancérigène certain, mais seulement pour les tumeurs mucineuses (Santucci *et al.* 2019). L'utilisation de talc sur les zones génitales a été classée comme possiblement cancérigène par le CIRC en 2010. Le rôle des contaminations naturelles de certains talcs par des fibres d'amiante a été évoqué pour expliquer les excès de risque liés à l'utilisation cosmétique de talc (CIRC 2012).

#### Exposition professionnelle

Parmi les facteurs professionnels, l'amiante inhalé est considéré comme cancérigène certain pour l'ovaire depuis 2009 par le CIRC. Ce classement a été maintenu lors de la réévaluation de 2012 (CIRC 2012). Depuis cette date, la reprise des données anciennes ou l'acquisition de données plus récentes ont souligné les difficultés d'interprétation des études épidémiologiques du fait i) de l'absence ou de l'insuffisance de données histologiques (et surtout immunohistologiques) et ii) du risque de confusion avec les cancers péritonéaux, en particulier les mésothéliomes péritonéaux, en excès dans les cohortes examinant l'exposition professionnelle à l'amiante. Les arguments pour une relation causale sont de deux ordres :

- D'une part, la mise en évidence de fibres d'amiante dans les tissus ovariens de femmes considérées comme exposées (Heller, Gordon et Katz 1999; Langseth et Kjærheim 2004) : les voies de passage les plus vraisemblables sont la voie hématogène et la contamination directe *via* la cavité péritonéale ;

- D'autre part, les études de cohorte de femmes exposées professionnellement, ayant fait l'objet de deux méta-analyses décrites ci-dessous, résumant les données sur lesquelles se sont appuyées le CIRC en 2012.

La méta-analyse de Camargo *et al.* (2011) retrouve un méta SMR de 1,77 (1,37-2,28) sur l'ensemble des 17 cohortes prises en compte entre 1982 et 2009. Lorsque l'analyse porte sur les cohortes exposées principalement au chrysotile, le méta SMR est de 1,40, mais perd sa significativité statistique, alors que les méta SMR des cohortes exposées à la crocidolite ou à un mélange de fibres sont respectivement de 2,18 (1,40-3,37) et 2,00 (1,41-2,84). Le risque persiste dans les 2 études disposant de données anatomo-pathologiques (2,08 (2,28-4,14)). Enfin, dans les 2 études de cohortes de femmes ayant une asbestose reconnue, les auteurs retrouvent un meta SMR de 4,67 (2,28-9,54). Les auteurs concluent que ces données renforcent les conclusions du CIRC.

L'autre méta-analyse portant sur la même période rapporte un meta SMR de 1,75 (1,45-2,10) sur l'ensemble des études (Reid, de Klerk et Musk 2011). Il est de 1,29 (0,97-1,73) dans les études avec vérification anatomopathologiques du diagnostic. Ces auteurs concluent à un taux plus élevé de cancers de l'ovaire chez les femmes exposées à l'amiante, mais n'excluent pas la possibilité que ce résultat soit lié à des erreurs de diagnostic.

Plus récemment, la mise à jour de la cohorte textile amiante italienne de Pira *et al.* (2016) retrouvait un SMR de 3,03 (1,69-4,99), sur la base des certificats de décès (15 cas de cancers de l'ovaire et 36 cas de cancers du péritoine). De même, l'analyse de 21 cohortes italiennes de femmes ayant travaillé dans l'amiante ciment rapportait un SMR de 1,50 (0,90-2,34) pour 19 cas de cancers de l'ovaire et 31 cas de cancers du péritoine (Luberto *et al.* 2019). Dans cette même étude, les auteurs mettaient en évidence un risque plus important chez les femmes les plus exposées (>620 fibres/mL.année) avec un SMR de 2,40 (1,28-4,10). Dans une autre analyse de 43 cohortes italiennes exposées à l'amiante (incluant les cohortes d'amiante ciment), Ferrante *et al.* (2017) retrouvent un risque significatif de cancer de l'ovaire avec un SMR de 1,38 (1,00-1,87). Aux États-Unis, une approche écologique a montré que l'incidence des cancers de l'ovaire était corrélée avec l'incidence du mésothéliome (Henley *et al.* 2020).

Tous ces résultats plaident en faveur du rôle de l'amiante dans la genèse des cancers de l'ovaire. Néanmoins, la revue récente de Slomovitz *et al.* (2021) tempère ces conclusions sur la base de 2 arguments. D'une part, la plausibilité biologique n'est pas évidente pour une tumeur essentiellement hormono-dépendante et aucune étude de cancérogénèse n'a été probante. D'autre part, la plupart des études épidémiologiques ne dispose pas de diagnostic anatomopathologique basé sur les profils immuno-histochimiques recommandés par la FIGO (fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique), seuls capables de distinguer les tumeurs de l'ovaire épithéliales à un stade supérieur ou égal à 2 (envahissement extra ovarien). Or, toutes les études ayant montré des SMR significativement élevés de cancers de l'ovaire (en particulier dans les cohortes où l'exposition comprend des amphiboles) sont également associées à des excès de cancers du péritoine, avec des proportions habituellement de l'ordre de deux cancers du péritoine pour un cancer de l'ovaire. Par ailleurs, aucune de ces études n'a pris en compte les autres facteurs de risque du cancer de l'ovaire.

Ainsi, si le CIRC a retenu une association causale entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer de l'ovaire en 2012, les connaissances les plus récentes concernant la caractérisation de ce cancer rendent nécessaires de nouvelles investigations afin de mieux étayer cette conclusion.

## 10. Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

### 10.1. Epidémiologie

Les MICI regroupent deux maladies principales, la maladie de Crohn (MC) et la recto-colite hémorragique (RCH).

#### Monde & Europe

La répartition des MICI est inégale dans le monde. La prévalence est estimée à plus de 0,3% dans l'hémisphère nord (États-Unis, Canada et Nord de l'Europe) et est plus importante que dans l'hémisphère sud (Ng *et al.* 2017). Ce gradient Nord-Sud est également présent sur le continent européen et dans l'étude de Shivananda *et al.*, le taux d'incidence de la RCH dans les centres du nord de l'Europe étaient 40% supérieurs à ceux du sud (rate ratio (RR) = 1,4 (95% CI : 1,2-1,5)) et pour la MC, 80% supérieurs (RR = 1,8 (95% CI 1,5- 2,1)) (Shivananda *et al.* 1996).

Le nombre de malades est estimé en Europe à 1 million de patients ayant une MC et 1,4 million une RCH (Cosnes *et al.* 2011).

La population de souche européenne a un risque supérieur de développer une MICI et au sein de cette population prédisposée, l'on note une incidence supérieure chez les juifs ashkénazes, suggérant une interaction entre les facteurs environnementaux, ethniques, géographiques (ensoleillement, industrialisation, agents infectieux, alimentation...) et génétiques (Schiff *et al.* 2018).

#### France

En France en 2017, on dénombre 226 600 personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales, dont 55% de femmes. Les âges moyen et médian sont respectivement de 49 ans et 48 ans. La part des personnes âgées de plus de 75 ans est de 8%, dont 56% sont des femmes (source : SNIIRAM/SNDS, rapport de la situation en France en 2017).

Entre 1988 et 2007, selon le registre EPIMAD (nord de la France), l'incidence de la MC a augmenté de 29% (71% chez l'adolescent de 10 à 19ans) alors que celle de la RCH est restée stable (Chouraki *et al.* 2011).

#### Mortalité

Le risque de mortalité chez les patients atteints de maladie de Crohn est 50% plus élevé que dans la population générale (RR 1,52) (Canavan, Abrams et Mayberry 2007).

La mortalité globale n'est pas plus élevée chez les patients avec RCH de manière générale. Cependant elle augmente chez les patients avec maladie extensive et plus particulièrement en période péri-opératoire (Winther *et al.* 2003).

En France, les âges moyen et médian au décès des personnes prises en charge pour maladies inflammatoires chroniques intestinales en 2017 sont respectivement de 75 et 79 ans.

### 10.2. Etiologies et facteurs de risque

#### Âge

Les MICI touchent plus volontiers les sujets jeunes, entre 20 et 30 ans pour la MC, 30 à 40 ans pour la RCH, mais l'on note un pic d'incidence également autour de 60 ans (Cosnes *et al.* 2011). Une étude canadienne a montré que parmi les populations de migrants, l'âge au moment de la migration affectait le risque de RCH : il était plus élevé chez les enfants ayant migré avant l'âge de 15 ans (Probert *et al.* 1992).

#### Sexe



La MC prédomine chez les femmes de façon claire (20 à 30% plus fréquente) notamment à l'âge jeune entre 20 et 40 ans ; la RCH est plus fréquente chez l'homme (60%) d'âge mûr, après 30 ans. Dans la population pédiatrique, la tendance est contraire avec une plus grande fréquence de RCH chez les filles et de MC chez les garçons. L'inversement de ces fréquences se fait entre 14 ans et 17 ans (Cosnes *et al.* 2011).

### Génétique

Le rôle de facteurs génétiques repose sur l'observation ancienne de formes familiales : le risque d'avoir une MICI est plus important en cas d'antécédents familiaux, plus marqués pour la MC (8 à 10%) que pour la RCH (6%). Ceci a été confirmé par la mise en évidence de gènes de prédisposition chez les patients atteints de MICI, essentiellement le gène CARD15/NOD2 dans la MC (Uniken Venema *et al.* 2017).

### Environnement

De nombreuses études concernent l'influence de l'environnement sur la survenue des MICI, avec plusieurs facteurs de risques et facteurs protecteurs vis-à-vis de la MC, de la RCH ou des deux (Piovani *et al.* 2019; Racine *et al.* 2016; Yadav *et al.* 2017).

Les facteurs de risque sont : le mode de vie urbain (MC et RCH), l'amygdalectomie (MC), l'exposition aux antibiotiques (MC et RCH), la contraception orale (MICI), la consommation de boissons sucrées avec consommation basse de fruits et légumes (RCH), la carence en vitamine D (MC et RCH), les infections à certains *Helicobacter non-Helicobacter pylori* (MC et RCH).

Les facteurs réduisant le risque de survenue de MICI sont : l'activité physique (MC), l'allaitement (MC et RCH), le « bed sharing » (MC), la consommation de thé (RCH), les taux élevés de folates (MC et RCH) et de Vitamine D (MC), l'infection à *H. pylori* (MC et RCH). Dans les pays en développement, les infections par les parasites digestifs de type helminthes semblent avoir un rôle protecteur par l'induction d'un système immuno-régulateur.

Le tabac a des effets opposés dans la MC et dans la RCH :

- le risque de développer une MC est 2 fois plus élevé chez les fumeurs, l'évolution de la maladie est beaucoup plus sévère, en termes de poussées, de recours aux traitements médicaux et chirurgicaux, les récurrences post opératoires étant plus fréquentes. À l'inverse, le sevrage tabagique est bénéfique dès la fin de la première année, avec diminution du nombre des rechutes, du recours à la chirurgie et aux traitements immunosuppresseurs.
- le risque de développer une RCH est 2,5 fois moins élevé chez les fumeurs et la maladie survenant chez les fumeurs semble moins sévère. L'effet « bénéfique » du tabagisme serait dû à la nicotine, ni les essais de patchs ni les prescriptions de lavement à base de nicotine n'ont été concluants.

L'appendicectomie semble également avoir un impact différent dans les deux maladies. Elle serait un facteur de risque de MC, mais, réalisée avant l'âge de 20 ans, elle réduirait le risque de RCH.

### Psychisme

Le stress a été identifié dans de nombreux cas comme facteur favorisant des MICI, notamment au moment des poussées. L'axe cerveau-intestin a été étudié en ce sens et il semblerait que le stress psychologique ait un impact sur la perméabilité intestinale, favorisant la translocation bactérienne et les réactions immunologiques et inflammatoires qui en résultent (Brzozowski *et al.* 2016).



## Annexe 3 : Publications d'intérêt identifiées a priori par le groupe de travail

Le tableau ci-dessous rassemble les publications identifiées par le groupe de travail en amont de la recherche bibliographique pour répondre aux questions clés de la présente expertise.

Tableau 51 : Publications d'intérêt identifiées a priori par le groupe de travail pour répondre aux questions clés

Question clé	Premier auteur ou institution	Année	Titre
1	Andersen	1993	Incidence of cancer among lighthouse keepers exposed to asbestos in drinking water
1	Conforti	1981	Asbestos in drinking water and cancer in the San Francisco Bay Area: 1969-1974 incidence
1	Howe	1989	Cancer incidence following exposure to drinking water with asbestos leachate
1	Howe	1980	Asbestos in drinking water and cancer incidence in the San Francisco Bay area
1	Kjaerheim	2005	Cancer of the gastrointestinal tract and exposure to asbestos in drinking water among lighthouse keepers (Norway)
1	Levy	1976	Investigating possible effects of asbestos in city water: surveillance of gastrointestinal cancer incidence in Duluth, Minnesota
1	Polissar	1982	Cancer incidence in relation to asbestos in drinking water in the Puget Sound region
1	Polissar	1984	A case-control study of asbestos in drinking water and cancer risk
1	Wigle	1977	Cancer mortality in relation to asbestos in municipal water supplies
2	CIRC	2012	Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Asbestos (chrysotile, amosite, crocidolite, tremolite, actinolite and anthophyllite).
2	FIOH	2014	Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014.
2	IOM	2006	Asbestos: selected cancers
2	Bunderson	2011	Non-pulmonary outcomes of asbestos exposure.
2	Fortunato	2015	Stomach cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies
2	Frumkin	1988	Asbestos exposure and gastrointestinal malignancy review and meta-analysis
2	Gamble	1994	Asbestos and C6lon Cancer: A Weight-of-theEvidence Review
2	Gamble	2008	Risk of gastrointestinal cancers from inhalation and ingestion of asbestos
2	Goldsmith	1982	Asbestos as a Systemic Carcinogen: The Evidence From Eleven Cohorts
2	Hallenbeck	1977	A review of the health effects of ingested asbestos
2	Kim	2013	Asbestos-Induced Gastrointestinal Cancer: An Update
2	Levine	1985	Does Asbestos Exposure Cause Gastrointestinal Cancer?
2	Li	2016	Esophagus cancer and occupational exposure to asbestos: results from a meta-analysis of epidemiology studies

Question clé	Premier auteur ou institution	Année	Titre
2	Miller	1978	Asbestos fibre dust and gastro-intestinal malignancies. Review of literature with regard to a cause/effect relationship.
2	Morgan	1985	Asbestos and Gastrointestinal Cancer: A Review of the Literature
2	Oddone	2014	Occupational exposures and colorectal cancers: A quantitative overview of epidemiological evidence
2	Ojajarvi	2000	Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis
2	Peng	2015	Asbestos exposure and laryngeal cancer mortality
2	Schneiderman	1974	Digestive System Cancer Among Persons Subjected to Occupational Inhalation of Asbestos Particles: A Literature Review with Emphasis on Dose Response
2	Weiss	1990	Asbestos and Colorectal Cancer
3	Condie	1983	Review of published studies of orally administered asbestos
3	Corpet	1993	Asbestos induces aberrant crypt foci in the colon of rats
3	Delahunty	1987	Toxic effect on the rat small intestine of chronic administration of asbestos in drinking water
3	Donham	1980	The effects of long-term ingestion of asbestos on the colon of F344 rats
3	Hasanoglu	2008	Orally ingested chrysotile asbestos affects lungs and pleura
3	Jacobs	1977	A preliminary study of biochemical changes in the rat small intestine following long-term ingestion of chrysotile asbestos
3	Jacobs	1978	Light and electron microscope studies of the rat digestive tract following prolonged and short-term ingestion of chrysotile asbestos
3	Kogan	1987	Possibility of inducing glandular stomach cancer in rats exposed to asbestos
3	NTP	1983	NTP Lifetime Carcinogenesis Studies of Amosite Asbestos (CAS No. 12172-73-5) in Syrian Golden Hamsters (Feed Studies)
3	NTP	1985	NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chrysotile Asbestos (CAS No. 12001-29-5) in F344/N Rats (Feed Studies)
3	NTP	1988	NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Crocidolite Asbestos (CAS No. 12001-28-4) In F344/N Rats (Feed Studies)
3	NTP	1990	NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Amosite Asbestos (CAS No. 12172-73-5) in F344/N Rats (Feed Studies)
3	NTP	1990	NTP Lifetime Carcinogenesis Studies of Chrysotile Asbestos (CAS No. 12001-29-5) in Syrian Golden Hamsters (Feed Studies)
3	NTP	1990	NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tremolite (CAS No. 14567-73-8) in F344/N Rats (Feed Studies)
3	Varga	1996	Studies on genotoxicity of orally administered crocidolite asbestos in rats: implications for ingested asbestos induced carcinogenesis
3	Varga	1996	In vivo studies on genotoxicity and cogenotoxicity of ingested UICC anthophyllite asbestos
3	Varga	1998	On the mechanism of cogenotoxic action between ingested amphibole asbestos fibres and benzo a pyrene: I. Urinary and serum mutagenicity with rats

Question clé	Premier auteur ou institution	Année	Titre
3	Varga	1999	On the mechanism of cogenotoxic action between ingested amphibole asbestos fibres and benzo a pyrene: II. Tissue specificity studies using comet assay
3	Varga	1980	Ingested asbestos and intestinal carcinogenesis in F344 rats

*CIRC : centre international de recherche sur le cancer ; FIOH : Finnish Institute of Occupational Health ; OMS : organisation mondiale de la santé ; NTP : National Toxicology Program (US).*

## **Annexe 4 : Description détaillée des publications d'intérêt a priori pour la question clé 2**

Trois rapports d'instituts nationaux et internationaux ont été retenus à cette étape (FIOH 2014; CIRC 2012; IOM 2006). Ils évaluent l'existence d'une relation causale entre exposition professionnelle à l'amiante et les cancers du tractus gastro-intestinal et de l'ovaire. Leurs conclusions sont synthétisées dans le

Tableau 4 et décrites plus en détails ci-dessous.

En 2006, l'*Institute of Medicine* (IOM 2006) a examiné les données relatives à l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers du pharynx, du larynx, de l'œsophage, de l'estomac, du côlon et du rectum à l'aide d'une revue systématique. Il était demandé à l'IOM de conclure sur l'association causale entre l'exposition à l'amiante et la survenue de ces cancers. Concernant les sites digestifs inclus, les conclusions de l'IOM sont les suivantes :

- « Les données sont inadéquates (« inadequate evidence ») pour conclure à la présence ou l'absence de relation causale entre exposition à l'amiante et cancer de l'œsophage ;
- Les données sont limitées (« suggestive but not sufficient ») pour conclure à la possibilité de relation causale entre exposition à l'amiante et le cancer de l'estomac ;
- Les données sont limitées (« suggestive but not sufficient ») pour conclure à la possibilité de relation causale entre exposition à l'amiante et le cancer colorectal. »

Le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC), dans sa dernière monographie relative à l'amiante publiée en 2012 (monographie 100C), procédant à une revue non systématique, conclut qu'il existe des données suffisantes chez l'Homme concernant le lien entre l'exposition à l'amiante et le cancer de l'ovaire et le mésothéliome (plèvre et péritoine), et qu'il existe des données limitées chez l'Homme sur le lien entre l'exposition à l'amiante et les cancers de l'estomac, du côlon et du rectum. Concernant le cancer du côlon, le CIRC précise que le groupe de travail était divisé quant à la classification des données chez l'Homme : la moitié des experts considérant ces données comme suffisantes et l'autre moitié comme limitées. Les autres organes ciblés dans la présente expertise n'ont pas été évalués par le CIRC : pancréas, voies biliaires, foie et intestin grêle.

En 2014, l'Institut Finlandais de santé au travail (*Finnish Institute of Occupational Health*) a réalisé une mise à jour des données chez l'Homme analysées par le CIRC en 2009 et publiées dans la monographie 100C 2012, par le biais d'une revue narrative, sur les cancers colorectaux, de l'estomac et de l'ovaire (FIOH 2014). Pour les cancers colorectaux, le FIOH conclut que compte-tenu du nombre important d'études rapportant des relations dose-réponse, il semble probable qu'il existe un lien causal entre l'exposition à l'amiante (*via* l'air) et cancer colorectal. Le FIOH a classé le cancer colorectal comme « *reasonably anticipated to be caused by asbestos* ». Les conclusions sont identiques pour le cancer de l'estomac. Pour le cancer de l'ovaire, le FIOH conclut que les preuves contenues dans la littérature sont cohérentes avec l'évaluation du CIRC et classe ce cancer comme connu pour être causé par l'amiante.

Plusieurs revues de la littérature scientifique portant spécifiquement sur le lien entre l'exposition professionnelle à l'amiante et les cancers digestifs ont été identifiées (Bunderson-Schelvan *et al.* 2011; Fortunato et Rushton 2015; Frumkin et Berlin 1988; Gamble 2008; Gamble 1994; Goldsmith 1982; Kim *et al.* 2013; Levine 1985; Li, Tang et Wang 2016; Miller 1978; Morgan, Foliart et Wong 1985; Oddone, Modonesi et Gatta 2014; Ojajärvi *et al.* 2000; Peng *et al.* 2015; Schneiderman 1974; Weiss 1990).

Ces revues de la littérature étaient connues *a priori* des membres du groupe de travail ou ont été identifiées par le biais d'une recherche bibliographique. Leurs conclusions sont synthétisées dans le Tableau 52.

Tableau 52 : Méta-analyses et revues de la littérature existantes sur l'exposition professionnelle à l'amiante identifiées par le groupe de travail pour répondre à la question clé 2

Référence	Type de revue	Objectifs	N études incluses	Sites de cancer (digestif) examinés	Résultats principaux (selon les auteurs)
Bunderson-Schelvan <i>et al.</i> (2011)	Revue narrative	Évaluation des effets non pulmonaires liés à l'exposition à l'amiante	N= ?	Péritoine, tractus gastro-intestinal (estomac, côlon notamment)	Les effets de l'amiante sur le tractus gastro-intestinal sont relativement peu fréquents par rapport aux effets pulmonaires et péritonéaux ; toutefois, lien avec le cancer de l'estomac est possible.
Fortunato et Rushton (2015)	Méta-analyse	Évaluation quantitative de l'association entre l'exposition à l'amiante et cancer de l'estomac	N=51	Estomac	Les résultats soutiennent la conclusion du CIRC selon laquelle l'exposition à l'amiante est associée à un risque modérément accru de cancer de l'estomac.
Frumkin et Berlin (1988)	Revue narrative et méta-analyse	Méta-analyse des études portant sur exposition à l'amiante et cancers gastro-intestinaux	N=41	Sites gastro-intestinaux (œsophage, estomac, colo-rectum notamment)	Les données montrent une augmentation des SMR pour les cancers gastro-intestinaux dans les cohortes exposées de façon significative à l'amiante (augmentation des SMR pour les cancers pulmonaires). Une analyse plus approfondie et une meilleure compréhension des mécanismes de cancérogénèse devraient contribuer à clarifier l'association entre l'exposition à l'amiante et les cancers gastro-intestinaux.
Gamble (1994)	Revue narrative avec évaluation du poids des preuves	Évaluation de l'association entre exposition à l'amiante et cancer du côlon	N= ?	Côlon, colorectal	L'exposition à l'amiante ne semble pas augmenter le risque de cancer du côlon.
Gamble (2008)	Revue narrative et évaluation du poids des preuves	Évaluation de l'association entre exposition à l'amiante et cancers de l'estomac, du côlon.	N=43	Sites gastro-intestinaux (estomac, côlon, colo-rectum, rectum)	Les preuves épidémiologiques écartent l'hypothèse selon laquelle l'exposition professionnelle à l'amiante augmente le risque de cancer de l'estomac, du côlon, du rectum et de cancer colorectal.



Référence	Type de revue	Objectifs	N études incluses	Sites de cancer (digestif) examinés	Résultats principaux (selon les auteurs)
Goldsmith (1982)	Revue narrative	Évaluation des effets cancérogènes systémiques de l'amiante	N=11	Sites gastro-intestinaux dans leur ensemble, autres organes non pulmonaires, tous organes non pulmonaires	Les SMR pour la mortalité par cancer non-pulmonaire (c'est à dire hors cancer du poumon et mésothéliome) varient de 0,97 à 2,78 et ne diffèrent pas significativement des SMR pour les sites gastro-intestinaux. L'apparition d'excès de cancer non pulmonaire uniquement après une latence de 20 ans plaide contre la possibilité d'un mécanisme de promotion. Ainsi, un rôle cancérigène systémique de l'amiante est probable.
Hallenbeck et Hesse (1977)	Revue narrative	Evaluation des effets sanitaires de l'amiante	N=7	Oesophage, estomac, côlon, rectum, gastro-intestinal, système digestif	Les études d'exposition professionnelle montrent que l'amiante en forte concentration dans l'air augmente le risque de cancer digestif. Cela peut être mis en relation avec la déglutition d'amiante qui a été inhalé et évacué du système respiratoire <i>via</i> les mécanismes de clairance mucociliaire. La relation dose-réponse entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le risque de cancer digestif est cependant très mal définie. Il est donc difficile d'évaluer le danger associé à de faibles doses d'amiante ingéré.
(Kim <i>et al.</i> 2013)	Revue narrative	Synthèse d'études épidémiologiques, <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> pour améliorer les connaissances sur le lien entre exposition à l'amiante et cancers gastro-intestinaux	N=13	Colorectal, estomac	L'exposition à l'amiante semblent augmenter de façon minime le risque de cancer de l'estomac ainsi que d'autres cancers gastro-intestinaux impliquant le larynx, l'oesophage et la région colorectale. Toutefois, par rapport aux effets pulmonaires, ces effets semblent beaucoup moins robustes et toutes les études ne démontrent pas une association positive, suggérant que le risque est faible.
Levine (1985)	Revue narrative	Évaluation de l'association entre exposition à l'amiante et cancers gastro-intestinaux	N= ?	Tractus gastro-intestinal	Il n'est pas possible de statuer sur le lien de causalité. Des études supplémentaires sont nécessaires.
Li, Tang et Wang (2016)	Revue narrative et méta-analyse	Méta-analyse des études portant sur exposition à l'amiante et cancer de l'oesophage	N=20	Oesophage	Les résultats suggèrent que l'exposition professionnelle à l'amiante pourrait être associée à un risque accru de cancer de l'oesophage chez les hommes. Un niveau élevé d'exposition à l'amiante pourrait contribuer de façon significative à un risque accru de mortalité par cancer de l'oesophage ( <i>High-exposure level of asbestos could contribute to significantly higher risk of esophageal cancer mortality</i> ).

Référence	Type de revue	Objectifs	N études incluses	Sites de cancer (digestif) examinés	Résultats principaux (selon les auteurs)
Miller (1978)	Revue narrative	Évaluation de l'association entre exposition à l'amiante et cancers gastro-intestinaux	N= ?	Gastro-intestinal	L'exposition à l'amiante est associée au développement de tumeurs gastro-intestinales. En l'absence d'explication contraire, cette exposition doit être considérée comme causale.
Morgan, Foliart et Wong (1985)	Revue narrative	Évaluation de l'association entre exposition à l'amiante et cancers de l'œsophage, estomac, colorectal et tractus gastro-intestinal	N=45	Œsophage, estomac, colorectal, gastro-intestinal	Augmentations statistiquement significatives des SMR pour le cancer de l'œsophage après réanalyse pour inclure uniquement les cohortes avec des certificats de décès présentant un diagnostic de la cause de décès. Pour l'estomac et le tractus gastro-intestinal, l'augmentation des SMR n'était pas statistiquement significative après réanalyse. Des études supplémentaires sont nécessaires pour conclure sur l'association entre exposition à l'amiante et cancers de l'estomac et colorectal
Oddone, Modonesi et Gatta (2014)	Revue narrative et méta-analyse	Évaluation de l'association entre exposition dans différents secteurs professionnels, dont des secteurs exposant à l'amiante et cancer colorectal	N=83	Colorectal	Les résultats mettent en évidence des risques accrus de cancer colorectal chez les travailleurs de différents secteurs, dont des travailleurs exposés à l'amiante
Ojajärvi <i>et al.</i> (2000)	Revue narrative et méta-analyse	Évaluation de l'association entre exposition dans différents secteurs professionnels, dont des secteurs exposant à l'amiante et cancer du pancréas	N=24	Pancréas	Le niveau de preuve de la cancérogénicité de l'amiante sur le pancréas est faible.
Peng <i>et al.</i> (2015)	Revue narrative et méta-analyse	Évaluation de l'association entre exposition à l'amiante et cancer de l'estomac	N=32	Estomac	Un risque élevé de mortalité par cancer de l'estomac a été mis en évidence chez les travailleurs exposés à la crocidolite, en particulier chez les mineurs de sexe masculin.

Référence	Type de revue	Objectifs	N études incluses	Sites de cancer (digestif) examinés	Résultats principaux (selon les auteurs)
Schneiderman (1974)	Revue narrative	Évaluation de l'association entre exposition à l'amiante et cancers digestifs, évaluation des relations des-réponse	N= ?	Digestifs	Les données suggèrent qu'il y a une association entre l'exposition à l'amiante par inhalation et l'augmentation de cancers digestifs. Le facteur de proportionnalité pour convertir la dose inhalée en dose ingérée nécessaire pour produire un cancer digestif à des taux identiques à ceux du cancer bronchique varie de 1/20 à 1/1. Tant pour le cancer bronchique que pour le cancer gastrique, les données ne permettent pas de définir un seuil d'exposition protecteur pour la santé.
Weiss (1990)	Revue narrative, méta-analyse	Évaluation de l'association entre exposition à l'amiante et cancer colorectal	N=21	Colorectal	Le SMR calculé pour les 21 cohortes est de 0,97 ( $p>0,05$ ) et il n'y a pas de relation dose-réponse dans les deux études présentant ce type de données. Les données ne permettent pas de juger qu'il existe une relation causale entre l'exposition à l'amiante et le cancer colorectal.
Weiss (1995)	Revue narrative et méta-analyse	Évaluation de l'association entre exposition à l'amiante et cancer colorectal	N=30	Colorectal	Le RR global pour les 30 études était de 0,99. Les preuves ne sont pas suffisantes pour évaluer la causalité entre amiante et cancer colorectal du fait que le RR n'est pas élevé de manière cohérente, et faible dans deux études pour lesquelles l'augmentation du SMR est statistiquement significative. Les données limitées ne soutiennent pas une relation dose-réponse.

SMR : Standardized Mortality Ratio (ratio standardisé de mortalité) ; RR : risque relatif.

Cinq de ces revues ont fait l'objet d'une analyse détaillée de la part du groupe de travail (évaluation R-AMSTAR) afin d'identifier les plus pertinentes pour la présente expertise (Fortunato et Rushton 2015; Kim *et al.* 2013; Li, Tang et Wang 2016; Ojajärvi *et al.* 2000; Peng *et al.* 2015). La cotation R-AMSTAR consiste en une grille d'analyse de 11 questions visant à noter la qualité méthodologique des revues selon différents critères (Shea *et al.* 2007) :

- Le plan de recherche établi a priori est-il fourni ?
- La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins 2 personnes ?
- La recherche documentaire était-elle exhaustive ? (Critère rédhibitoire)
- La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion ?
- Une liste des études (incluses ou exclues) est-elle fournie ?
- Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ? (Critère rédhibitoire)
- La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée ? (Critère rédhibitoire)
- La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?
- Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?
- La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ?
- Les conflits d'intérêt ont-ils été déclarés ?

Un score global est attribué à la revue en fonction des notes attribuées aux critères de chaque question. Le score maximal est de 44. Il est à noter que certaines questions sont rédhibitoires, conduisant au rejet de la revue si le critère correspondant n'est pas rempli.

Chaque revue a été analysé par deux membres du groupe de travail. Cette analyse spécifique a porté sur les revues les plus récentes, postérieures à la publication de l'évaluation du CIRC en 2012 – cette dernière étant considérée comme une publication de référence dans le domaine des expositions professionnelles – et sur les revues concernant les organes non examinés par le CIRC. Les résultats de la cotation R-AMSTAR sont présentés dans le **Erreur ! Référence non valide pour un signet.** Parmi les cinq revues analysées, deux ont été considérées de bonne qualité selon la cotation R-AMSTAR et ont été exploitées pour l'inclusion et la sélection des publications d'intérêt à la question clé 2 (cf. paragraphe 3.2.2.4.2)

**Tableau 53 : Résultats de la cotation R-AMSTAR pour les 5 revues de la littérature et méta-analyse publiées après l'évaluation du CIRC (2012)**

Référence	Organes	Score R-AMSTAR (sur 44) et commentaires du groupe de travail
Fortunato et Rushton (2015)	Estomac	23-24 Revue de bonne qualité méthodologique retenue pour la sélection des études à inclure dans la QC2. Cette revue a été considérée de qualité supérieure à celle de Peng <i>et al.</i> (2015) malgré les scores R-AMSTAR très proches). Il y a davantage d'études citées dans la revue de Fortunato que dans celle de Peng.
Kim <i>et al.</i> (2013)	Colorectal	0-7 Revue non retenue pour la sélection des études à inclure dans la QC2. Cette étude a été rejetée car il s'agit davantage d'un commentaire avec un tableau explicatif essayant de résumer de façon qualitative les résultats des études répertoriées.
Li, Tang et Wang (2016)	Oesophage	26-29 Revue de bonne qualité méthodologique retenue pour la sélection des études à inclure dans la QC2.
Ojajärvi <i>et al.</i> (2000)	Pancréas	25 Revue non retenue pour la sélection des études à inclure dans la QC2, car elle ne prend pas en compte la qualité des études, qui est un critère rédhibitoire de la méthode R-AMSTAR. Une autre limite est que les critères d'inclusion et de la liste des études retenues ne sont pas décrits. Il n'est donc pas possible de s'assurer de l'exhaustivité des études prises en compte dans cette revue. Les études qui y sont présentées ont néanmoins été considérées dans le pool d'études à expertiser.
Peng <i>et al.</i> (2015)	Estomac	25-27 Revue non retenue pour la sélection des études à inclure dans la QC2. L'évaluation R-AMSTAR aboutit à un score proche de celle de Fortunato et Rushton (2015). Cependant, des inexactitudes pouvant remettre en question la fiabilité des éléments avancés dans l'article ont été relevées dans la revue de Peng 2015

## Annexe 5 : Publications d'intérêt supplémentaires identifiées par le groupe de travail après la requête Pubmed/Scopus

Premier auteur	Date	Titre
Bonser	1967	Feeding of blue asbestos to rats
Epstein	1975	The short-term effects of ingested chrysotile asbestos on DNA synthesis in the pancreas and other organs of a primate
Gross	1969	Problems in the pathology of asbestosis
Harley	1974	Transmigration of asbestos across the gut wall
Lee	1974	Biological effects of ingested asbestos: report and commentary
Smith	1965	Tests for carcinogenicity of asbestos
Webster	1974	The ingestion of asbestos fibers
Hesterberg*	1993	Chronic inhalation toxicity of size-separated glass fibers in Fischer 344 rats.
Hesterberg*	1994	Relationship between lung biopersistence and biological effects of man-made vitreous fibers after chronic inhalation in rats.
McConnell*	2005	Personal Communication to Mary Paxton for the Committee on Asbestos: Selected Health Effects. Available in IOM Public Access Files.
McConnell*	1994	Chronic inhalation study of size-separated rock and slag wool insulation fibers in Fischer 344/N rats.
McConnell*	1994	Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory cermaic fiber in Syrian golden hamsters.
McConnell*	1999	Studies on the inhalation toxicology of two fibreglasses and amosite asbestos in the Syrian golden hamster: Part II. Results of chronic exposure.
Cheng	2020	Evaluation of potential gastrointestinal carcinogenicity associated with the ingestion of asbestos

\*Références identifiées dans le rapport de l'IOM (2006).



## Annexe 6 : Guides généraux définis pour le remplissage de l'outil de cotation des risques de biais

Les Tableau 54 et Tableau 55 rassemblent les guides généraux définis par le groupe de travail pour le remplissage de l'outil de cotation des risques de biais (cf. paragraphe 3.2.4.1) pour les études d'expérimentation animale et les études épidémiologiques, respectivement. Le Tableau 56 présente la cotation de la qualité de l'évaluation de l'exposition dans les études épidémiologiques.

**Tableau 54 : Guides généraux définis pour certaines questions de l'outil de cotation des risques de biais pour les études expérimentales**

Domaines	Questions	Aide-mémoire (indications non exhaustives)	
	1. La dose administrée ou le niveau d'exposition ont-ils été correctement-randomisés ? (reformulation : la répartition des animaux dans les groupes d'étude a-t-elle été-randomisée ?)	Rare de préciser la technique de randomisation. + par défaut si randomisé mais technique non précisée. ++ par défaut si randomisé <u>et</u> technique précisée.	↑ : technique de randomisation précisée.
	2. La répartition dans les groupes d'étude a-t-elle été correctement dissimulée ?	Pas vraiment adapté pour le design expérimental, sera souvent NR (non renseigné).	
	3. La comparabilité des groupes est-elle adéquate ?	Groupes comparables, pas de grosse différence ratio male/ femelle. Initialement NA (non applicable) selon l'OHAT mais question conservée. Nombre d'animaux par groupe et répartition animaux de même sexe. + si au moins nombre équivalent d'animaux par groupe	↓ : déséquilibre genre ; ↓ : nombre d'animaux non équivalent ; ↓ : conditions d'hébergement différentes entre les groupes.
	4. Le design de l'étude ou l'analyse prennent-ils en compte les facteurs de confusion importants et les variables modifiantes (par ex, poids corporel) ?	Initialement NA selon l'OHAT mais question conservée.	↑ : arrêt de l'étude à un âge qui permet d'éviter des pathologies liées au vieillissement ; ↓ : pas de contrôle du poids (exposition long terme).
	5. Les chercheurs ont-ils ajusté ou contrôlé d'autres expositions qui peuvent a priori biaiser les résultats ?*	++ si contrôle à la fois dans l'air, dans l'eau et contrôle des autres fibres. + si au moins un contrôle (eau, air, autres fibres). NR si pas de contrôle.	↑ : arrêt alimentation 1 mois avant l'analyse des tissus
	6. Les conditions expérimentales sont-elles identiques dans les différents groupes ?	Même conditions d'hébergement.	
	7. Les écarts au protocole d'étude ont-ils un impact sur les résultats ?*	NA si pas d'écart. + si écart pris en compte. – si écart pas pris en compte.	
	8. Les groupes d'études ont-ils été maintenus en aveugle pour les personnels de recherche et les sujets humains durant l'étude ?	++ si maintien en aveugle pendant l'étude. + si maintien en aveugle impossible mais mesures mises en œuvre pour diminuer les biais.	

Domaines	Questions	Aide-mémoire (indications non exhaustives)	
	9. Y-a-t-il une attrition ou exclusion qui pourrait modifier les résultats de l'analyse ?	++ si pas de diminution du nombre d'animaux ou attrition documentée et justifiée ne conduisant pas à un déséquilibre. NR si pas d'informations.	
	10. L'évaluation de l'évènement de santé est-il réalisé en aveugle (niveau d'exposition et groupe d'étude non connu) ?*	NR si non renseigné pour au moins un évènement de santé.	
	11. Les variables de confusion sont-elles évaluées de façon cohérente entre les différents groupes en utilisant des mesures valides et fiables ?*	Plutôt pour le design épidémiologique, mais exceptionnellement applicable. NA si aucune variable de confusion possible n'est identifiée. NR si une variable de confusion est identifiée (ex. utilisation d'un excipient comme margarine ou huile de maïs) mais elle n'est pas gérée (ex. pas de groupe contrôle traité par la margarine ou l'huile de maïs). + si une variable est identifiée et gérée ou recherche réalisée de la cause.	
	12. Peut-on être confiant sur la caractérisation de l'exposition ?	++ si données de caractérisation de l'exposition et dose d'exposition renseignées. + si un des deux est renseigné.	↑ : caractérisation amiante (UICC, uniforme, caractéristique, pas lavé utilisé tel quel) ; ↓ : absence de mention de la dose exacte administrée ; ↓ : pas de vérification de la présence de fibres dans les tissus.
	13. Peut-on être confiant sur l'évaluation de l'évènement de santé ?	NA car impossible de répondre à la question : est-ce que le protocole expérimental est bien fait ?	
	14. Tous les évènements de santé mesurés ont-ils été rapportés ?	++ si données détaillées	
	15. Y-a-t-il d'autres menaces potentielles pour la validité interne (méthodes statistiques appropriées, etc.) ?	↓ : occurrence lésions faible ; ↓ : nombre d'animaux insuffisant ; ↑ : extrapolation animal homme ; ↑ : discussion méthode statistique	

NA : non applicable ; NR : non renseigné.

Tableau 55 : Guides généraux définis pour certaines questions de l'outil de cotation des risques de biais pour les études épidémiologiques

Domaines	Questions	Aide-mémoire (informations non exhaustives)
	1. La dose administrée ou le niveau d'exposition ont-ils été correctement randomisés ?	Non applicable aux études épidémiologiques
	2. La répartition dans les groupes d'étude a-t-elle été correctement dissimulée ?	Non applicable aux études épidémiologiques
	3. La comparabilité des groupes est-elle adéquate ? NB : pour les calculs de SMR ou SIR, la population de référence est celle utilisée pour le calcul du nombre de cas attendus.	++ si population exposée et population de référence comparables pour les critères âge, sexe, ethnie, caractéristiques socio-économiques (cas idéal : étude cas-témoin nichée dans une cohorte ou cohorte avec groupe de comparaison interne). + si population exposée et population de référence sont comparables pour certains critères listés ci-dessus ou s'il y a des indications montrant que les populations ont des caractéristiques proches. – si population de référence insuffisamment décrite ou s'il y a des indications dans l'étude montrant des limites importantes dans la comparabilité des groupes. – – si pas de groupe contrôle ou si groupe contrôle non décrit.
	4. Le design de l'étude ou l'analyse prennent-ils en compte les facteurs de confusion importants et les variables modifiantes ? NB : cette question désigne les facteurs de confusion individuels.	++ si tous les facteurs de confusion sont pris en compte : âge, sexe, ethnie, caractéristiques socio-économiques, tabac, alcool, et autres facteurs de risques digestifs (alimentation, poids...). + si certains facteurs de confusion sont pris en compte : âge, sexe, ethnie et tabac. – si les facteurs de confusion pris en compte se limitent à âge, sexe, et ethnie. – – si aucun facteur de confusion n'est pris en compte.
	5. Les chercheurs ont-ils ajusté ou contrôlé d'autres expositions qui peuvent a priori biaiser les résultats ? NB : la formulation « autres expositions » fait référence aux expositions potentielles à l'amiante ou à d'autres substances pouvant biaiser les résultats. Cette question concerne les variables environnementales et non les variables individuelles prises en compte dans la question 4.	++ s'il y a des ajustements faits sur l'exposition professionnelle (étude en population générale), sur les expositions antérieures à l'amiante ou sur d'autres expositions ou s'il existe une mention explicite d'absence d'autres expositions pouvant biaiser les résultats. + s'il y a des informations qualitatives spécifiques d'une exposition professionnelle à l'amiante (secteurs reconnus comme exposant à l'amiante). – s'il y a des informations qualitatives sur des secteurs professionnels non spécifiques de l'amiante (expositions à d'autres substances très probables). – – si aucune information sur les autres expositions n'est fournie OU si l'auteur cite explicitement d'autres expositions pouvant biaiser les résultats.
	6. Les conditions expérimentales sont-elles identiques dans les différents groupes ?	Non applicable aux études épidémiologiques
	7. Les écarts au protocole d'étude ont-ils un impact sur les résultats ?	Non applicable aux études épidémiologiques

Domaines	Questions	Aide-mémoire (informations non exhaustives)
	8. Les groupes d'études ont-ils été maintenus en aveugle pour les personnels de recherche et les sujets humains durant l'étude ?	Non applicable aux études épidémiologiques
	9. Y-a-t-il une attrition ou exclusion qui pourrait modifier les résultats de l'analyse ? NB : pour les études écologiques comparant des populations de différentes villes ou régions, la cotation – – est appliquée, reflétant l'absence de maîtrise des migrations de populations.	++ si peu ou pas de sujets perdus de vue ou exclus menant à la sélection des sujets participants. + s'il existe des sujets perdus de vue ou exclus mais que le processus est expliqué et justifié par les auteurs (et jugé OK par l'évaluateur de la grille de cotation). – s'il existe un nombre substantiel de sujets perdus de vue ou exclus. – – si aucune information n'est disponible.
	10. L'évaluation de l'évènement de santé est-il réalisé en aveugle (niveau d'exposition et groupe d'étude non connu) ?	++ si l'investigateur a obtenu les données de santé de la population d'étude (causes de décès ou survenue de cancers) sur la base de registres avec vérification robuste des cas, sans suivi prospectif (par ex, examens réguliers), avec une exposition évaluée de manière indépendante. L'investigateur ne connaît pas le statut exposé/non exposé des participants. + si l'investigateur a obtenu les données de santé de la population d'étude sur la base des certificats de décès, sans suivi prospectif (par ex., examens réguliers) avec une exposition évaluée de manière indépendante. – si l'investigateur a obtenu les données de santé de la population d'étude (causes de décès ou survenue de cancers) sur la base d'un suivi prospectif de santé (par ex., examens réguliers), avec une exposition à l'amiante connue c'est-à-dire, plus d'attention peut être portée à l'évaluation de l'effet dans le groupe exposé. – – si l'investigateur a obtenu les données de santé de la population d'étude (causes de décès ou survenue de cancers) sur la base d'un suivi prospectif de santé (par ex., examens réguliers) lié à une pathologie de l'amiante connue (par ex., mésothéliome).
	11. Les variables de confusion sont-elles évaluées de façon cohérente entre les différents groupes en utilisant des mesures valides et fiables ?	++ si l'évaluation est valide et strictement similaire dans les deux groupes. + si les variables de confusion prises en compte sont évaluées de façon similaire mais avec certains problèmes de validité dans leur mesure. – si les variables de confusion prises en compte ne sont pas évaluées de façon similaire (par exemple, utilisation de données individuelles pour le groupe exposé et données nationales pour le groupe témoin). – – si aucune variable de confusion n'a été prise en compte.

Domaines	Questions	Aide-mémoire (informations non exhaustives)
	<p>12. Peut-on être confiant sur la caractérisation de l'exposition ?</p> <p>NB : pour les études examinant les expositions professionnelles, préciser la classe d'évaluation de l'exposition, de 1 à 5 (qualité croissante).</p>	<p>++ si des données individuelles d'exposition sont disponibles (incluant la durée et le niveau d'exposition).</p> <p>+ s'il y a un manque d'informations sur la durée d'exposition ou si des mesures d'ambiance historiques sont disponibles.</p> <p>– si la probabilité d'exposition est forte (par ex, des cas de mésothéliomes ou asbestose sont cités) mais il n'existe pas de données mesurées ni d'informations sur la durée et l'exposition cumulée ou si des mesures d'ambiance contemporaines sont disponibles.</p> <p>– – s'il y a absence de données d'exposition avec une probabilité d'exposition faible (ex. activités, métiers) et une absence d'estimateur indirect d'exposition (par ex, excès significatif de mésothéliome pleural).</p>
	<p>13. Peut-on être confiant sur l'évaluation de l'évènement de santé ?</p> <p>NB : cette question ne fait référence qu'aux évènements de santé d'intérêt dans l'expertise : décès par cancers digestifs ou survenue de cancers digestifs.</p>	<p>++ si l'évènement est évalué par deux lecteurs indépendants et que la validation se base sur des critères objectifs (histologie).</p> <p>+ si l'évènement est évalué à partir d'un registre ou son équivalent (recherche exhaustive des cas avec méthodologie de type registre), avec ou sans double lecture.</p> <p>– si la méthode d'évaluation est précisée mais présente des limites telle qu'une erreur de diagnostic (par ex, certificats de décès).</p> <p>– – si la méthode d'évaluation n'est pas précisée.</p>
	<p>14. Tous les évènements de santé mesurés ont-ils été rapportés ?</p>	<p>++ si tous les évènements sont rapportés.</p> <p>+ si tous les évènements ne sont pas rapportés, mais les choix sont justifiés par les auteurs.</p> <p>– – si les résultats sont incomplets et qu'aucune justification n'est apportée par les auteurs.</p>
	<p>15. Y-a-t-il d'autres menaces potentielles pour la validité interne ?</p>	<p>Au cas par cas, si aucun autre facteur identifié par rapport à ceux précédemment listés alors une cotation ++ est appliquée. Par exemple, la prise en compte d'un temps de latence suffisant doit conduire à diminuer le risque de biais (tendre vers le ++).</p>

**Tableau 56 : Cotation de l'évaluation de l'exposition dans les études épidémiologiques et applicabilité selon design d'étude**

Cotation de l'exposition	Type d'info disponible sur l'exposition à l'amiante	Cohorte ou assimilée	Cas-témoins nichée dans une cohorte	Cas-témoins en population
1	Indicateur de l'exposition (oui vs. non) ou intitulé du métier	X	X	X
2	Durée expo ou durée+métier	X	X	X
3	Matrice emploi-exposition (MEE) généraliste	X	X	X
4	Matrice emploi-exposition (MEE) spécifique de cohorte	X	X	non
5	Expertise appuyée sur métrologie avec calcul index d'exposition cumulé (IEC)	X	X	non

De principe, l'exposition à l'amiante en milieu professionnel survient de manière majoritaire par inhalation. Le degré de précision de l'estimation des expositions à l'amiante est très variable d'une étude à l'autre.

Une réflexion a été menée conduisant à proposer de retenir, en première approche, 5 niveaux d'évaluation des expositions de qualité croissante. Ces différents niveaux ne sont pas nécessairement applicables à l'ensemble des études épidémiologiques disponibles (études de cohorte ou assimilées, études cas-témoins nichées, ou études cas-témoins en population générale) :

- 1. Évaluation qualitative en binaire : « exposé » versus « non exposé ».
- 1bis. Évaluation semi-quantitative basée sur une classe d'exposition (reflétant une intensité, en général : faible ou forte) ou un métier (utilisé comme proxy de classe d'exposition).
- 2. Durée d'exposition (variable continue ou plus souvent en classes de durées d'exposition : <10 ans vs. >10 ans, par exemple).
- 2bis. Durée d'exposition combinée avec un métier (utilisé comme proxy de classe d'intensité d'exposition).
- 3. Matrice emploi-exposition (MEE) « généraliste » (i.e. non spécifique d'une cohorte ou d'une population spécifique étudiée).
- 4. Matrice emploi-exposition (MEE) spécifique d'une cohorte ou population spécifique.
- 5. Expertise appuyée sur des estimations d'expositions individuelles (avec métrologies disponibles) avec estimation individuelle d'un index d'exposition cumulé (IEC) sur l'ensemble de la carrière professionnelle.

L'ensemble de ces modalités d'évaluation des expositions à l'amiante (de 1 à 5) sont valides pour estimer le lien entre un site de cancer et l'exposition à l'amiante. En revanche, pour l'estimation de la relation dose-effet, seules les modalités 4 et 5 apparaissent offrir un degré de fiabilité et de précision suffisant pour être valides.



## Annexe 7 : Trame et compte rendu de l'audition de Roland Masse

L'audition s'est tenue le 27 mars 2019 lors d'une réunion du groupe de travail au siège de l'Anses (Maisons-Alfort, France). Roland Masse était présent. Le contexte autour de la présente expertise avait été présenté à Roland Masse en amont de la réunion. Les échanges se sont articulés autour d'une trame proposée par le groupe de travail. Cette trame, ainsi que le compte rendu de l'audition, sont détaillés ci-dessous en noir ; les réponses apportées par Roland Masse en amont de l'audition sont quant à elles présentées en bleu.

### **Questions relatives à l'identification d'études liées à la distribution d'amiante ou d'autres fibres dans les organes digestifs suite à une exposition par inhalation ou par ingestion (directe ou indirecte suite à la clairance muco ciliaire) :**

Avez-vous connaissance d'études publiées ou non publiées chez l'Homme et chez l'animal permettant d'estimer :

- La fraction d'amiante dans l'air qui est ingérée directement (aérophagie) ?

**R. Masse** : Je ne connais pas d'étude permettant d'évaluer directement la quantité d'amiante ingérée par aérophagie cependant il semble possible de minimiser cette contribution en effet : le nombre de déglutitions d'air par 24 heures a été évalué à 176 par jour et le nombre de déglutitions salivaires à environ 800 par jour (Bredenoord *et al.* 2006). Le volume d'air ingéré au cours de ces manœuvres est très inférieur à celui du volume respiratoire courant d'environ 15 000 litres par 24 heures mobilisé lors de 20 000 inspirations. Même si le dépôt de fibres dans le tube digestif est total par aérophagie, alors qu'il ne serait que de 30% de la fraction inhalée après remontée mucociliaire, il ne peut s'agir que d'une contribution de plus d'un ordre de grandeur inférieure à celle imputable à la voie d'inhalation.

R. Masse estime qu'il est donc possible de l'ignorer dans le calcul.

La coordination remarque que l'US EPA a fait des estimations de quantité d'amiante dans l'air ingérée et a identifié la non prise en compte de cette voie comme étant une source d'incertitude assez forte, justifiant une hypothèse conservatrice sur la part inhalée qui est ingérée secondairement (100%). R. Masse estime que cette hypothèse correspond plutôt à l'estimation de la part de particules inhalées subissant une remontée mucociliaire, de l'ordre de 80% pour des particules microniques.

Un expert se demande si un autre mécanisme de captation des fibres que l'aérophagie a été identifié, tel que le dépôt mécanique des particules dans la bouche. R. Masse répond que cela existe certainement, mais que l'ordre de grandeur associé serait bien inférieur.

Un autre expert suppose, lorsqu'un air fortement chargé en fibres est respiré par la bouche, qu'un dépôt buccal peut être observé, accompagné d'une salivation. Il suppose que ce phénomène demeure marginal par rapport à ce qui est ingéré après remontée mucociliaire. R. Masse répond que, lorsqu'est quantifiée l'inhalation par voie buccale et par voie nasale, la répartition des particules dans les voies hautes est plus importante dans les voies nasales que dans la bouche mais qu'il existe effectivement une fraction importante dans la bouche, plus précisément dans le larynx (remplace le nez lorsque la respiration se fait par la bouche).

Il est demandé si des données chiffrées existent pour décrire l'ordre de grandeur correspondant à la part de fibres ingérées par aérophagie. R. Masse répond qu'il est aux alentours d'1/1 000.

- La fraction d'amiante déposée dans les voies aériennes pouvant passer dans le tractus gastro-intestinal suite à la clairance mucociliaire

**R. Masse** : A l'exception de la fraction déposée dans la partie antérieure des voies nasales et de la fraction « perdue à l'environnement » au cours des mouchages, éternuements et toux, toute la fraction déposée dans les voies aériennes trachéobronchiques épurée rapidement (48

heures) passe par le tube digestif. La fraction déposée dans les voies distales (bronchioles, canaux et alvéoles) et un faible contingent des particules déposées dans les voies trachéobronchiques subissent une épuration lente résultant de la dissolution du matériel, – du passage transepithélial vers les espaces interstitiels la lymphe et le sang et – d'une remontée mucociliaire lente après phagocytose. La fraction déposée dans les voies aériennes passant dans le tube digestif dépend donc essentiellement du dépôt régional initial. Une bonne description des valeurs à retenir, en fonction du diamètre des fibres et de leur aspect ratio est donnée dans Sturm (2009) et apparaît dans la figure ci-dessous :

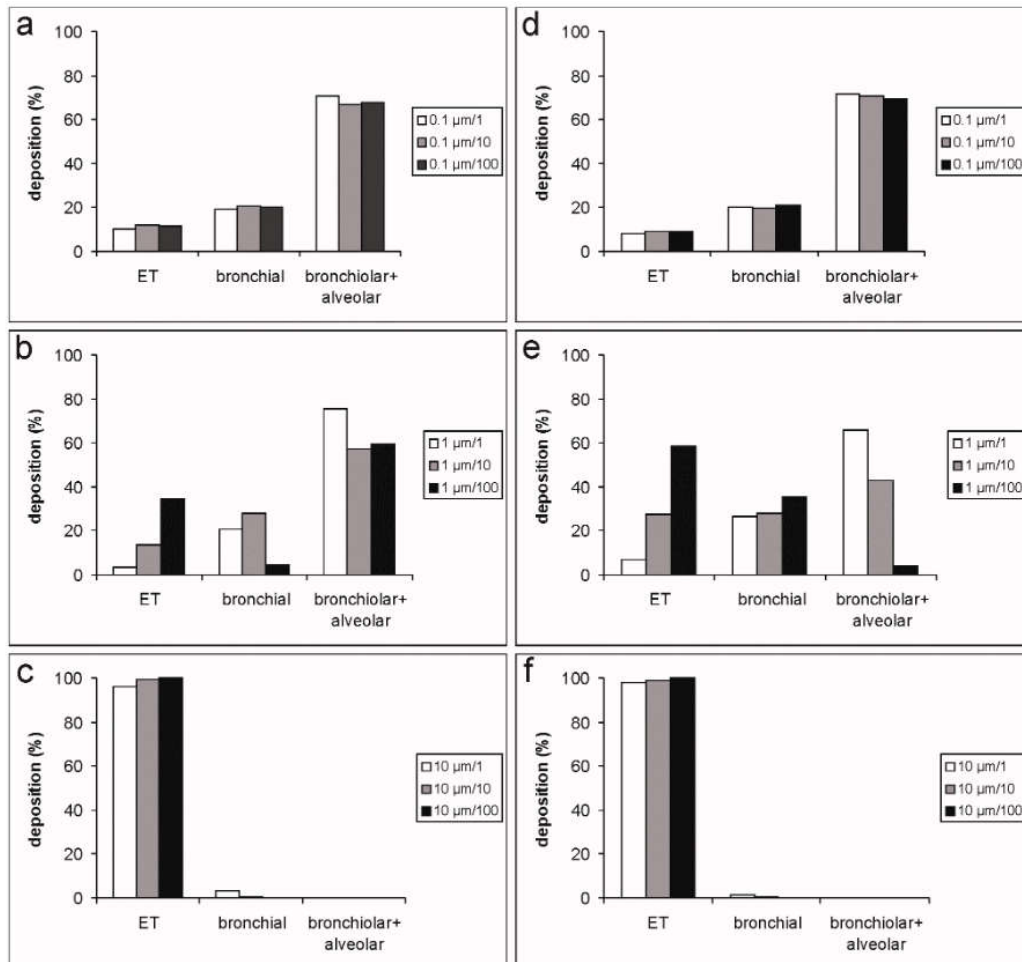


Fig. (4). Deposition of spheres ( $\beta = 1$ ) and fibers ( $\beta: 10$  and  $100$ ) with different cylindrical diameters in three lung regions, i.e. the extrathoracic region, the bronchi, and the bronchiolar/ alveolar region: (a)  $d_p = 0.1 \mu\text{m}$ , sitting breathing, (b)  $d_p = 1 \mu\text{m}$ , sitting breathing, (c)  $d_p = 10 \mu\text{m}$ , sitting breathing, (d)  $d_p = 0.1 \mu\text{m}$  light-work breathing, (e)  $d_p = 1 \mu\text{m}$ , light-work breathing, (f)  $d_p = 10 \mu\text{m}$ , light-work breathing.

R. Masse précise qu'il est important de distinguer les fibres fines ( $<0,1 \mu\text{m}$ ) des fibres microniques, leur comportement étant très différent. La quantité qui peut être déposée dans ces voies-là est facile à calculer avec le modèle CIPR et des dérivations sont possibles à partir des diamètres aérodynamiques des fibres. Pour les fibres microniques, la part dans les voies extra thoraciques, peut approcher 80% du dépôt alors qu'elle peut être extrêmement faible pour les particules submicroniques. En effet, pour les fibres de  $0,1 \mu\text{m}$  correspondant au creux de la courbe (Figure 3 issue de Sturm (2009), voir plus bas), le pourcentage des fibres déposées est le plus faible et environ 80% des fibres vont être ré-exhalées. Pour les particules de diamètre  $10 \mu\text{m}$  (les plus à droite de la courbe), 100% est déposé et va se retrouver rapidement dans le tube digestif dans le cas de respiration par voie buccale. Il y a une remontée tardive due à la remontée macrophagique, correspondant à quelques jours supplémentaires.

Une experte s'interroge sur l'existence d'une fraction pouvant rester jusqu'à 7 000 jours avant de remonter. R. Masse répond qu'il s'agit de la fraction épurée lentement depuis les zones d'échanges gazeux (>10 ans) mais la quantité que cette voie représente par rapport à la voie trachéobronchique est encore plus faible. L'experte précise que cette fraction peut être considérée comme déposée de façon définitive. R. Masse complète qu'il n'est pas certain que cette fraction lente remonte par voie trachéobronchique, du fait qu'une grande partie de l'élimination se fait par voie lymphatique (les fibres sont retrouvées dans les ganglions).

Les figures ci-dessus (Figure 4 issue de Sturm (2009)) présentent la fraction déposée au niveau extrathoracique, au niveau bronchique ou au niveau bronchioalvéolaire, en fonction de la granulométrie des particules, pour deux régimes ventilatoires (au repos (assis) ou travail léger). La somme des barres pour chaque graphe doit être égale à 100%, mais cela ne correspond pas forcément à 100% des fibres présentes initialement dans l'air.

La coordination se demande si le pourcentage qui passe dans l'appareil digestif après inhalation se situe entre 10% et 80% de la quantité inhalée, en fonction de la catégorie de taille considérée. R. Masse répond que c'est exact.

Un expert demande si les caractéristiques de catégories de taille sont déterminées en laboratoire et à quoi correspondent ces catégories dans la vraie vie. R. Masse répond que des travaux pourraient être faits à l'Anses pour savoir quelles granulométries correspondent à une exposition environnementale ou professionnelle. L'expert demande si ce pourcentage peut varier dépendamment des situations d'exposition, et donc de la source. R. Masse précise que dans le cas de l'eau, il s'agit principalement de fibres courtes et fines. La coordination mentionne qu'un des objectifs de l'expertise est de réaliser une extrapolation à partir d'études professionnelles, donc ce sont plutôt les granulométries dans l'air qui sont intéressantes. Dans la bibliographie, certains auteurs proposent des scénarios d'exposition environnementale et d'exposition professionnelle pour tenir compte de ces différences de granulométrie avec des hypothèses de dépôt et de remontée différents.

Un expert se demande si, avec l'effort, le dépôt ne varie surtout que pour les particules avec un diamètre physique de 1 µm. R. Masse répond par l'affirmative, la raison étant mécanique. Pour les autres diamètres, cela joue peu. Il explique qu'il y a un comportement assez voisin entre les particules fibreuses et les particules non fibreuses, sauf pour des diamètres autour de 1 µm (Figure 4 b. et e. issue de Sturm (2009)).

- La fraction d'amiante ingérée qui va être absorbée par le tractus gastro-intestinal ?

R. Masse : C'est une fraction faible très difficile à quantifier à partir des données existantes. On doit supposer qu'elle existe à partir des données qui établissent le passage au travers de la muqueuse digestive (Sebastien, Masse et Bignon 1980). Elle est confirmée par les observations expérimentales chez le rat et le primate de rétention dans le cortex rénal (Patel-Mandlik et Millette 1983a).

Le passage lymphatique mesuré par Sebastien, Masse et Bignon (1980) montrent qu'il s'agit d'un phénomène rapide achevé en 16 heures pour 90% du chrysotile transféré. Le pourcentage de fibres subissant le transfert variait de  $5.10^{-8}$  à  $3.10^{-5}$  de la quantité totale ingérée. La séquestration dans les tissus du tractus digestif et d'autres voies de transfert peuvent être envisagées, ces valeurs sont donc des valeurs par défaut.

R. Masse estime qu'il est très difficile de répondre à cette question, du fait du peu de données disponibles. Il cite la revue de Lee (1974) mais explique que les scientifiques n'en savent pas beaucoup plus depuis, sauf pour le passage lymphatique, quantifié de façon assez fiable. La cinétique montre que le passage est assez rapide (se termine au bout d'une quinzaine d'heures). Les valeurs retrouvées de la part de fibres subissant le transfert par voie lymphatique sont au mieux de 1/10 000, et sont proches de celles publiées par Pontefract (1974). La difficulté est de savoir si cette part représente tout le passage de l'amiante, et ce n'est pas certain. Il resterait une part dans les tissus, bien qu'il n'y ait quasiment pas de

données sur ce point. Il n'est donc pas possible de déterminer la fraction qui passe et la fraction qui reste, toutes deux étant probablement très faibles.

La coordination demande si, sur les 10% à 80% passant dans le tractus digestif, il y en a moins de 1/1 000 qui pourrait traverser la barrière gastro-intestinale. R. Masse répond par l'affirmative. L'approche sera différente selon qu'il s'agit du tractus digestif ou des autres organes (pancréas, foie, voies biliaires), en termes de transfert des fibres d'amiante. R. Masse explique que les voies d'entrée sont sans doute plus exposées que les voies ultérieures où peuvent s'accumuler les fibres. Mais l'accumulation de fibres dans ces tissus est bien décrite, et donc cela ne fait pas de doute.

- La proportion d'amiante se répartissant dans les différents organes digestifs ciblés dans l'expertise et les ovaires suite à ces transferts (ex. pourcentage atteignant le foie)

R. Masse : A ma connaissance ces paramètres ne peuvent pas être tirés de la littérature existante. Le débit sanguin est un paramètre important de la redistribution des fibres migrantes mais ce n'est pas le seul (Miserocchi *et al.* 2008).

R. Masse précise qu'il faut tenir compte, en plus du flux sanguin, de la porosité des capillaires qui est très différente en fonction des organes. Il n'existe cependant que des données qualitatives.

- La fraction d'amiante inhalée qui atteint les organes digestifs par translocation transpleurale, transdiaphragmatique, lymphatique et/ou systémique?

R. Masse : Même remarque que précédemment. Ces voies de translocation sont établies par diverses observations mais leur quantification ne peut être déduite. Des informations utiles apparaissent chez Tossavainen, Karjalainen et Karhunen (1994) pour le crocidolite avec un dépôt alvéolaire évalué à 10% de la masse inhalée, une épuration lente de période supérieure à 10 ans et une répartition des fibres traduisant l'importance relative des voies de transfert à la plèvre, aux ganglions et au rein comme il apparaît dans le tableau suivant :

**Table 2.** Concentration and size of crocidolite fibers found in various tissues of an asbestos sprayer.

Tissue	Concentration, × 10 <sup>6</sup> f/g	Fiber length, $\mu\text{m}$		Fiber diameter, $\mu\text{m}$		Aspect ratio	
		Median	Range	Median	Range	Median	Range
Lung parenchyma	190	3.0	1–15	0.13	0.05–0.55	24	9–95
Visceral pleura	145	2.0	1–5.5	0.12	0.07–0.31	18	5–52
Parietal pleura	12	2.7	1–7.1	0.12	0.07–0.18	22	9–53
Hilar lymph node	7400	2.2	1–6.0	0.13	0.05–0.30	17	6–73
Kidney cortex	30	2.6	1–10	0.12	0.05–0.21	22	13–68

Les seules données disponibles concernent le transfert par voie lymphatique. L'observation de la présence de fibres dans divers organes après inhalation d'amiante confirme l'existence de transferts, mais il est très difficile de quantifier ces transferts par rapport à la part déposée après inhalation.

La coordination s'interroge sur la temporalité de ces transferts, par rapport au phénomène de remontée mucociliaire, R. Masse répond qu'il s'agit ici de phénomènes beaucoup plus lents que la remontée mucociliaire, correspondant à la fraction lente (>10 ans). Une grande part de ce qui est éliminé du tissu pulmonaire l'est par voie lymphatique. Il ajoute que le modèle pulmonaire est peu fiable à ce niveau pour les fibres par rapport à des particules non fibreuses, car il sous-estime le passage des fibres par voie lymphatique, compte tenu de ce qui est décrit dans la littérature. Volkheimer (1993) a étudié la persorption des particules, il montre qu'il n'y avait pas de grosse différence selon la nature des particules y compris pour celles de grande taille. En effet, les grosses particules d'amidon n'avaient aucune difficulté à passer la muqueuse intestinale par exemple. Il comparait le passage de ces particules (rapide, dans

l'heure) à celui de particules fibreuses, comme des silicates et l'amiante, et observait une cinétique de passage comparable pour les fibres, à un ordre de grandeur près.

Un expert se demande s'il existe des données sur le passage de l'amiante vers le péritoine. R. Masse indique qu'il y a une étude, celle de Pontefract (1974), mais qui n'est pas très fiable. L'évaluation était réalisée à l'aide d'un traceur radioactif peu fiable (tritium), compte tenu de ce qui est connu du relargage des éléments radioactifs. Les auteurs montraient un passage rapide, d'un facteur 10 supérieur à celui décrit dans la lymphe, vers l'omentum à partir d'une injection intracavitaire dans le tube digestif. L'expert se demande ce qu'il en est pour le passage transdiaphragmatique et R. Masse répond qu'il n'en a aucune idée.

Une experte demande si des différences peuvent exister entre le chrysotile et la crocidolite. R. Masse répond que si le chrysotile est manifestement dangereux, il est beaucoup plus labile que la crocidolite.

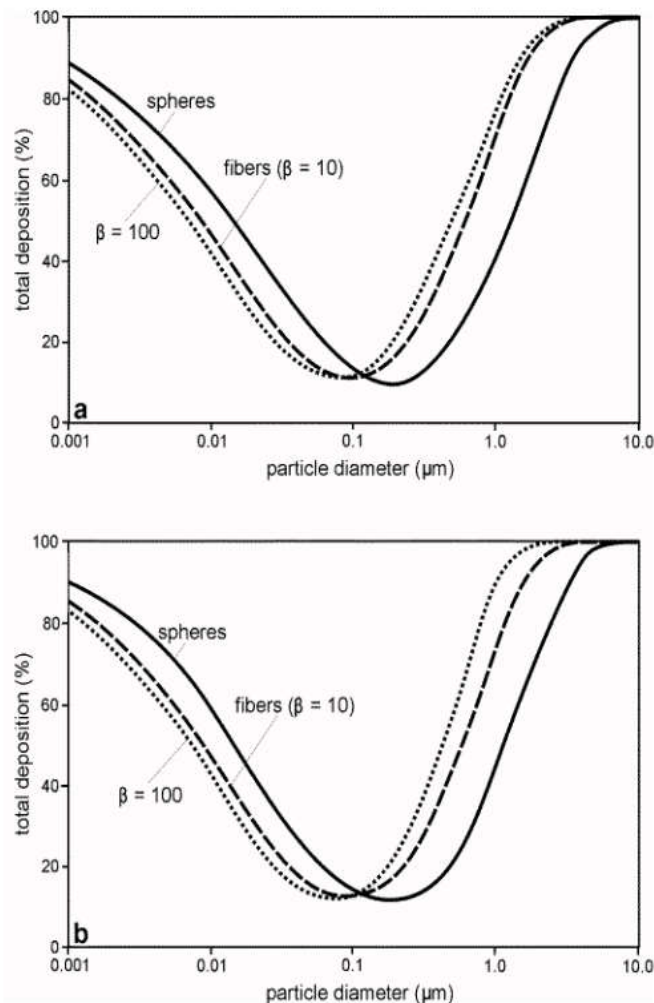
- Existe-t-il des données permettant d'évaluer la part relative de ces différents modes de transfert de l'amiante inhalé vers les organes digestifs (ex. fraction d'amiante transféré via l'escalator mucociliaire versus fraction d'amiante transféré par translocation transpleurale, transdiaphragmatique, lymphatique et/ou systémique) ? le cas échéant, quel est le mécanisme prépondérant en fonction des organes cibles ?

R. Masse : Le premier paramètre à prendre en compte est la granulométrie des particules inhalées qui a un fort impact sur le dépôt total dans les voies aériennes et sur la distribution des fibres déposées dans les différents secteurs (voies extra thoraciques, bronches, alvéoles...). Pour des fibres fines d'amiante de 0,1 µm de diamètre (physique), le dépôt total n'est que de 10 à 15% de la totalité inhalée (Figure 3 issue de Sturm (2009)) et la fraction alvéolaire épurée lentement est majoritaire devant la fraction épurée par remontée mucociliaire (Figure 4 issue de Sturm (2009)) : dans ces conditions il est probable que la voie de translocation transépithéliale soit majoritaire si l'on considère que l'atteinte des cibles se fait par séquestration directe des fibres transférées par voie lymphatique ou sanguine, alors que la voie de transfert mucociliaire dépose les particules dans le flux du transit digestif où seule une infime partie traversera la barrière épithéliale (Sebastien, Masse et Bignon 1980).

Pour des particules de 1 µm, le dépôt total est de l'ordre de 80% (Figure 3 issue Sturm (2009)) dont la grande majorité sera déposée dans les voies épurées rapidement par l'escalator mucociliaire : la quantité de fibres transitant par le tube digestif est cette fois grande devant celle qui subira la translocation ; cependant compte tenu du faible taux de transfert transépithélial digestif il paraît vraisemblable que la voie d'atteinte des cibles soit aussi majoritairement celle qui résulte du passage transépithélial des voies aériennes.

La Figure 3 de Sturm (2009) est présentée ci-dessous. Le dépôt total comparé des fibres de 2 différents aspect ratios et de particules sphériques dans les voies aériennes. Les particules non déposées sont exhalées.





**Fig. (3).** Total deposition of spheres and asbestos fibers with  $\beta = 10$  and  $\beta = 100$  in the human respiratory tract: (a) deposition curves obtained for sitting breathing conditions, (b) deposition curves obtained for light-work breathing conditions [4].

Bien qu'il existe des données quantifiées sur la concentration relative des corps asbestosiques dans différents organes extra pulmonaires (Kobayashi *et al.* 1987), ces résultats ne permettent pas d'établir le bilan du transfert vers les organes. Dans l'étude de Kobayashi *et al.* (1987), il est intéressant de noter que la concentration des corps asbestosiques est élevée dans l'œsophage.

D'une manière générale les données d'autopsie montrent l'importance de la voie de translocation lymphatique chez l'Homme car la concentration des fibres dans les ganglions thoraciques est élevée par rapport à celle du parenchyme pulmonaire, y compris chez les individus non professionnellement exposés (Dodson, Huang et Bruce 2000).

Les mécanismes de transfert spécifiques aux différentes voies de migration ont été évalués par Miserocchi *et al.* (2008).

Le nombre de fibres passant dans le tube digestif dépend de façon prédominante de la remontée mucociliaire, ce qui ne signifie pas que ce soit ces fibres qui soient nocives au niveau du tube digestif et qu'elles soient transférées par le tube digestif aux autres organes. La voie de migration transépithéliale est sans doute la voie préférentielle d'atteinte des organes digestifs, y compris du tube digestif. Le seul organe où est observé une accumulation de fibres dans le tube digestif est l'œsophage, et cela vient probablement autant de ce qui est passé dans le tube digestif que de la remontée mucociliaire. Pour les organes autres que



l'œsophage, il est extrêmement rare d'observer une concentration de fibres dans les tissus digestifs.

Un expert demande s'il y a une explication à une accumulation préférentielle dans l'œsophage. R. Masse explique qu'il y a formation de corps asbestosiques dans l'œsophage et que ce n'est pas le cas dans tous les tissus, peut-être parce qu'il y a plus de fer dans l'œsophage. Dans certains organes, des fibres sont observées mais sans corps asbestosiques.

La coordination demande si pour le cancer colorectal, la voie hématogène est prédominante par rapport à la voie digestive directe ; R. Masse répond que c'est le cas. Un expert demande si l'essentiel des fibres suivrait après inhalation le parcours suivant : poumon profond, passage lymphatique, grande circulation. R. Masse ajoute qu'une autre voie est possible : remontée mucociliaire puis passage au travers de la muqueuse digestive pour aller dans la circulation générale. Il pense que ces deux voies sont équivalentes en termes d'ordre de grandeur.

Une experte s'interroge par rapport aux données d'*aspect ratio* des fibres dans le cortex rénal : ces dernières sont très fines. R. Masse répond que ce n'est pas un ratio très élevé, et qu'il s'agit de crocidolite.

R. Masse explique que le rein a été beaucoup étudié, la fixation des fibres par le rein permettant d'étudier le passage de la barrière intestinale. Une experte demande si le comportement est le même pour des particules non fibreuses et R. Masse répond que c'est le cas, le rein étant un organe cible. Un autre expert demande si l'atteinte du rein se fait par voie sanguine, le rein étant très vascularisé. R. Masse répond que c'est le cas.

Un expert demande si le taux de transfert transépithélial digestif a été quantifié. R. Masse répond que la seule étude sur le sujet est celle de Pontefract, mais qu'elle n'est pas très fiable. Il a vu beaucoup de fibres mais ne les a pas quantifiées. Par contre, les valeurs correspondant au passage transépithélial vers la lymphe varient entre  $10^{-7}$  et  $10^{-4}$ .

- Que pensez-vous de ces différentes hypothèses (NAP, US EPA)?

R. Masse : Tout dépend de quelles fibres on parle : pour les fibres fines de diamètre physique voisin de  $0,1 \mu\text{m}$  la valeur de 30% est une bonne approximation ; pour les fibres de diamètre supérieur à  $1 \mu\text{m}$  des valeurs supérieures à 80% sont justifiées.

On ne peut pas extrapoler les données du rat à l'homme en matière de dépôt initial. La géométrie des voies aériennes n'y engage pas. En outre, pour ce qui concerne l'épuration des zones bronchiolaires et alvéolaires : chez le rat cette épuration est relativement rapide ( $T_{1/2}$  de l'ordre de quelques dizaines de jours) et essentiellement mucociliaire alors que chez l'homme elle est très lente ( $T_{1/2}$  de plusieurs centaines de jours) avec une composante importante de transfert lymphatique (Modèle CIPR 1994). Il vaut mieux utiliser les données du modèle CIPR en prenant soin de définir les diamètres aérodynamiques (ou thermodynamiques) des fibres. Les modalités de calcul empirique des paramètres sont rappelées chez Nielsen et Koponen (2018). Une évaluation pertinente des diamètres à prendre en compte pour le calcul du dépôt initial est donnée dans Sturm (2009) :

**Table 1. Aerodynamic Diameters Calculated for Asbestos Fibers ( $2.8 \text{ g cm}^{-3}$ ) with Different Cylindrical Diameters  $d_p$  and Aspect Ratios  $\beta$**

$d_p$ ( $\mu\text{m}$ )	Aspect Ratio $\beta$			
	3	10	50	100
0.001	0.003	0.003	0.003	0.003
0.002	0.005	0.006	0.006	0.006
0.005	0.013	0.015	0.016	0.015
0.010	0.026	0.030	0.031	0.031
0.020	0.052	0.060	0.065	0.065
0.050	0.129	0.153	0.173	0.179
0.100	0.260	0.315	0.367	0.386
0.200	0.524	0.644	0.768	0.814
0.500	1.318	1.638	1.983	2.112
1.000	2.641	3.299	4.016	4.287
2.000	5.289	6.624	8.088	8.640
3.000	7.937	9.949	12.161	12.995
5.000	13.234	16.601	20.307	21.706
10.000	26.475	33.231	40.674	43.484

En sachant toutefois que les aspect ratios élevés diminuent le dépôt des fibres fines et augmentent celui des fibres microniques (Sturm 2009).

L'étude de Morgan sur laquelle se basent l'US EPA et le NAP présente des limites, la somme de ce qui a été mis dans l'air est différente de ce qui est retrouvé dans le rat. Il y a un manque important, probablement dû à ce qui a été déposé dans le masque. En effet, environ 70% de la radioactivité initiale dans l'air ne sont pas retrouvés, et ce pourcentage ne correspond probablement pas à de l'air réexhalé. Le chiffre de 30% correspondant à cette étude n'est donc pas à retenir, il vaut mieux prendre les résultats de la CIPR.

La coordination demande si le chiffre de 100% avancé par l'US EPA est possible. R. Masse répond que cela est possible, tout dépend de la marge d'erreur qui est donnée. Si 80% correspondant à la part déposée pour les fibres microniques, 100% de remontée mucociliaire paraissent acceptables, dans le cas où la part de 30% de dépôt alvéolaire est conservée. La coordination précise que la valeur de 100% correspond au pourcentage de la dose inhalée qui est ingérée et non au pourcentage de la dose déposée qui subit la remontée mucociliaire. R. Masse répond que dans ce cas, le décompte est fait deux fois et que le total fait alors 130%. Il vaut mieux donc privilégier le modèle de la CIPR et faire les corrections nécessaires en utilisant les facteurs de transformation des diamètres physiques en diamètres thermodynamiques ou aérodynamiques.

○ Avez-vous connaissance d'autres études ayant estimé la fraction d'amiante inhalée et ingérée secondairement ?

**R. Masse :** Pas à ma connaissance. La mesure directe est difficile à effectuer sans l'aide de traceurs radioactifs. Les seules données que je connaisse sont celles de l'équipe britannique d'Harwell citée.

Les données obtenues avec l'amiante activé montrent un comportement de l'épuration rapide mucociliaire des fibres comparable aux autres particules non fibreuses insolubles utilisées dans d'autres études et répertoriées dans le modèle CIPR. Pour un même diamètre équivalent aérodynamique ou thermodynamique il est donc possible d'extrapoler la toxicocinétique de dépôt et de clearance au moins pour la phase d'épuration rapide mucociliaire.

L'épuration lente des fibres est caractérisée par une succession d'exponentielles chez le rat de périodes allant jusqu'à 55 à 75 jours dans l'expérimentation de Morgan, Talbot et Holmes (1978), ces valeurs sont compatibles avec l'épuration des particules non fibreuses chez le rat beaucoup plus rapide que celles qui décrivent l'épuration bronchioalvéolaire chez l'homme (référence dans CIPR).

Il existe des études antérieures à 1974, certainement bien moins bonnes que celle de Morgan. Il en existe une plus tardive (Oberdörster, Morrow et Spurny 1988), qui est limitée, assez peu physiologique montrant que le passage lymphatique peut être rapide.

Un expert s'interroge à propos de l'épuration lente. R. Masse répond que l'étude comparée des mécanismes d'épuration chez plusieurs espèces montre qu'il faut distinguer les espèces à épuration rapide (rat, chat, souris) et les espèces à épuration plus lente (chien, Homme, babouin), chez qui l'épuration mucociliaire est rapide mais l'élimination par les bronchioles est extrêmement lente (bronchioalvéolaire puis lymphatique).

○ Quels sont les mécanismes de translocation des fibres d'amiante ingérées à travers la barrière gastro-intestinale (c'est-à-dire du tractus gastro-intestinal vers les autres organes digestifs) ? Quels sont les impacts des dimensions et de la composition des fibres d'amiante sur cette translocation ?

R. Masse : Le passage mécanique de fibres au travers de la muqueuse a été observé (Storeygard et Brown Jr 1977) dans un modèle de segment de jejunum isolé in vivo avec présence de fibres au bout d'une heure dans la lamina propria. Volkheimer (1993) décrit le passage de fibres dans la muqueuse intestinale sous le vocable général de persorption impliquant une voie de passage entre les cellules. L'épithélium des MALT est adapté au passage intra épithélial (Schaffner *et al.* 1974).

Dans l'expérience que nous avons conduite de cathétérisme lymphatique après ingestion d'amiante la fraction des fibres courtes est enrichie par rapport à la répartition initiale, comme elle l'est lors du transfert ganglionnaire vers les ganglions thoraciques après inhalation (Sebastien, Masse et Bignon 1980).

Des fibres courtes sont majoritairement observées parmi les fibres transloquées, même si les fibres longues passent également. Les études publiées dans les années 80 montrent que, pour les fibres relativement courtes, le passage se fait par phagocytose, par effraction (passage mécanique), mais ce point est à vérifier dans des études plus récentes si elles existent. À priori, il n'existerait pas d'études récentes mesurant ces différents mécanismes, sauf pour les nanotubes de carbone, où il est possible de distinguer les différents mécanismes (endocytose, phagocytose,...).

○ Avez-vous connaissance d'études similaires portant sur d'autres types de fibres aux caractéristiques proches de celles de l'amiante (ex. fibres céramiques réfractaires, nanotubes de carbone) ?

R. Masse : Je ne connais pas d'études de transfert digestif concernant les MMMF (« man-made mineral fibers »). Les modèles de toxicité des nanotubes de carbone dans le modèle ADB peuvent contribuer à éclairer les mécanismes de transfert (Eom, Jeong et Choi 2015).

La coordination demande s'il est nécessaire de refaire la bibliographie complète sur la distribution de l'amiante. R. Masse répond que ce n'est pas le cas.

### **Questions relatives aux études de toxicocinétique disponibles et à l'extrapolation des résultats**

○ Quelles sont les limites liées à l'extrapolation de données issues d'études animales à l'Homme ?

R. Masse : Concernant le dépôt après inhalation, des facteurs d'échelle importants sont à prendre en compte quand on veut extrapoler du rat à l'homme Bernstein (2007) :

TABLE 1. Respiratory and Physiological Parameters in the Rat and Human and Their Influence on Fiber Deposition

Parameter	Rat	Human	Rat/human ratio
Minute ventilation <sup>a</sup> (ml/min)	100	7000	0.014
Volume inhaled/6 h/d (ml)	36,000	2,520,000	0.014
Lung volume <sup>a</sup> (ml)	13	4341	0.003
Alveolar surface area <sup>a</sup> (μm <sup>2</sup> )	463,000,000,000	143,000,000,000,000	0.003
Number alveoli/lung <sup>a</sup>	40,000,000	1,000,000,000	0.04
Number alveolar cells/lung <sup>a</sup>	130,000,000	56,000,000,000	0.002
Fiber exposure concentration (f/ml)	100	0.2	500
Number fibers inhaled/d	3,600,000	504,000	7
Number fibers alveoli/d	0.09	0.0005	179
Number fibers alveolar cell/d	0.03	0.000009	3077
Number fibers/μm <sup>2</sup> of alveolar surface/d	0.0000078	0.000000004	2206
Fiber exposure concentration (f/ml)	1,000	0.2	5,000
Number fibers inhaled/d	36,000,000	504,000	71
Number fibers alveoli/d	0.9	0.0005	1786
Number fibers alveolar cell/d	0.28	0.000009	30,769
Number fibers/μm <sup>2</sup> of alveolar surface/d	0.0000078	0.000000004	22,061
Fiber exposure concentration (f/ml)	100,000	0.2	500,000
Number fibers inhaled/d	3,600,000,000	504,000	7142
Number fibers alveoli/d	90	0.0005	178,571
Number fibers alveolar cell/d	28	0.000009	3,076,923
Number fibers/μm <sup>2</sup> of alveolar surface/d	0.0078	0.000000004	2,206,109

<sup>a</sup> Pinkerton (1992).

Pour la clearance des particules inhalées il faut s'attendre à d'importantes différences quantitatives mais les mécanismes généraux restent comparables, voir réponse 3.

Pour le transfert digestif le facteur important est la quantité de fibres utilisées qui est énorme devant les expositions environnementales envisageables. Un effet toxique par overloading peut difficilement être écarté.

Les mécanismes généraux chez le rat et chez l'Homme sont à peu près les mêmes, l'escalator mucociliaire et l'épuration macrophagique fonctionnent de la même façon, mais les paramètres qui les caractérisent sont sans doute très différents, donc l'extrapolation est difficile.

Une experte demande si le rat est particulièrement sensible à la cancérogénèse. R. Masse répond que les mécanismes généraux sont certainement les mêmes, mais les voies de cancérisation peuvent être très différentes. Cela n'invalide pas l'expérimentation animale, mais relativise l'interprétation qui peut en être faite.

○ Quelles sont les limites liées à l'utilisation de fibres d'amiante radio-marquées dans les études de cinétique ? En particulier, l'estimation de la distribution de l'amiante peut-elle être biaisée par une solubilisation des radio-éléments ayant quitté la fibre d'amiante ?

R. Masse : L'activation d'amiante par irradiation aux neutrons thermiques aboutit à différents traceurs : Cr<sup>51</sup>, Fe<sup>59</sup>, Co<sup>60</sup>, Sc<sup>46</sup>, dont certains ne sont pas liés intimement à la structure de la fibre. Il y a un risque à suivre le comportement de ces traceurs si on ne peut vérifier qu'ils sont bien liés à la structure fibreuse. Les études de stabilité du marquage du matériel d'Harwell après injection locale avaient été résumés ainsi au titre de Book Reviews dans J Occup Hyg Vol 10, 439, 1967 par M Short :

It was concluded that 90 per cent of the fibres remained at the site of injection after 8 and 50 days, at which times the two animals were sacrificed. The translocation of intact fibres was suggested by the similarity of the amounts of each radionuclide entering other organs in both animals. 51-Cr and 60-Co were eliminated preferentially in the urine, indicating that they were leached out of the fibre; 59-Fe was leached to a lesser extent and was found in relatively large amounts in the blood and liver. 46-Sc was found in relatively high level in the carcass and head, indicating uptake in bone.

Further work is required to prove that intact fibres translocate from the site of injection and are distributed generally throughout the body.

M. SHORT

Il est donc nécessaire d'interpréter les résultats avec une certaine prudence lorsque des transferts faibles doivent être mesurés. Dans une étude ultérieure, Arthur Morgan avait utilisé

le Na<sup>22</sup> comme traceur. C'est un traceur très labile qui n'est utilisable que pour une très courte période de temps.

R. Masse ajoute qu'il est nécessaire de vérifier que l'activité spécifique des fibres est conservée.

Un expert demande si la partie de marqueur qui se détache est de l'ordre de 10% et R. Masse répond que c'est le cas. Il est possible de jouer sur le type de fibre : il vaut mieux choisir la crocidolite que le chrysotile et un marqueur suffisamment constitutif, pour faire descendre cette valeur en dessous de 10%.

### **Questions relatives à l'application des modèles de la CIPR à l'étude de la distribution de l'amiante**

○ Quelles sont selon vous les limites liées à l'utilisation de ces modèles pour l'amiante ?

R. Masse : A partir du moment où le diamètre équivalent de la fibre est bien évalué le dépôt d'amiante suit globalement le modèle (Sturm 2009; Sturm et Hofmann 2009). La clairance rapide obéit au modèle. Reste la clairance lente et le transfert transépithélial dont on peut penser qu'il suit une dynamique particulière (Oberdörster, Morrow et Spurny 1988), c'est sans doute le point faible du modèle pour l'amiante.

R. Masse estime que le modèle de la CIPR est un modèle de référence pour le travail à réaliser.

○ Avez-vous connaissance de modèles PBPK développés spécifiquement pour l'amiante ?

R. Masse : Dans sa revue générale de 2011, Toxicological Profile for Asbestos, Douglas Hanley écrit :

#### **3.4.5.1 Summary of PBPK Models**

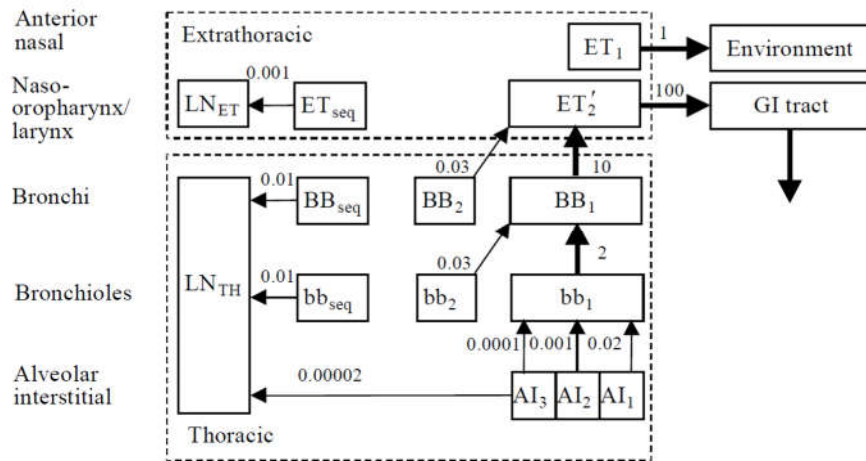
No PBPK models specific for asbestos were located. While a number of physiologically-based models for deposition and clearance of inhaled insoluble material have been developed (ICRP 1994; Phalen et al. 1991; Stober and McClellan 1997; Stober et al. 1994), a direct application of these models to the kinetics of asbestos fibers in humans has not been reported.

#### **3.4.5.2 Asbestos PBPK Model Comparison**

The available models for evaluating the dispositional kinetics of insoluble materials vary considerably in their level of complexity, but they are predominantly based on similar basic concepts (for recent review, see Stober and McClellan 1997). Recent models for fiber deposition in rats (Asgharian and Anjilvel 1998) have been reported, as have several models for clearance (for recent review, see Stober and McClellan 1997). Many models focus on either deposition or clearance processes, rather than combining the two, although recent efforts have developed lung retention models for fibers in humans and rats that include deposition and clearance processes (Yu et al. 1996, 1997).

Le modèle CIPR est une approche assez développée où figure de nombreux compartiments :





Et où sont estimées les vitesses (clearance) de transfert de compartiment à compartiment :

Table 17. Reference values of parameters for the compartment model to represent time-dependent particle transport from human respiratory tract

A. Clearance rates				
Pathway	From	To	Rate (d <sup>-1</sup> )	Half-time <sup>a</sup>
m <sub>1,4</sub>	AI <sub>1</sub>	bb <sub>1</sub>	0.02	35 d
m <sub>2,4</sub>	AI <sub>2</sub>	bb <sub>1</sub>	0.001	700 d
m <sub>3,4</sub>	AI <sub>3</sub>	bb <sub>1</sub>	0.0001	7000 d
m <sub>3,10</sub>	AI <sub>3</sub>	LN <sub>TH</sub>	0.00002	—
m <sub>4,7</sub>	bb <sub>1</sub>	BB <sub>1</sub>	2	8 h
m <sub>5,7</sub>	bb <sub>2</sub>	BB <sub>1</sub>	0.03	23 d
m <sub>6,10</sub>	bb <sub>seq</sub>	LN <sub>TH</sub>	0.01	70 d
m <sub>7,11</sub>	BB <sub>1</sub>	ET <sub>2</sub>	10	100 min
m <sub>8,11</sub>	BB <sub>2</sub>	ET <sub>2</sub>	0.03	23 d
m <sub>9,10</sub>	BB <sub>seq</sub>	LN <sub>TH</sub>	0.01	70 d
m <sub>11,15</sub>	ET <sub>2</sub>	GI tract	100	10 min
m <sub>12,13</sub>	ET <sub>seq</sub>	LN <sub>ET</sub>	0.001	700 d
m <sub>14,16</sub>	ET <sub>1</sub>	Environment	1	17 h

De même que la répartition des quantités dans chaque sous compartiment :

B. Partition of deposit in each region between compartments<sup>b</sup>

Region or deposition site	Compartment	Fraction of deposit in region assigned to compartment <sup>c</sup>
ET <sub>2</sub>	ET <sub>2</sub>	0.9995
	ET <sub>seq</sub>	0.0005
BB	BB <sub>1</sub>	0.993 - f <sub>k</sub>
	BB <sub>2</sub>	f <sub>k</sub>
	BB <sub>seq</sub>	0.007
bb	bb <sub>1</sub>	0.993 - f <sub>k</sub>
	bb <sub>2</sub>	f <sub>k</sub>
	bb <sub>seq</sub>	0.007
AI	AI <sub>1</sub>	0.3
	AI <sub>2</sub>	0.6
	AI <sub>3</sub>	0.1

R. Masse estime que le modèle de la CIPR s'approche d'un modèle PBPK, bien qu'il manque un certain nombre de paramètres, en particulier ceux ayant trait au transfert digestif et depuis le sang vers les organes.



- Connaissez-vous des équipes ayant ces modèles en main vers lesquelles on pourrait se tourner pour répondre aux problématiques d'ingestion (primaire et secondaire) et de passage du TGI aux autres organes ?

Il me semble que les équipes présentes sur les sites du CEA seraient à même de compléter les données manquantes. L'utilisation de traceurs radioactifs me semble indispensable.

Un expert demande s'il est intéressant pour le groupe de travail de regarder si de nouvelles études sur le sujet sont disponibles. R. Masse répond que c'est le cas, car l'état des connaissances peut avoir évolué depuis.

## Annexe 8 : Etudes de biométrie chez l'animal

Tableau 57 : Description des protocoles des 19 études de biométrie chez l'animal recensées dans la littérature, visant à identifier les dimensions des fibres d'amiante dans différents tissus après ingestion

Mode d'administration	espèce	Fibres	« Sites de dépôt »	Site de recueil	Délai (heures, jours, mois)	Prévention contaminations	Traitement échantillons	Analyse (MET ; chimique)	Commentaires sur la « validité »	Cheminement des fibres (dans les conditions expérimentales) ?
<b>Bolton et Davis (1976)</b>										
nourriture	rat	chrysotile, crocidolite ou amosite UICC	≈ estomac	fèces	jours, jusqu'à 72 heures	rien de précis	incinération	Analyse des fibres en MET et MEB		estomac → fèces, passage rapide
nourriture	rat	chrysotile, crocidolite ou amosite UICC	≈ estomac	TGI	semaines (2), mois (12)	rien de précis	incinération ou non	Analyse des fibres en MET et MEB ou en MO	Trouvent autres particules de forme fibreuse mais pas amiante	≈ estomac → pas de rétention dans le TGI à 1 an
<b>Bolton, Davis et Lamb (1982)</b>										
nourriture	rat	chrysotile, crocidolite ou amosite UICC	≈ estomac	TGI	mois (25)		incinération	Analyse des fibres en MET	pas de mention spécifique	≈estomac → TGI, pas de rétention, mais résultats peu informatifs
<b>Cunningham et Pontefract (1973)</b>										
gavage	rat	chrysotile	estomac	sang	jours (2, 4)	Injection directe - sang orbital	Solubilisation des tissus	Analyse des fibres en MET	Pas de fibres dans les témoins	Estomac → sang ; délai jours à ces doses et élimination rapide
gavage	rat	chrysotile	estomac	Organes TGI	jours (2, 4)	Injection directe - lavage des animaux	Solubilisation des tissus	Analyse des fibres en MET et MEB	Fibres dans les témoins. Les auteurs pensent que cela provient de l'air	estomac → organes et omentum suggère passage rapide
gavage	rat	chrysotile	estomac	Organes autres	jours (2, 4)	Injection directe - lavage des animaux	Solubilisation des tissus	Analyse des fibres en MET	Fibres dans les témoins. Les auteurs pensent que cela provient de l'air	suggère passage rapide estomac → cerveau suggère passage rapide

Mode d'administration	espèce	Fibres	« Sites de dépôt »	Site de recueil	Délai (heures, jours, mois)	Prévention contaminations	Traitement échantillons	Analyse (MET ; chimique)	Commentaires sur la « validité »	Cheminement des fibres (dans les conditions expérimentales) ?
Intra veineux	rat	chrysotile marqué	sang	Organes TGI	heures	sans objet	sans objet	Analyse des fibres en MET	sans objet	sang → poumon, foie, rate suggère passage rapide (heures) et un passage séquentiel depuis le sang → poumon → foie, rate
<b>Cunningham et al. (1977)</b>										
nourriture	rat	chrysotile	≈ estomac	sang	semaines (6)	recueil sang orbital	incinération	Analyse des fibres en MET	pas de fibres dans le sang des animaux contrôles	≈ estomac → passage dans le sang
nourriture	rat	chrysotile	≈ estomac	TGI	semaines (6)	Lavage des animaux eau et méthanol avant ouverture de l'abdomen et peau ouverte protégée avec une serviette en papier pour éviter contamination des organes.	incinération	Analyse des fibres en MET	Détecent des fibres dans chez les animaux témoins.	≈ estomac → passage dans le TGI à 6 semaines
nourriture	rat	chrysotile	≈ estomac	cerveau	semaines (6)	Lavage des animaux eau et méthanol avant ouverture de l'abdomen et peau ouverte protégée avec une serviette en papier pour éviter contamination des organes.	incinération	Analyse des fibres en MET	Détecent des fibres dans chez les animaux témoins.	≈ estomac → TGI suggère un passage dans le TGI à 6 semaines

Mode d'administration	espèce	Fibres	« Sites de dépôt »	Site de recueil	Délai (heures, jours, mois)	Prévention contaminations	Traitement échantillons	Analyse (MET; chimique)	Commentaires sur la « validité »	Cheminement des fibres (dans les conditions expérimentales) ?
<b>Haque et al. (2001)</b>										
gavage	souris	chrysotile	≈ estomac	foie et poumon	0 jour : pas de traitement. Ce sont les mères qui ont été exposées pendant 2 jours et pendant gestation. Sacrifice des nouveaux-nés à 8, 11, 19 et 20 jours	Non mentionné	digestion	Analyse en MET et EDAX	Absence de fibres chez les témoins. Auteurs discutent la possibilité d'une contamination lors de la lactation, mais considèrent que le nombre de fibres est trop élevé pour correspondre à une contamination.	≈ estomac → passage transplacentaire
<b>Hallenbeck, Markey et Dolan (1981)</b>										
gavage	babouin	chrysotile, crocidolite ou amosite UICC	≈ estomac	22 tissus (dont TGI, ganglions lymphatiques, pancréas, foie, cœur), sang et urines	jours (37) (16 jours et 21 jours respectivement pendant et post-gavage)	Absence de fibres dans les échantillons de sang et d'urines de pré-gavage.	incinération (urines), digestion KOH (sang et tissus).	Analyse en MET	Un babouin exposé; un témoin	≈ estomac → pas de passage dans le TGI et reins
<b>Hallenbeck et Patel-Mandlik (1979)</b>										
gavage	babouin	chrysotile	estomac	urines	36 jours (16 jours recueil pré-gavage ; 20 jours recueil post-gavage)	urines recueillies par sondage	Filtration et incinération des échantillons d'urine	Analyse des fibres en MET	Fibres retrouvées dans certains échantillons de pré-gavage	estomac → urines passage gastro-intestinal
<b>Hasanoglu et al. (2008)</b>										
eau de boisson	rat	chrysotile	≈ estomac	sang	mois (6, 9 et 12)	Non mentionné	coupes histologiques	analyses en MO	pas de chrysotile détecté dans l'environnement ; fèces enlevées immédiatement après expulsion.	≈ estomac → passage dans le poumon, la rate

Mode d'administration	espèce	Fibres	« Sites de dépôt »	Site de recueil	Délai (heures, jours, mois)	Prévention contaminations	Traitement échantillons	Analyse (MET; chimique)	Commentaires sur la « validité »	Cheminement des fibres (dans les conditions expérimentales) ?
<b>Kaczinski et Hallenbeck (1984)(réanalyse de Hallenbeck, Markey et Dolan (1981))</b>										
gavage	babouin	chrysotile, crocidolite ou amosite UICC	≈ estomac	23 tissus (dont TGI, ganglions lymphatiques, pancréas, foie, cœur), sang et urines	jours (37) (16 jours et 21 jours respectivement pendant et post-gavage)	Pour quelques tissus, les concentrations des contrôles étaient supérieures à celles de leurs blancs respectifs. Les auteurs suggèrent des facteurs environnementaux responsables (nourriture, air, eau et liquides) ; ils mentionnent que la distribution des fibres dans les organes n'est pas homogène et seulement une partie de l'organe est examinée.	digestion KOH, filtration, incinération	Analyse en MET	Un babouin exposé; un témoin	≈ estomac → passage dans le cœur, le pancréas, le sang et la rate (chrysotile) ; dans le cœur, le sang et la rate (crocidolite)
<b>LeFevre, Warren et Joel (1985)</b>										
gavage	souris	chrysotile	≈ estomac	plaques de Peyer de l'intestin	mois (92 jours) plus autres types de particules microniques	Non mentionné	coupes histologiques	analyses en MO	Mentionnent que les animaux buvaient de l'eau normale pendant 2 jours pour réduire la quantité de particules dans la lumière intestinale	≈ estomac → pas de passage
<b>Patel-Mandlik, Hallenbeck et Millette (1979)</b>										
lait de boisson	babouin	chrysotile	≈ estomac	médulla, cortex rénal, rate, foie	jours (9)	Non mentionné	incinération	Analyse des fibres en MET et diffraction.	Un babouin exposé; un témoin	≈ estomac → passage dans le TGI et reins

Mode d'administration	espèce	Fibres	« Sites de dépôt »	Site de recueil	Délai (heures, jours, mois)	Prévention contaminations	Traitement échantillons	Analyse (MET; chimique)	Commentaires sur la « validité »	Cheminement des fibres (dans les conditions expérimentales) ?
<b>Patel-Mandlik et Millette (1980)</b>										
lait de boisson	babouin	chrysotile	≈ estomac	11 tissus	jours (9)	Non mentionné	incinération	Analyse des fibres en MET. Description détaillée de la méthode de comptage et limite de détection estimée à 80 fibres/mg de tissu sec dans les conditions de l'étude et données pondérées pour la quantité de tissu examinée pour les échantillons témoins et les traités.	Un babouin exposé; un témoin	≈ estomac → passage dans le TGI et reins
<b>Patel-Mandlik et Millette (1983a)</b>										
gavage	rat	chrysotile	estomac	cortex rénal	mois en séquences (0-200, 200-400, 400-600 et 600-800 jours)	Par rapport à la mesure : limite de détection mentionnée et bruit de fond évalué	incinération	Analyse des fibres en MET	0,23.10 <sup>3</sup> fibres par mg de tissu sec chez les témoins.	estomac → passage cortex rénal
<b>Patel-Mandlik et Millette (1983b)</b>										
gavage	rat	chrysotile	estomac	médullaire et cortex rénal	mois en séquences (0-200, 200-400, 400-600 et 600-800 jours)	La présence de fibres dans l'air des pièces d'hébergement des animaux témoins et traités a été évaluée par microscopie.	incinération	Analyse des fibres en MET	Comparaison air des pièces d'hébergement témoins/exposés:et la différence était très significative (P < 0,01).	estomac → passage médullaire et cortex rénal



Mode d'administration	espèce	Fibres	« Sites de dépôt »	Site de recueil	Délai (heures, jours, mois)	Prévention contaminations	Traitement échantillons	Analyse (MET; chimique)	Commentaires sur la « validité »	Cheminement des fibres (dans les conditions expérimentales) ?
<b>Weinzweig et Richards (1983)</b>										
nourriture	rat	chrysotile ou chrysotile sédimenté dans l'eau	≈ estomac	sang	mois (1+1 ou 1). Protocoles : (1) une dose seule, pendant un mois, suivi de une dose seule ; (2) une dose seule ; (3) une dose seule pendant un mois suivie de une dose (mais plusieurs concentrations) ; (4) une dose (mais plusieurs concentrations) de chrysotile sédimenté (sédimentation dans l'eau pour obtenir des fibres < 5 µm) ; (5) une faible dose (10 µg) de fibres sédimentées, exposition 20 semaines suivie d'une dose (mais plusieurs concentrations de chrysotile sédimenté : 50 mg, 1 mg et 10g)	Recueil du sang après lavage de la surface abdominale à l'éthanol 80%, et la veine porte hépatique ligaturée à l'entrée du foie. Le sang des animaux témoins (24 rats) contenait toujours des fibrilles. Celles-ci n'étaient pas présentes dans l'eau de boisson et les auteurs suggèrent une contamination aérienne ou par les opérateurs.	Analyse directe sur filtre	Analyse des fibres en MET et MEB. Les auteurs ont détaillé la méthode de traitement du sang, et de comptage des fibres avec évaluation du rendement de la méthode. Fibres identifiées selon critères OMS (rapport d'allongement : 3/1 et aspect tubulaire).	Analyse des fibres dans des délais de 1 à 48 h après exposition, selon les protocoles d'exposition. Les animaux jeûnent 24 h avant la dernière ingestion. Une évaluation de la récupération de fibrilles dans le sang au cours de la procédure expérimentale a été effectuée. D'après les valeurs de contrôle, la récupération des fibrilles était toujours comprise entre 65% et 70%.	≈ estomac → passage dans le sang (faible quantité)
<b>Westlake, Spjut et Smith (1965)</b>										
nourriture	rat	chrysotile	≈ estomac	côlon, ganglions mésentériques et rate	mois (3)	Non mentionné	coupes MET	Analyse en MET	pas de mention spécifique	≈ estomac → passage les cellules du côlon

Mode d'administration	espèce	Fibres	« Sites de dépôt »	Site de recueil	Délai (heures, jours, mois)	Prévention contaminations	Traitement échantillons	Analyse (MET; chimique)	Commentaires sur la « validité »	Cheminement des fibres (dans les conditions expérimentales) ?
<b>Zheng et al. (2019)</b>										
eau de boisson	souris	chrysotile	≈ estomac	sang, intestin grêle, foie	jours (5), puis sans chrysotile et sacrifice à J7, J15, J30, J45 et J60	Non mentionné	Tissu entier ? Pas de détails techniques	Analyse quantitative à l'aide de <i>fourier-transform infrared spectroscopy</i> et <i>inductively coupled plasma optical emission spectrometry</i>	L'utilité de ces méthodes pour définir la limite de quantification de 6 types d'amiante (actinolite, amosite, anthophyllite, chrysotile, crocidolite et trémolite) dans l'eau. Pas de présence de fibres chez les témoins	≈ estomac → passage estomac, intestin, puis foie et sang

EDAX : Energy dispersive X-ray analysis ; J : jours ; KOH : hydroxyde de potassium ou potasse caustique ; MET : microscopie électronique à transmission ; MO : microscopie optique ; OMS : Organisation Mondiale de Santé ; MEB : microscopie électronique à balayage ; TGI : tractus gastro-intestinal ; UICC : Union for International Cancer Control.

## Annexe 9 : Études incluses dans les lignes de preuves des questions clés 1, 2 et 3

### Question clé 1, n=17 études (issues de 25 publications) :

Études	Références incluses
Browne 2005	Browne, M. L., D. Varadarajulu, E. L. Lewis-Michl et E. F. Fitzgerald. 2005. "Cancer incidence and asbestos in drinking water, Town of Woodstock, New York, 1980-1998." <i>Environ Res</i> 98 (2): 224-232. <a href="https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.07.017">https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.07.017</a> .
Fiorenzuolo 2013	Fiorenzuolo, G., V. Moroni, T. Cerrone, E. Bartolucci, S. Rossetti et R. Tarsi. 2013. "[Evaluation of the quality of drinking water in Senigallia (Italy), including the presence of asbestos fibers, and of morbidity and mortality due to gastrointestinal tumors]." <i>Igiene e sanità pubblica</i> 69: 325-339.
Harrington 1978 & 1979	Harrington, J. M., G. F. Craun, J. W. Meigs, P. J. Landrigan, J. T. Flannery et R. S. Woodhull. 1978. "An investigation of the use of asbestos cement pipe for public water supply and the incidence of gastrointestinal cancer in Connecticut, 1935-1973." <i>Am J Epidemiol</i> 107 (2): 96-103.
	Harrington, J. M. et G. F. Craun. 1979. "Authors' corrections to: an investigation of the use of asbestos cement pipe for public water supply and the incidence of gastrointestinal cancer in Connecticut, 1935-1973." <i>Am J Epidemiol</i> 109 (3): 382.
Howe 2989	Howe, H. L., P. E. Wolfgang, W. S. Burnett, P. C. Nasca et L. Youngblood. 1989. "Cancer incidence following exposure to drinking water with asbestos leachate." <i>Public Health Reports</i> 104 (3): 251-256.
Kanarek 1980, Conforti 1981 & 1983	Kanarek, M. S., P. M. Conforti, L. A. Jackson, R. C. Cooper et J. C. Murchio. 1980. "Asbestos in drinking water and cancer incidence in the San Francisco bay area." <i>Am J Epidemiol</i> 112 (1): 54-72.
	Conforti, P. M., M. S. Kanarek, L. A. Jackson, R. C. Cooper et J. C. Murchio. 1981. "Asbestos in drinking water and cancer in the San Francisco bay area: 1969-1974 incidence." <i>J Chronic Dis</i> 34 (5): 211-224. <a href="https://doi.org/10.1016/0021-9681(81)90065-5">https://doi.org/10.1016/0021-9681(81)90065-5</a> .
	Conforti, P. M. 1983. "Effect of population density on the results of the study of water supplies in five California counties." <i>Environ Health Perspect</i> 53: 69-78.
Kjaerheim 2005, Andersen 1993	Kjaerheim, K., B. Ulvestad, J. I. Martinsen et A. Andersen. 2005. "Cancer of the gastrointestinal tract and exposure to asbestos in drinking water among lighthouse keepers (Norway)." <i>Cancer Causes Control</i> 16 (5): 593-598. <a href="https://doi.org/10.1007/s10552-004-7844-1">https://doi.org/10.1007/s10552-004-7844-1</a> .
	Andersen, A., E. Glatte et B. V. Johansen. 1993. "Incidence of cancer among lighthouse keepers exposed to asbestos in drinking water." <i>Am J Epidemiol</i> 138 (9): 682-687.
Levy 1976, Sigurdson 1981 & 1983	Levy, B. S., E. Sigurdson, J. Mandel, E. Laudon et J. Pearson. 1976. "Investigating possible effects of asbestos in city water: Surveillance of gastrointestinal cancer incidence in Duluth, Minnesota." <i>Am J Epidemiol</i> 103 (4): 362-368.
	Sigurdson, E. E., B. S. Levy, J. Mandel, R. McHugh, L. J. Michienzi, H. Jagger et J. Pearson. 1981. "Cancer Morbidity Investigations: lessons from the Duluth study of possible effects of asbestos in drinking water." <i>Environ Res</i> 25: 50-61.
	Sigurdson, E. E. 1983. "Observations of Cancer Incidence Surveillance in Duluth, Minnesota." <i>Environ Health Perspect</i> 63: 61-67.
Masson 1974	Masson, T. J., F. W. McKay et R. W. Miller. 1974. "Asbestos-like fibers in Duluth water supply: Relation to cancer mortality." <i>JAMA</i> 228 (8): 1019-1020. <a href="https://doi.org/10.1001/jama.1974.03230330049021">https://doi.org/10.1001/jama.1974.03230330049021</a> .
Meigs 1980	Meigs, J. W., S. D. Walter, J. F. Heston, J. R. Millette, G. F. Craun, R. S. Woodhull et J. T. Flannery. 1980. "Asbestos cement pipe and cancer in Connecticut 1955-1974." <i>J Environ Health</i> 42 (4): 187-191.
Mi 2015	Mi, J., W. Peng, X. Jia, B. Wei, L. Yang, L. Hu et R. Lu. 2015. "[A case-control study on the relationship of crocidolite pollution in drinking water with the risk of gastrointestinal cancer in Dayao County]." <i>Wei Sheng Yen Jiu (J Hyg Res)</i> 44 (1): 28-32.
Millette 1983	Millette, J. R., G. F. Craun, J. A. Stober, D. F. Kraemer, H. G. Tousignant, E. Hildago, R. L. Duboise et J. Benedict. 1983. "Epidemiology study of the use of asbestos-cement pipe for the distribution of drinking water in Escambia County, Florida." <i>Environ Health Perspect</i> 53: 91-98.
Polissar 1983a, 1983b & 1984	Polissar, L., R. K. Severson et E. S. Boatman. 1983a. "Cancer risk from asbestos in drinking water: Summary of a case-control study in western Washington." <i>Environ Health Perspect</i> 53: 57-60.

Études	Références incluses
	Polissar, L., R. K. Severson et E. S. Boatman. 1983b. "Additional Notes on the CaseControl Study in Western Washington on the Cancer Risk from Asbestos in Drinking Water." <i>Environ Health Perspect</i> 53: 189-190.
	Polissar, L., R. K. Severson et E. S. Boatman. 1984. "A case-control study of asbestos in drinking water and cancer risk." <i>Am J Epidemiol</i> 119 (3): 456-471.
Polissar 1982	Polissar, L., R. K. Severson, E. S. Boatman et D. B. Thomas. 1982. "Cancer incidence in relation to asbestos in drinking water in the Puget Sound region." <i>Am J Epidemiol</i> 116 (2): 314-328.
Sadler 1984	Sadler, T. D., W. N. Rom, J. L. Lyon et J. O. Mason. 1984. "The use of asbestos-cement pipe for public water supply and the incidence of cancer in selected communities in Utah" <i>J Community Health</i> 9 (4): 285-293.
Toft 1981	Toft, P., D. Wigle, J. C. Meranger et Y. Mao. 1981. "Asbestos and drinking water in Canada." <i>Sci Total Environ</i> 18 (1081): 77-89.
Wigle 1977	Wigle, D. T. 1977. "Cancer mortality in relation to asbestos in municipal water supply" <i>Arch Environ Health</i> 32 (4): 185-190.
Wigle 1986	Wigle, D. T., Y. Mao, R. Semenciw, M. H. Smith et P. Toft. 1986. "Contaminants in Drinking Water and Cancer Risks in Canadian Cities." <i>Revue Canadienne de Santé Publique</i> 77 (5): 335-342.

### Question clé 2, n=41 études (issues du regroupement de 55 publications) :

Études	Références incluses
Acheson 1984	Acheson, E. D., M. J. Gardner, P. D. Winter et C. Bennett. 1984. "Cancer in a Factory Using Amosite Asbestos." <i>Int J Epidemiol</i> 13 (1): 3-10.
Albin 1990	Albin, M., K. Jakobsson, R. Attewell, L. Johansson et H. Welinder. 1990. "Mortality and cancer morbidity in cohorts of asbestos cement workers and referents." <i>Br J Ind Med</i> 47: 602-610.
Amandus 1987	Amandus, H. E. et R. Wheeler. 1987. "The Morbidity and Mortality of Vermiculite Miners and Millers Exposed to Tremolite-Actinolite: Part II. Mortality." <i>Am J Ind Med</i> 11: 15-26.
Barbiero 2018	Barbiero, F., T. Zanin, F. E. Pisa, A. Casetta, V. Rosolen, M. Giangreco, C. Negro, M. Bovenzi et F. Barbone. 2018. "Cancer incidence in a cohort of asbestos-exposed workers undergoing health surveillance." <i>Int Arch Occup Environ Health</i> 91 (7): 831-841. <a href="https://doi.org/10.1007/s00420-018-1326-3">https://doi.org/10.1007/s00420-018-1326-3</a> .
Boulanger 2015, De La Provoté 2002, Clin 2009	Boulanger, M., F. Morlais, V. Bouvier, F. Galateau-Salle, L. Guittet, M. F. Marquignon, C. Paris, C. Raffaelli, G. Launoy et B. Clin. 2015. "Digestive cancers and occupational asbestos exposure: Incidence study in a cohort of asbestos plant workers." <i>Occup Environ Med</i> 72 (11): 792-797. <a href="https://doi.org/10.1136/oemed-2015-102871">https://doi.org/10.1136/oemed-2015-102871</a> . Clin, B., F. Morlais, B. Dubois, A. V. Guizard, N. Desoubieux, M. F. Marquignon, C. Raffaelli, C. Paris, F. Galateau-Salle, G. Launoy et M. Letourneux. 2009. "Occupational asbestos exposure and digestive cancers - A cohort study." <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 30 (4): 364-374. <a href="https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04050.x">https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04050.x</a> . De La Provoté, S., N. Desoubieux, C. Paris, M. Letourneux, C. Raffaelli, F. Galateau-Salle, M. Gignoux et G. Launoy. 2002. "Incidence of digestive cancers and occupational exposure to asbestos." <i>Eur J Cancer Prev</i> 11: 523-528.
Clin 2011	Clin, B., F. Morlais, G. Launoy, A. V. Guizard, B. Dubois, V. Bouvier, N. Desoubieux, M. F. Marquignon, C. Raffaelli, C. Paris, F. Galateau-Salle, L. Guittet et M. Letourneux. 2011. "Cancer incidence within a cohort occupationally exposed to asbestos: a study of dose-response relationships." <i>Occup Environ Med</i> 68 (11): 832-6. <a href="https://doi.org/10.1136/oem.2010.059790">https://doi.org/10.1136/oem.2010.059790</a> .
Clin 2017	Clin, B., I. Thaon, M. Boulanger, P. Brochard, S. Chamming's, A. Gislard, A. Lacourt, A. Luc, G. Ogier, C. Paris et J. C. Pairon. 2017. "Cancer of the esophagus and asbestos exposure." <i>Am J Ind Med</i> 60 (11): 968-975. <a href="https://doi.org/10.1002/ajim.22769">https://doi.org/10.1002/ajim.22769</a> .
Danielsen 1993	Danielsen, T. E., S. Langard, A. Andersen et O. Knudsen. 1993. "Incidence of cancer among welders of mild steel and other shipyard workers." <i>Br J Ind Med</i> 50: 1097-1103.
Fredriksson 1989	Fredriksson, M., N.-O. Bengtsson, L. Hardell et O. Axelson. 1989. "Colon Cancer, Physical Activity, and Occupational Exposures: a case-control study." <i>Cancer</i> 63 (9): 1838-1842.
Frost 2008	Frost, G., A. H. Harding, A. Darnton, D. McElvenny et D. Morgan. 2008. "Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a Poisson regression analysis." <i>Br J Cancer</i> 99 (5): 822-9. <a href="https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604564">https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604564</a> .
Barabrant 1992	Garabrant, D. H., R. K. Peters et D. M. Homa. 1992. "Asbestos and colon cancer: Lack of association in a large case-control study." <i>Am J Epidemiol</i> 135 (8): 843-853.

Études	Références incluses
Gardner 1986	Gardner, M. J., P. Winter, B. Bannett et C. A. Powell. 1986. "Follow up study of workers manufacturing chrysotile asbestos cement products." <i>Br J Ind Med</i> 43 (11): 726-732.
Gerhardsson de Verdier 1992	Gerhardsson de Verdier, M., N. Plato, G. Steineck et J. M. Peters. 1992. "Occupational Exposures and Cancer of the Colon and Rectum." <i>Am J Ind Med</i> 22: 291-303.
Goldberg 2001	Goldberg, M., M.-E. Parent, J. Siemiatycki, M. Désy, L. Nadon, L. Richardson, R. Lakhani, B. Latreille et M.-F. Valois. 2001. "A Case-Control Study of the Relationship Between the Risk of Colon Cancer in Men and Exposures to Occupational Agents." <i>Am J Ind Med</i> 39: 531-546.
Hein 2007, Brown 1994	Hein, M. J., L. T. Stayner, E. Lehman et J. M. Dement. 2007. "Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response." <i>Occup Environ Med</i> 64 (9): 616-25. <a href="https://doi.org/10.1136/oem.2006.031005">https://doi.org/10.1136/oem.2006.031005</a> . Brown, D. P., J. M. Dement et A. Okun. 1994. "Mortality patterns among female and male chrysotile asbestos textile workers." <i>J Occup Med</i> 36 (8): 882-888.
Hilt 1991 & 1985	Hilt, B., A. Andersen, J. Rosenberg et S. Langard. 1991. "Cancer Incidence Among Asbestos-Exposed Chemical Industry Workers: An Extended Observation Period." <i>Am J Ind Med</i> 20: 261-264. Hilt, B., S. Langard, A. Andersen et J. Rosenberg. 1985. "Asbestos Exposure, Smoking Habits, and Cancer Incidence Among Production and Maintenance Workers in an Electrochemical Plant." <i>Am J Ind Med</i> 8: 565-577.
Jakobsson 1994	Jakobsson, K., M. Albin et L. Hagmar. 1994. "Asbestos, cement, and cancer in the right part of the colon." <i>Occup Environ Med</i> 51: 95-101.
Jansson 2005	Jansson, C., A. L. Johansson, I. A. Bergdahl, P. W. Dickman, N. Plato, J. Adami, P. Boffetta et J. Lagergren. 2005. "Occupational exposures and risk of esophageal and gastric cardia cancers among male Swedish construction workers." <i>Cancer Causes Control</i> 16 (6): 755-64. <a href="https://doi.org/10.1007/s10552-005-1723-2">https://doi.org/10.1007/s10552-005-1723-2</a> .
Krstev 2005	Krstev, S., M. Dosemeci, J. Lissowska, W. H. Chow, W. Zatonski et M. H. Ward. 2005. "Occupation and risk of stomach cancer in Poland." <i>Occup Environ Med</i> 62 (5): 318-24. <a href="https://doi.org/10.1136/oem.2004.015883">https://doi.org/10.1136/oem.2004.015883</a> .
Levin 2016 & 1998	Levin, J. L., J. W. McLarty, G. A. Hurst, A. N. Smith et A. L. Frank. 1998. "Tyler asbestos workers: mortality experience in a cohort exposed to amosite." <i>Occup Environ Med</i> 55: 155-160. Levin, J. L., A. Rouk, S. Shepherd, G. A. Hurst et J. W. McLarty. 2016. "Tyler asbestos workers : A mortality update in a cohort exposed to amosite." <i>J Toxicol Environ Health Part B</i> 19 (5-6): 190-200. <a href="https://doi.org/10.1080/10937404.2016.1195319">https://doi.org/10.1080/10937404.2016.1195319</a> .
Liddell 1997, McDonald 1993, 1980 & 1973	Liddell, F. D., A. D. McDonald et J. C. McDonald. 1997. "The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992." <i>Ann Occup Hyg</i> 41 (1): 13-36. McDonald, J. C. 1973. "Cancer in chrysotile mines and mills". McDonald, J. C., F. D. Liddell, A. Dufresne et A. D. McDonald. 1993. "The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: mortality 1976-88." <i>Br J Ind Med</i> 50: 1073-1081. McDonald, J. C., F. D. Liddell, G. W. Gibbs, G. E. Eyssen et A. D. McDonald. 1980. "Dust exposure and mortality in chrysotile mining, 1910-75." <i>Br J Ind Med</i> 37: 11-24.
Lin 2014	Lin, S., X. Wang, E. Yano, I. Yu, Y. Lan, M. N. Courtice et D. C. Christiani. 2014. "Exposure to chrysotile mining dust and digestive cancer mortality in a Chinese miner/miller cohort." <i>Occup Environ Med</i> 71 (5): 323-328. <a href="https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101360">https://doi.org/10.1136/oemed-2013-101360</a> .
Magnani 2008	Magnani, C., D. Ferrante, F. Barone-Adesi, M. Bertolotti, A. Todesco, D. Mirabelli et B. Terracini. 2008. "Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers." <i>Occup Environ Med</i> 65 (3): 164-70. <a href="https://doi.org/10.1136/oem.2007.032847">https://doi.org/10.1136/oem.2007.032847</a> .
Meurman 1994	Meurman, L. O., E. Pukkala et M. Hakama. 1994. "Incidence of cancer among anthophyllite asbestos miners in Finland." <i>Occup Environ Med</i> 51: 421-425.
Oddone 2017	Oddone, E., D. Ferrante, S. Tunesi et C. Magnani. 2017. "Mortality in asbestos cement workers in Pavia, Italy: A cohort study." <i>Am J Ind Med</i> 60 (10): 852-866. <a href="https://doi.org/10.1002/ajim.22750">https://doi.org/10.1002/ajim.22750</a> .
Offermans 2014	Offermans, N. S. M., R. Vermeulen, A. Burdorf, R. A. Goldbohm, A. P. Keszei, S. Peters, T. Kauppinen, H. Kromhout et P. A. Van Den Brandt. 2014. "Occupational asbestos exposure and risk of esophageal, gastric and colorectal cancer in the prospective Netherlands cohort study." <i>Int J Cancer</i> 135 (8): 1970-1977. <a href="https://doi.org/10.1002/ijc.28817">https://doi.org/10.1002/ijc.28817</a> .

Études	Références incluses
Ohlson 1984	Ohlson, C. G., B. Klaesson et C. Hogstedt. 1984. "Mortality among asbestos-exposed workers in a railroad workshop." <i>Scand J Work Environ Health</i> 10 (5): 283-91. <a href="https://doi.org/10.5271/sjweh.2329">https://doi.org/10.5271/sjweh.2329</a> .
Parent 2000	Parent, M.-E., J. Siemiatycki et L. Fritschi. 2000. "Workplace exposures and oesophageal cancer." <i>Occup Environ Med</i> 57: 325-334.
Paris 2017	Paris, C., I. Thaon, F. Hérim, B. Clin, A. Lacourt, A. Luc, G. Coureau, P. Brochard, S. Chamming'S, A. Gislard, P. Galan, S. Hercberg, P. Wild, J. C. Pairon et P. Andujar. 2017. "Occupational asbestos exposure and incidence of colon and rectal cancers in French men: The asbestos-related diseases cohort (ARDCo-Nut)." <i>Environ Health Perspect</i> 125 (3): 409-415. <a href="https://doi.org/10.1289/EHP153">https://doi.org/10.1289/EHP153</a> .
Peto 1985	Peto, J., R. Doll, C. Hermon, W. Binns, R. Clayton et T. Goffe. 1985. "Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory." <i>Ann Occup Hyg</i> 29 (3): 305-355.
Pira 1999	Pira, E., M. Turbiglio, M. Maroni, P. Carrer, C. La Vecchia, E. Negri et R. Iachetta. 1999. "Mortality Among Workers In The Geothermal Power Plants At Larderello, Italy." <i>Am J Ind Med</i> 35: 536-539.
Raffn 1989 & 1996	Raffn, E., E. Lynge, K. Juel et B. Korsgaard. 1989. "Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos cement industry in Denmark." <i>Br J Ind Med</i> 46: 90-96. Raffn, E., E. Villadsen et E. Lynge. 1996. "Colorectal Cancer in Asbestos Cement Workers in Denmark." <i>Am J Ind Med</i> 30: 267-272.
Reid 2018, Musk 2008, Reid 2004, Armstrong 1988	Reid, A., G. Ambrosini, N. de Klerk, L. Fritschi et B. Musk. 2004. "Aerodigestive and gastrointestinal tract cancers and exposure to crocidolite (blue asbestos): incidence and mortality among former crocidolite workers." <i>Int J Cancer</i> 111 (5): 757-61. <a href="https://doi.org/10.1002/ijc.20313">https://doi.org/10.1002/ijc.20313</a> . Reid, A., E. Merler, S. Peters, N. Jayasinghe, V. Bressan, P. Franklin, F. Brims, N. H. de Klerk et A. W. Musk. 2018. "Migration and work in postwar Australia: mortality profile comparisons between Australian and Italian workers exposed to blue asbestos at Wittenoom." <i>Occup Environ Med</i> 75 (1): 29-36. <a href="https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104322">https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104322</a> . Musk, A. W., N. H. de Klerk, A. Reid, G. L. Ambrosini, L. Fritschi, N. J. Olsen, E. Merler, M. S. Hobbs et G. Berry. 2008. "Mortality of former crocidolite (blue asbestos) miners and millers at Wittenoom." <i>Occup Environ Med</i> 65 (8): 541-3. <a href="https://doi.org/10.1136/oem.2007.034280">https://doi.org/10.1136/oem.2007.034280</a> . Armstrong, B. K., N. H. De Klerk, A. W. Musk et M. S. Hobbs. 1988. "Mortality in miners and millers of crocidolite in Western Australia." <i>Br J Ind Med</i> 45: 5-13.
Repp 2015	Repp, K., R. Lorbeer, T. Ittermann, S. Gläser, U. John, W. Hoffmann et H. Völzke. 2015. "Occupational exposure to asbestos is associated with increased mortality in men recruited for a population-based study in Germany." <i>Int J Occup Med Environ Health</i> 28 (5): 849-862. <a href="https://doi.org/10.13075/ijom.1896.00549">https://doi.org/10.13075/ijom.1896.00549</a> .
Santibanez 2012	Santibanez, M., J. Alguacil, M. G. de la Hera, E. M. Navarrete-Munoz, J. Llorca, N. Aragones, T. Kauppinen, J. Vioque et Panesoes Study Group. 2012. "Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type." <i>Occup Environ Med</i> 69 (4): 268-75. <a href="https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100071">https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100071</a> .
Santibanez 2010	Santibanez, M., J. Vioque, J. Alguacil, X. Barber, M. Garcia de la Hera, T. Kauppinen et Panesoes Study Group. 2008. "Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by histological type: a case-control study in eastern Spain." <i>Occup Environ Med</i> 65 (11): 774-81. <a href="https://doi.org/10.1136/oem.2007.037929">https://doi.org/10.1136/oem.2007.037929</a> .
Santibanez 2008	Santibanez, M., J. Vioque, J. Alguacil, M. G. de la Hera, E. Moreno-Osset, A. Carrato, M. Porta et T. Kauppinen. 2010. "Occupational exposures and risk of pancreatic cancer." <i>Eur J Epidemiol</i> 25 (10): 721-30. <a href="https://doi.org/10.1007/s10654-010-9490-0">https://doi.org/10.1007/s10654-010-9490-0</a> .
Smailyte 2004	Smailyte, G., J. Kurtinaitis et A. Andersen. 2004. "Cancer mortality and morbidity among Lithuanian asbestos-cement producing workers." <i>Scand J Work Environ Health</i> 30 (1): 64-70. <a href="https://doi.org/10.5271/sjweh.766">https://doi.org/10.5271/sjweh.766</a> .
Ulvestad 2002	Ulvestad, B., K. Kjaerheim, J. I. Martinsen, G. Damberg, A. Wannag, G. Mowe et A. Andersen. 2002. "Cancer incidence among workers in the asbestos-cement producing industry in Norway." <i>Scand J Work Environ Health</i> 28 (6): 411-7. <a href="https://doi.org/10.5271/sjweh.693">https://doi.org/10.5271/sjweh.693</a> .
Wang 2013	Wang, X., S. Lin, I. Yu, H. Qiu, Y. Lan et E. Yano. 2013. "Cause-specific mortality in a Chinese chrysotile textile worker cohort." <i>Cancer Sci</i> 104 (2): 245-9. <a href="https://doi.org/10.1111/cas.12060">https://doi.org/10.1111/cas.12060</a> .
Wu 2015, 2014 & 2013	Wu, W. T., Y. J. Lin, C. Y. Li, P. J. Tsai, C. Y. Yang, S. H. Liou et T. N. Wu. 2015. "Cancer attributable to asbestos exposure in shipbreaking workers : A matched-cohort study." <i>Plos One</i> 10 (7). <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133128">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133128</a> .



Études	Références incluses
	Wu, W. T., Y. J. Lin, H. S. Shiue, C. Y. Li, P. J. Tsai, C. Y. Yang, S. H. Liou et T. N. Wu. 2014. "Cancer incidence of Taiwanese shipbreaking workers who have been potentially exposed to asbestos." <i>Environ Res</i> 132: 370-8. <a href="https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.04.026">https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.04.026</a> .
	Wu, W. T., Y. H. Lu, Y. J. Lin, Y. H. Yang, H. S. Shiue, J. H. Hsu, C. Y. Li, C. Y. Yang, S. H. Liou et T. N. Wu. 2013. "Mortality among shipbreaking workers in Taiwan - A retrospective cohort study from 1985 to 2008." <i>Am J Ind Med</i> 56 (6): 701-708. <a href="https://doi.org/10.1002/ajim.22135">https://doi.org/10.1002/ajim.22135</a> .

### Question clé 3, n=19 études :

Études	Références
Bolton 1982	Bolton, R. E., J. M. Davis et D. Lamb. 1982. "The pathological effects of prolonged asbestos ingestion in rats." <i>Environ Res</i> 29 (1): 134-50. <a href="https://doi.org/10.1016/0013-9351(82)90014-7">https://doi.org/10.1016/0013-9351(82)90014-7</a> .
Corpet 1993	Corpet, D. E., V. Pirot et I. Goubet. 1993. "Asbestos induces aberrant crypt foci in the colon of rats." <i>Cancer Letters</i> 74 (3): 183-187. <a href="https://doi.org/10.1016/0304-3835(93)90241-Z">https://doi.org/10.1016/0304-3835(93)90241-Z</a> .
Cunningham 1977	Cunningham, H. M., C. A. Moodie, G. A. Lawrence et R. D. Pontefract. 1977. "Chronic effects of ingested asbestos in rats." <i>Arch Environ Contam Toxicol</i> 6 (1): 507-513. <a href="https://doi.org/10.1007/BF02097789">https://doi.org/10.1007/BF02097789</a> .
Donham 1980	Donham, K. J., J. W. Berg, L. A. Will et J. R. Leininger. 1980. "The effects of long-term ingestion of asbestos on the colon of F344 rats." <i>Cancer</i> 45 (5 Suppl): 1073-84. <a href="https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800315)45:5+&lt;1073::aid-cnrcr2820451308&gt;3.0.co;2-w">https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800315)45:5+&lt;1073::aid-cnrcr2820451308&gt;3.0.co;2-w</a> .
Gibel 1976	Gibel, W., K. Lohs et K. H. Horn. 1976. "[Experimental study on cancerogenic activity of asbestos filters]." <i>Archiv fur Geschwulstforschung</i> 46 (6): 437-442.
Gross 1974	Gross, P., R. A. Harley, L. M. Swinburne, J. M. Davis et W. B. Greene. 1974. "Ingested mineral fibers. Do they penetrate tissue or cause cancer?" <i>Arch Environ Health</i> 29 (6): 341-7. <a href="https://doi.org/10.1080/00039896.1974.10666612">https://doi.org/10.1080/00039896.1974.10666612</a> .
Hasanoglu 2008	Hasanoglu, H. C., E. Bayram, A. Hasanoglu et F. Demirag. 2008. "Orally ingested chrysotile asbestos affects rat lungs and pleura." <i>Arch Environ Occup Health</i> 63 (2): 71-75. <a href="https://doi.org/10.3200/AEOH.63.2.71-75">https://doi.org/10.3200/AEOH.63.2.71-75</a> .
Hilding 1981	Hilding, A. C., D. A. Hilding, D. M. Larson et A. C. Aufderheide. 1981. "Biological effects of ingested amosite asbestos, taconite tailings, diatomaceous earth and Lake Superior water in rats." <i>Arch Environ Health</i> 36 (6): 298-303. <a href="https://doi.org/10.1080/00039896.1981.10667641">https://doi.org/10.1080/00039896.1981.10667641</a> .
Kogan 1987	Kogan, F. M., N. N. Vanchugova et V. N. Frasc. 1987. "Possibility of inducing glandular stomach cancer in rats exposed to asbestos." <i>Br J Ind Med</i> 44 (10): 682-686.
NTP 1983	NTP. 1983. "NTP Lifetime Carcinogenesis Studies of Amosite Asbestos (CAS No. 12172-73-5) in Syrian Golden Hamsters (Feed Studies)." <i>Natl Toxicol Program Tech Rep Ser</i> 249: 1-81.
NTP 1985	NTP. 1985. "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Chrysotile Asbestos (CAS No. 12001-29-5) in F344/N Rats (Feed Studies)." <i>Natl Toxicol Program Tech Rep Ser</i> 295: 1-390.
NTP 1988	NTP. 1988. "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Crocidolite Asbestos (CAS No. 12001-28-4) In F344/N Rats (Feed Studies)." <i>Natl Toxicol Program Tech Rep Ser</i> 280: 1-178.
NTP 1990a	NTP. 1990a. "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Amosite Asbestos (CAS No. 12172-73-5) in F344/N Rats (Feed Studies)." <i>Natl Toxicol Program Tech Rep Ser</i> 279: 1-341.
NTP 1990b	NTP. 1990b. "NTP Lifetime Carcinogenesis Studies of Chrysotile Asbestos (CAS No. 12001-29-5) in Syrian Golden Hamsters (Feed Studies)." <i>Natl Toxicol Program Tech Rep Ser</i> 246: 1-192.
NTP 1990c	NTP. 1990c. "NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tremolite (CAS No. 14567-73-8) in F344/N Rats (Feed Studies)." <i>Natl Toxicol Program Tech Rep Ser</i> 277: 1-183.
Smith 1980	Smith, W. E., D. D. Hubert, H. J. Sobel, E. T. Peters et T. E. Doerfler. 1980. "Health of experimental animals drinking water with and without amosite asbestos and other mineral particles." <i>J Environ Pathol Toxicol</i> 3 (5-6): 277-300.
Truhaut 1989	Truhaut, R. et I. Chouroulinkov. 1989. "Effect of long-term ingestion of asbestos fibres in rats." <i>IARC scientific publications</i> (90): 127-133.
Wagner 1975	Wagner, J. C., G. Berry, T. J. Cooke, R. J. Hill, F. D. Pooley et J. W. Skidmore. 1975. "Animal experiments with talc." <i>Inhaled particles</i> 4 Pt 2: 647-654.
Ward 1980	Ward, J. M., A. L. Frank, M. Wenk, D. Devor et R. E. Tarone. 1980. "Ingested asbestos and intestinal carcinogenesis in F344 rats." <i>J Environ Pathol Toxicol</i> 3 (5-6): 301-312.

## Annexe 10 : Lignes de preuves pour répondre à la question clé 1

			Facteurs de décote de la confiance : décote de la confiance quand facteur considéré sérieux ou très sérieux					Facteurs de surcote de la confiance : surcote de la confiance quand facteur considéré sérieux ou très sérieux.					Conclusions de la ligne de preuve			
Sites	Confiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprecision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de confiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
Côlon – incidence	2	Fiorenzuolo 2013 Harrington 1978 & 1979 Howe 1989 Kanarek 1980, Conforti 1981 & 1983 Kjaerheim 2005, Andersen 1993 Levy 1976, Sigurson 1981 & 1983 Meigs 1980 Polissar 1982 Sadler 1984	<p>Fiorenzuolo 2013 : Tier 3, Italie, contamination eau par canalisations amiante-ciment. Pour incidence, <b>pas de données chiffrées</b>, uniquement figures : figure 2 côlon, figure 3 côlon sigmoïde. Pas de différence avec incidence population régionale. Pas de clusters spatiaux identifiés.</p> <p>Levy 1976 + associés : T3, 100 000 à 4 000 000 hab/ville comparaison données (taux d'incidence dans 3 publications, standardisation indirecte Sigurdson 1983) ville de Duluth vs. 2 autres zones, US. Données incidence cancer à Duluth collectées dans hôpitaux. Données incidence cancers autres zones issues de registres. Temps court dans Levy, moins problématique dans Sigurdson 1983. Levy : incidence gros intestin Duluth significativité inférieure à celle autres zones, contraire hypothèse (Tabl 2 et 3), pas de données chiffrées. Sigurdson 1981 : <b>pas de différence</b> sur incidence cancer gros intestin entre Duluth et autres zones (Tabl 2). Sigurdson 1983 : <b>pas de différence</b> sur incidence cancer côlon entre Duluth et autres zones (Tabl 2).</p> <p>Harrington 1978 &amp; 1979 : villes du Connecticut, utilisation partielle ou totale de canalisations amiante ciment. Calcul indice expo binaire (+/-) selon longueur tuyaux, âge tuyaux, population, caractéristiques de l'eau. Cas observés/attendus selon indicateurs d'exposition mais méthode pas décrite. Données cancers, échelle écologique, registres. Tier 3. <b>Pas de différence entre observés et attendus</b> selon niveau d'exposition (Tableau 2 avec stratification sur densité de population), absence IC. Pas de tendance à l'augmentation au cours du temps.</p> <p>Meigs 1980 : villes du Connecticut, concernées ou non par l'amiante dans l'eau depuis 1955. Données incidence cancer issues d'un registre, 1955-64 et 1964-74. Cas observés-attendus selon niveaux d'exposition : canalisations amiante ciment (+), amiante source naturelle (-), aucun (0). Standardisation sur âge et sexe, prise en compte autres facteurs (densité de population, dureté de l'eau). Biais pour confusion et attrition. <b>Pas d'association (Tableau 1)</b> entre incidence cancer côlon (observé/attendu) et différents indicateurs d'exposition (concentration fibres, % population avec canalisations amiante-ciment, âge canalisations, longueur canalisations) chez hommes/femmes pour les 2 périodes de temps. <b>Absence données chiffrées.</b></p> <p>Kanarek 1980 + associés : région San Francisco, 722 (Kanarak) puis 410 (Conforti) zones incluses. Concentration en fibres mesurées dans les zones, création de 4 catégories. Incidence cancer sur 1969-71 dans Kanarak, 1969-74 dans Conforti 1981 et 1983. Incidence selon enquête nationale cancer. Comparaison (corrélation, tendance) taux d'incidence standardisés (observés/attendus) selon catégorie de concentration. Absence IC. Biais : facteur de confusion et attrition ("white"). Kanarek : <b>incidence cancer côlon associée, non significativement, à concentration amiante chez hommes et femmes</b> (Tableaux 2 et 3, Tabl 10 pour petit p corrélation), test de <b>tendance significatif</b> (Tableau 4), analyse de sensibilité sur mobilité des populations (effet côlon disparaît, Tableau 11). Conforti 1981 : <b>incidence cancer côlon associée significativement à concentration amiante chez hommes</b> (Tableau 7), absence IC, test de tendance significatif (Tableau 3), effet <b>persiste dans analyse de sensibilité</b> sur mobilité des populations (Tableau 8). Conforti 1983 avec prise en compte densité de population : <b>incidence cancer côlon toujours associée significativement à concentration amiante chez hommes</b> (Tableau 12 pour petit p). <b>Conclusion : Effet hommes, significatif, robuste en sensibilité.</b></p> <p>Polissar 1982 : zones alimentées par rivière Sultan (forte expo amiante) vs. zones alimentées par autres rivières (faible exposition). Données incidence cancer issues de registres, 1974-77. Analyse en sous-groupe dans zone Sultan selon ancienneté des installations et durée de résidence. Risque de biais : comparabilité, confusion, attrition. OR pour cancer côlon &gt;1 non significatif (1,08 et 1,05, hommes et femmes respectivement Tableau 7) selon méthode classique. OR méthode "proportionnelle" &gt;1 chez femmes uniquement, non significatif <b>SIR à 1,17 et 1,18 non significatif chez hommes et femmes respectivement quand comparaison Sultan vs. autres zones</b> (Tableau 8). Pas d'IC. Conclusion : effet mais non significatif.</p> <p>Sadler 1984 : 14 communautés en Utah US utilisant canalisations amiante-ciment vs. 27 communautés contrôle sans amiante-ciment (catégorie basée sur déclaration). Comparaison taux d'incidence standardisés, données registre cancer, 1969-1976. Risques de biais : comparabilité, facteurs de confusion, attrition, caractérisation de l'exposition. <b>Taux d'incidence cancer côlon &lt;1, surtout fort chez femmes</b> (Tableau 2),</p>	-1										1		

Sites	Con fiance ini tiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			<p>contraire hypothèse. Même conclusion si restriction zones avec amiante-ciment depuis 30+ années (Tableau 4). Pas d'IC.</p> <p><u>Kjaerheim 2005</u> + associés : Norvège, cohorte gardiens de phares. Données individuelles mises en relation avec registre cancer. 1960-2002 dans Kjaerheim, 1960-91 dans Andersen. Exposition via eau de consommation conservée dans citernes toits amiante. Comparaison cas observés-attendus, groupe de référence pour calcul attendu : population hommes zones rurales en Norvège. Risques de biais : confusion et caractérisation de l'expo. Kjaerheim : SIR =1,5 <b>limite significatif (0,9-2,2) dans toute la cohorte</b> (Tableau 1), pas cohérent avec résultats dans sous groupes d'exposition (Tableau 2) mais cohérent et significatif (1,6[1,0-2,5]) <b>dans sous groupe avec exposition supposée longue</b> (20+ années, Tableau 3). Andersen : SIR =1,2 <b>non significatif</b> dans toute la cohorte (Tableau 1). Conclusion : effet non significatif sauf sous groupe.</p> <p>_ Howe 1989 : Woodstock, NY, US, dosage amiante dans l'eau en 1985, exposition supposée depuis 70s. Cas cancers selon registre, 1973-1983, dans la ville de Woodstock. Calcul taux d'incidence standardisé, population de référence pour N attendus : population générale état de NY. Risque de biais pour confusion, attrition, caractérisation de l'exposition. Incidence cancer côlon chez femmes similaire entre Woodstock et population générale. Sous incidence significative chez hommes.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Toutes les publications sont Tier 3 donc décote pour risque de biais. Pas de surcote. Niveau de confiance final : 1. Conclusion sur ligne en dessous.</p>													
Côlon – incidence	3	Polissar 1983a, Polissar 1984, Polissar 1983b	<p>_ Polissar : Tier 1, région Everett US eau de boisson issue rivière Sultan (amiante détectée). 445 cas incidents cancers selon registre, entre 1977 et 1980 dans la région. 549 contrôles sur liste recensement même région. Questionnaire administré par téléphone, complet sur consommation d'eau. Exposition basée sur histoire résidentielle (habitation, travail) et consommation déclarée. Côlon pas étudié dans Polissar 1983. Polissar 1984 : <b>OR cancer du côlon entre 1,12 et 1,15 chez les femmes</b> pour les 4 indicateurs d'exposition <b>mais non significatif</b> (borne inférieure 0,81-0,87).</p> <p>&gt;&gt;&gt; Etude cas témoins, nombreuses données, pas de risque de biais. Excès de risque observé chez les femmes, robuste selon indicateur d'exposition, mais non significatif. Décote appliquée pour imprécision car problème de puissance évoqué dans Polissar 1983. Niveau de confiance final : 2. // Fusion des 2 lignes côlon-incidence : Pas d'effet observé dans 6 publications (Fiorenzuolo, Levy, Harrington, Meigs, Sadler, Howe). Effet non significatif observé dans 3 publications (Polissar, Kjaerheim, Polissar). Effet observé dans 1 publi (Kanarek). Décision finale : pas d'effet mais signaux. Niveau de preuve : inadéquat avec signal.</p>			-1							2	Pas d'effet détecté mais signal (dans 2 études)	Inadéqu at avec signal	
Côlon – mortalité	2	_Fiorenzuolo 2013 _Levy 1976, Sigurson 1981 & 1983 _Masson 1974 _Polissar 1982 _Toft 1981 _Wigle 1977	<p>_Fiorenzuolo 2013 : Tier 3, Italie, canalisations amiante-ciment, exposition faible, 15 cas identifiés sur zone exposition à l'amiante. Taux de mortalité standardisé (SMR) =1,68 (0,97-2,69) utilisant population italienne comme référence</p> <p>_Levy 1976 + associés : USA, Tier 3. Population=100 578 (Duluth, Minnesota). Pas de données de mortalité dans Levy 1976 ni Sigurdson 1983. Lors du suivi (Sigurdson 81) sur 1969-1971, mention d'un <b>RR de mortalité de 0,62 chez les hommes et 0,89 chez les femmes</b>, sans IC 95%.</p> <p>_Masson 1974 : Tier 3; n=105 759 (Duluth, USA). N cas non négligeable. Taux de mortalité standardisé fluctue selon périodes (tranches de 5 ans de 1950 à 1969) : <b>1,04, 1,29, 0,95, 0,83 chez les hommes et 0,59, 1,06, 1,04, 1,18 chez les femmes</b> (0,59 ; p&lt;0,01 pour la période 1950-1954, sans IC), avec population de référence régionale. <b>SMR hommes = 0,98, 1,31, 0,87, 0,73. SMR femmes : 0,52 (p&lt;0,01), 0,98, 1,02, 1,10</b>. Suivi mortalité= 1950-1969. A priori réseau contaminé depuis 1955.</p> <p>_Polissar 1982 (USA): Tier 3; n=22 487 hommes inclus dans étude de mortalité car alimentés par Sultan river vs. 221 844 autres sujets ; 22 785 femmes Sultan river vs. 236 363 autres femmes. <b>OR = 0,85 (non statistiquement significatif) chez les hommes et OR = 0,87 chez les femmes (non statistiquement significatif, sans IC 95% présenté)</b>. Pas d'excès de décès par cancer du côlon détecté lorsque les auteurs comparent les sujets "Sultan high" vs. "Sultan low", tant pour l'âge du réseau de distribution que l'ancienneté de résidence dans le secteur alimenté (Table 7; <b>hommes OR = 0,78 et 1,84 respectivement ; femmes OR = 1,03 et 0,90</b>). Suivi mortalité= 1955-1975. <b>N=90 cas hommes et 94 cas femmes</b> pour le groupe Sultan river.</p> <p>_Toft 1981 (Canada): Tier 3. Pas de présentation des SMR par rapport à la population de référence des 52 villes avec eau distribuée non contaminée. Uniquement <b>taux de mortalité pour 100 000 personnes /an ajusté sur âge en fonction des régions de résidence</b> : Sherbrooke et Thetford mines (contaminées) vs. 52 villes non contaminées. <b>Aucun excès significatif</b> rapporté par les auteurs pour cancer côlon (âge 25-69 ans) sauf pour hommes de Thetford mines où rôle d'exposition professionnelle évoqué (excès toutefois non statistiquement significatif). Pas d'excès chez les femmes à Thetford, ni chez hommes ou femmes à Sherbrooke (2<sup>e</sup> ville avec concentration élevée d'amiante dans l'eau) (Table 4). Effectifs non présentés, uniquement taux standardisés pour 100 000 et degré de significativité statistique. Suivi mortalité= 1966-1976.</p> <p>_Wigle 1977 (Quebec) : Tier 3. Environ 15 857 (moyenne) et 31 714 -total personnes dans le groupe "forte exposition connue". 15 603 /93 620 pour le groupe municipalité "possible forte exposition". 21 028/294 396 pour le groupe municipalités <b>"probable faible exposition". SMR=1,3 chez les hommes (18 cas, non</b></p>	-1									1	Pas d'effet détecté	Inadéqu at	

Sites	Con fiance ini tiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprecision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			<b>statistiquement significatif) et 0,80 chez les femme (14 cas, non statistiquement significatif), pas d'IC95%)</b> alors qu'il est de <b>1,0 et 1,1</b> chez les hommes et femmes dans zones alimentées par de l'eau considérée possiblement contaminée, et respectivement <b>1,0 et 1,2 (p&lt;0,05)</b> dans les zones considérées à faible probabilité de contamination. Problème des expositions professionnelles non prises en compte. Suivi de mortalité chez les 20-74 ans, date de suivi mortalité = imprécise à la lecture de la publication (probablement années 65-70?). >>> Décote pour risque de biais car tier 3. Pas de surcote. Niveau de confiance final : 1. // Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de preuve : inadéquat.													
Colo rectal – incidence	2	_Browne 2005	_Browne 2005 : <b>Tier 3</b> , 852 hommes, 1 000 femmes, 14 cas en tout. Habitants de Woodstock, alimentés en eau par réseau en fibrociment (Etat de New York, USA). Population de référence : population blanche de l'Etat de New York sans la ville de New York, minimum 6 mois dans un domicile alimenté par le réseau spécifique de Woodstock. Exposition depuis 1960, suivi jusqu'en 1980-1998. <b>SIR hommes 0,48 (0,16-1,13) avec 5 cas. SIR femmes 0,81 (0,37-1,53) avec 9 cas. SIR 0,65 (0,36-1,09) avec 14 cas.</b> >>> <b>Decote pour risque de biais car T3. Décote pour imprecision pas adoptée car intervalle de confiance assez précis – ratio borne supérieure sur borne inférieure égal à 3. Pas de surcote. // Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de preuve : inadéquat.</b>	-1										1	Pas d'effet détecté	Inadéqua t
Colo rectal – mortalité	2	_Wigle 1986	_Wigle 1986 : <b>Tier 3</b> . 71 villes du Canada. N=4 966 698 sujets dans villes où eau filtrée vs. 2 185 475 sujets dans les villes sans système de filtration de l'eau. Pour les municipalités avec concentration élevée en fibres d'amiante ( $\geq 5.10^6$ f/L), corrélation négative pour tous cancers et cancers digestifs. Pas de corrélation en fonction du système de filtration des eaux. <b>Pas de lien significatif rapporté entre concentration en amiante et mortalité</b> par cancer colorectal (pas de N cas cancers côlon+rectum) sur 1973-1979 (r=-0,32 et +0,11 chez les hommes et les femmes, respectivement). Mention taux de décès standardisé sur l'âge plus bas dans les localités avec fortes contamination de l'eau par l'amiante par rapport aux localités avec eau faiblement contaminée. <b>Taux mortalité cancer colorectal associé négativement à la contamination amiante</b> dans régression multiple chez hommes (r=-0,41, p<0,05), non significatif chez les femmes (Tableau 7). Au total : absence de relation significative. Pas d'IC mais "p" pour les coefficients de corrélation. >>> <b>Decote pour risque de biais car T3 et corrélation négative retrouvée pour les hommes. Décote pour imprecision car méthode statistique peu pertinente pour déterminer imprecision (mauvaise indication de la puissance statistique). // Conclusion : absence d'effet détecté. Niveau de preuve : inadéquat.</b>	-1			-1							1	Pas d'effet détecté	Inadéqua t
Estomac – incidence	2	_Browne 2005 _Fiorenzuolo 2013 _Harrington 1978 & 1979 _Howe 1989 _Kanarek 1980, Conforti 1981 & 1983 _Kjaerheim 2005, Andersen 1993 _Levy 1976, Sigurson 1981 & 1983 _Meigs 1980 _Polissar 1982 _Sadler 1984	_Browne 2005 : <b>Tier 3</b> , 852 hommes, 1000 femmes, 14 cas en tout. Habitants de Woodstock. Zone alimentée en eau par réseau en fibrociment (Etat de New York, USA). Population de réf : population blanche de l'Etat de New York sans la ville de New York, minimum 6 mois dans un domicile alimenté par le réseau spécifique de Woodstock. Exposition depuis 1960. Suivi jusqu'en 1980-1998. <b>SIR hommes 1,06 (0,13 - 3,84) avec 2 cas. 0 cas chez les femmes.</b> _Fiorenzuolo 2013 : <b>Tier 3</b> , Effectif population non renseigné, <b>8 cas.</b> 11 communes alimentées en eau potable par canalisations en amiante. <b>Absence de données quantitatives</b> , carte représentant les incidences de cancers par région. _Harrington 1978 & 1979 : <b>Tier 3</b> , villes du Connecticut, utilisation partielle ou totale de canalisations amiante ciment (population concernée : 576 800 / 1.7.10 <sup>6</sup> habitants totaux). Calcul indice binaire (+/-) d'exposition selon longueur tuyaux, âge tuyaux, population, caractéristiques de l'eau. Cas observés/attendus selon indicateurs d'exposition, <b>méthode pas décrite</b> . Données cancers, échelle écologique, registres. <b>Tableau 4, SIR selon période de temps : 1,091, 1,098 et 1,065 (significatif) dans les zones à forte densité de population.</b> Certaines SIR sont <1 (variable selon période). <b>Absence d'IC.</b> Pas de tendance à l'augmentation au cours du temps. Conclusion : effet mais résultats divergents _Howe 1989 : <b>Tier 3</b> . Woodstock, NY, US, dosage amiante dans l'eau en 1985, exposition supposée depuis 70s. Cas cancers selon registre, 1973-1983, dans la ville de Woodstock. Calcul taux d'incidence standardisé, population de référence pour N attendus : population générale état de NY. Risque de biais pour confusion, attrition, caractérisation de l'expo. <b>SIR hommes 0,0 (0,0 - 1,7) - SIR femmes 0,0 (0,0-2,5).</b> _Kanarek 1980 + associés : <b>Tier 3</b> . Région de San Francisco, 722 (Kanarak) puis 410 (Conforti) zones incluses. Concentration en fibres mesurées, création de 4 catégories. Incidence cancer sur 1969-71 dans Kanarak, 1969-74 dans Conforti 1981-1983. Incidence selon enquête nationale cancer. Comparaison (corrélation, tendance) taux d'incidence standardisés (observés/attendus) selon catégorie de concentration. <b>Absence IC.</b> Kanarek : <b>SIR selon catégorie de contamination toute population : 0,891, 0,939, 1,108, 1,056. Association significative hommes et femmes</b> selon Tableau 12. Conforti 1981 : Incidence cancer estomac <b>associée significativement à concentration amiante chez hommes white, femmes également selon autre analyse (Tableau 9).</b> Conforti 1983 avec prise en compte densité de population : <b>incidence cancer estomac toujours associée significativement à concentration amiante chez hommes.</b> Conclusion : effet hommes, significatif, robuste en sensibilité ; femmes résultats discordants selon type d'analyse. _Kjaerheim 2005 + associé : <b>Tier 3</b> , Norvège, 690 gardiens de phares. Données individuelles mises en relation avec registre cancer. 1960-2002 dans Kjaerheim, 1960-91 dans Andersen. Exposition <i>via</i> eau de consommation	-1			-1							1	Effet détecté	Inadéqua t

Sites	Confiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de confiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve	
			<p>conservée dans citernes amiante. Comparaison cas observés-attendus, groupe de référence : population hommes zones rurales en Norvège. Kjaerheim : taux incidence standardisé =1,6 (1,0-2,3), 27 cas (Tableau 1). <b>SIR 1,7 (1,1-2,7) dans sous groupe exposition &gt;20 ans</b>. Andersen : 21 cas, <b>SIR 145 (90-222)</b> dans population totale. <b>SIR 241 (p&lt;0,05) dans le sous groupe avec exposition &gt; 20 ans (11 cas)</b>.</p> <p>Levy 1976 + associés : Tier 3. 100 000 à 400 000 habitants/ville. Comparaison données (taux d'incidence dans 3 publications, standardisation indirecte Sigurdson 1983) ville de Duluth vs. 2 autres zones, US. Données incidence cancer à Duluth collectées dans hôpitaux. Données incidence cancers autres zones issues de registres. Levy : 67 cas, <b>taux d'incidence hommes Duluth &gt; taux d'incidence hommes St Paul (significatif; Tableau 3)</b>. Sigurdson 1981 : 107 cas, SIR 1,10 hommes et 1,09 femmes, pas d'IC (Tableau 2). Sigurdson 1983 : 18 cas hommes, 13 cas femmes (Tableau 4), SMR (morbidité) hommes 0,8 et femmes 0,9 quand population de référence Duluth, mais <b>SMR hommes 1,7 (significatif) et SMR femmes 1,6 quand population référence Iowa</b>. Pas d'IC95%.</p> <p>Meigs 1980 : Tier 3. 169 villes du Connecticut, concernées ou non par l'amiante dans l'eau depuis 1955. Données incidence cancer issues d'un registre, 1955-64 et 1964-74. Cas observés-attendus selon niveaux d'exposition : canalisations amiante ciment (+), amiante source naturelle (-), aucun (0). Standardisation sur âge et sexe, prise en compte autres facteurs (densité de population, dureté de l'eau). <b>Aucun des indicateurs d'exposition n'est associé au cancer de l'estomac pour les hommes et les femmes</b>.</p> <p>Polissar 1982 : T3. zones alimentées par rivière Sultan (forte exposition amiante) vs. zones alimentées par autres rivières (faible exposition). Données incidence cancer issues de registres, 1974-1977. Analyse en sous-groupe dans zone Sultan selon ancienneté des installations et durée de résidence. Risque de biais : comparabilité, confusion, attrition, N=32 cas hommes, N=11 cas femmes. <b>OR hommes 1,15 non significatif. OR femmes 0,64 significatif. OR 0,96 et 0,36 respectivement dans zones avec faible migration</b>. Pas d'IC.</p> <p>Sadler 1984 : T3. 14 communautés en Utah US utilisant canalisations amiante-ciment vs. 27 communautés contrôle sans amiante-ciment (catégorie basée sur déclaration). Comparaison taux d'incidence standardisés, données registre cancer, 1969-1976. Risques de biais : comparabilité, facteur de confusion, attrition, caractérisation de l'expo. <b>SIR homme 144 non significatif (47 cas). SIR femmes 87 non significatif (14 cas). SIR 104 dans zones utilisant canalisations depuis &gt;30 ans. Pas d'IC</b>.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Toutes les études sont TIER 3 donc décode pour risque de biais. Décode pour imprécision car nombre de cas jugé faible. Pas de surcote. Niveau de confiance final 1.</p> <p>NB : Décision est prise de conclure à la présence d'un effet détecté sur cette ligne, avec un niveau de confiance final à 1, même si niveau de confiance supérieur sur ligne en dessous. Le groupe de travail ne conclut pas sur la ligne avec la confiance la plus élevée car la seule publication incluse (Polissar) n'est pas représentative du corpus estomac-incidence dans son ensemble</p>														
Estomac - incidence	3	Polissar 1983a, Polissar 1984, Polissar 1983b	<p>Polissar 1983 + associés: Tier 1, région Everett US eau de boisson issue rivière Sultan (amiante détectée). Population d'étude finale, 382 cas cancers selon registre 1977-1980 vs. 462 témoins selon liste recensement même région. Questionnaire administré par téléphone, complet sur consommation d'eau. Exposition basée sur histoire résidentielle (habitation, travail) et consommation déclarée. Polissar 1984 : 5 cas femmes, 8 cas hommes. Tableau 6, <b>association (coefficient) positive et significative entre amiante et cancer estomac chez hommes</b>. OR cancer estomac 0,79 ns chez les femmes et <b>significative chez les hommes 1,78 après prise en compte histoire résidentielle et professionnelle</b>. Conclusion : effet significatif hommes, mais analyses suprenantes avec effet conjoint ingestion et expo professionnelle.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Pas de décode ni surcote sur cette ligne. // Combinaison des 2 lignes estomac-incidence : effet détecté. Conclusion faite sur la ligne avec le niveau de confiance le plus bas car les publications de Polissar ne sont pas représentatives du corpus dans son ensemble (avec un design différent et un niveau de confiance trop élevé). // Conclusion pour estomac-incidence, niveau de preuve : inadéquat reflétant effet détecté et confiance 1.</p>											3			
Estomac mortalité	2	Fiorenzuolo 2013, Levy 1976, Sigurdson 1981 & 1983, Masson 1974, Polissar 1982, Toft 1981, Wigle 1977, Wigle 1986	<p>Fiorenzuolo 2013 : Tier 3. 11 communes de la zone de Senigallia (Italie) étudiées, mortalité en 2008 sans information sur N total. Pas d'excès de mortalité cancer estomac en 2008 à Senigallia vs. reste de l'Italie (<b>n=8 cas à Senigallia en 2008 avec SMR=0,90 (0,41-1,69)</b>).</p> <p>Levy 1976 + associés : Tier 3. N=100 578 sujets (Duluth, Minnesota). Lévy 1976 n'inclut que des données d'incidence. Lors du suivi (Sigurdson 1981) sur 1969-1971 : <b>RR de mortalité de 1,51 chez les hommes, 1,68 chez les femmes, significatif mais sans IC95% et sans N décès</b> (mais 53 cas incidents enregistrés sur 1969-1971). Dans Sigurdson 1983 : uniquement données d'incidence, incluant parfois des cas repérés par certificats de décès. Pas d'étude spécifique des décès.</p> <p>Masson 1974 : Tier 3. N=105 759 (Duluth). SMR fluctue entre les périodes : 1,14, 1,58 (p&lt;0,01), 1,30, 1,48 (p&lt;0,01) <b>chez les hommes et 0,92, 1,02, 1,40, 1,17 chez les femmes. Pas d'IC95%</b>. Elévation quand population de référence est régionale.</p> <p>Polissar 1982 : Tier 3. N=22 487 hommes et 22 785 femmes Sultan river vs. 221 844 et 236 363 autres sujets. <b>OR=0,73 (p&lt;0,05) chez les hommes (n=68 cas) et 0,64 (p&lt;0,05) chez les femmes (n=30 cas)</b>. Pas d'IC à</p>	-1					1					2	pas d'effet détecté (mais signal)	inadéquat avec signal	



Sites	Con fiance ini tiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			<p>95% présenté. Pas d'excès de décès par cancer de l'estomac détecté lorsque les auteurs comparent "Sultan high" vs. "Sultan low", tant pour l'âge du réseau de distribution que l'ancienneté de résidence dans le secteur (sans IC, Tableau 7).</p> <p><u>Toft 1981</u> : Tier 3. Régions de résidence Sherbrooke et Thetford mines (contaminées) vs. 52 villes non contaminées. Pas de calcul de SMR par rapport à la population de référence des 52 villes, mais <b>uniquement des taux de mortalité</b> pour 100 000 personnes par an ajusté sur l'âge en fonction des régions de résidence. <b>Taux significatif augmenté chez les hommes de Thetford</b> (Table 4). Pas d'excès chez les femmes, pas d'excès ni chez les hommes ni chez les femmes à Sherbrooke (tableau 4). Effectifs non présentés.</p> <p><u>Wigle 1977</u> : Tier 3. Environ 15 857 personnes dans le groupe "forte exposition", 15 603 pour le groupe "possible exposition", et 21 028 pour le groupe "faible exposition". Pour le cancer de l'estomac : <b>SMR=1,4 chez les hommes (p&lt;0,05, 24 cas) et 1,2 chez les femmes (non statistiquement significatif, 10 cas) dans le secteur forte exposition</b>, sans donner IC95%. <b>SMR=0,9 (non statistiquement significatif, 145 cas) chez hommes et 1,2 (non statistiquement significatif, 91 cas) chez femmes dans les zones "possible expositions"</b>.</p> <p><u>Wigle 1986</u> : Tier 3. N=4 966 698 sujets dans villes où eau filtrée, 2 185 475 sujets dans les villes sans système de filtration de l'eau. 71 villes du Canada. <b>Pas de lien signif rapporté entre la concentration en amiante et la mortalité par cancer de l'estomac</b> (absence de N cas) sur la période <b>1973-1979</b>, chez les sujets âgés de 35 à 69 ans (Tableau III, taux standardisés sur l'âge). <b>Pas de différence de taux de mortalité</b> par cancer de l'estomac entre Sherbrooke (eau contaminée) vs. 7 autres villes avec faible contamination de l'eau (Tableau V). <b>Pas d'asso entre amiante</b> et le risque de décès par cancer de l'estomac dans analyse de régression multiple de la qualité de l'eau (r= 0,05 et -0,13 chez les hommes et les femmes, respectivement, table 7). Uniquement coefficient de corrélation avec des petits p.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car T3. Pas décote pour imprécision car nombre cas de cancers généralement suffisants. // Surcote pour amplitude de l'effet car risque &gt;1,5 observé dans certaines publications : Masson 1974 (quand population de référence régionale), Sigurdson 1981, Polissar 1982 (quand analyse en sous-groupe). // Conclusion : pas d'effet détecté mais signaux (corpus complexe et limité et estimations ponctuelles uniquement). Niveau de preuve : inadéquat avec signal.</p>													
Foie – incidence	2	<p><u>Howe 1989</u> <u>Kanarek 1980</u>, <u>Conforti 1981 &amp; 1983</u> <u>Kjaerheim 2005</u>, <u>Andersen 1993</u> <u>Levy 1976</u>, <u>Sigurdson 1981 &amp; 1983</u> <u>Polissar 1982</u></p>	<p><u>Howe 1989</u> : Tier 3. Woodstock, NY, US, dosage amiante eau en 1985 (table 1), exposition supposée depuis 70 ans. Cas cancers selon registre, 1973-1983, dans la ville de Woodstock. Calcul SIRs, population référence pour attendus : population générale état de NY. Risque de biais : confusion, attrition, caractérisation de l'exposition. <b>SIR avec IC95%. Incidence cancer foie 0 [0,0-6,4] et 0 [0,0-9,5] pour hommes et femmes respectivement</b></p> <p><u>Kanarek 1980 + associés</u> : Tier 3. Région de San Francisco, 722 (Kanarek) puis 410 (Conforti) zones incluses. Concentration en fibres mesurées, création de 4 catégories de concentration. Incidence cancer sur 1969-71 dans Kanarak, 1969-74 dans Conforti 1981-1983. Incidence selon enquête nationale cancer. Comparaison (corrélation, tendance) taux d'incidence standardisés selon catégorie de concentration. Kanarek : <b>SIR</b> selon catégorie de contamination toute population. <b>Hommes (white) : 0,968 / 0,941 / 0,676 / 1,337. Femmes (white) : 0,632 / 0,994 / 1,369 / 1,085. Non significatif</b> (tableau 4) mais absence IC. Dans les 2 Conforti, prise en compte densité de population : <b>non significatif</b> pour foie.</p> <p><u>Kjaerheim 2005 + associés</u> : Tier 3, Norvège, cohorte 690 gardiens de phares. Données individuelles mises en relation avec registre cancer. 1960-2002 dans Kjaerheim, 1960-91 dans Andersen. Exposition via eau de consommation conservée dans citernes amiante. Comparaison cas observés-attendus, groupe de référence pour attendu : population hommes zones rurales Norvège. Risques de biais : confusion, caractérisation de l'exposition. <b>SIR</b> dans Kjaerheim : <b>2,2 [0,3-7,8], n=2 cas</b> (même nombre cas dans Andersen...).</p> <p><u>Levy 1976 + associés</u> : Tier 3. N=100 578 sujets (Duluth, Minnesota). Lévy 1976 n'inclut que des donnée d'incidence. Hommes pour 100 000 habitants, ajusté sur population Minnesota : <b>Duluth 2,58 / Minneapolis 3,20 / St Paul 2,52</b>. Femmes : <b>Duluth 0,51 / Minneapolis 0,99 / St Paul 2,20</b> (non statistiquement significatif). <b>N=8 cas</b> de cancer du foie à Duluth 1969-72. Lors du suivi (Sigurdson 1981) sur 1969-1971, incidence 1969-71 hommes : <b>3,11 / 3,17 / 2,51</b>. Incidence homme sur 1972-74 : <b>2,23</b>. Incidence femmes 1969-71 : <b>1,51 / 0,98 / 2,21</b> (non statistiquement significatif). Incidence femmes sur 1972-74 : <b>1,70</b> (non statistiquement significatif). <b>n=15 cas</b> de 1969 à 1974. Dans Sigurdson 1983, incidence sur 1974-76 pour hommes 0,6 et pour femmes 0,0.</p> <p><u>Polissar 1982</u> : Tier 3. N=22 487 hommes inclus dans étude de mortalité, alimentés par Sultan river vs. 221 844 autres hommes. 22 785 femmes Sultan river vs. 236 363 autres femmes. <b>OR = 0,82 (non statistiquement significatif)</b> chez les <b>hommes (5 cas)</b>. <b>OR = 1,03</b> (non statistiquement significatif) chez les <b>femmes (3 cas)</b>. Pas d'IC présentés.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car Tier 3. Décote pour imprécision car faible nombre de cas dans majorité des études. // Surcote pour cohérence proposée mais non appliquée car résultats tous proches du nul (cohérence dans la médiocrité). // Conclusion : Pas d'effet. Niveau de confiance final : 1. Niveau de preuve : inadéquat.</p>	-1			-1							1	pas d'effet détecté	inadéquat



Sites	Con fiance ini tiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
Foie – mortalité	2	Levy 1976, Sigurdson 1981 & 1983 _Millette 1983 _Polissar 1982	<p>_Levy 1976 + associés : Tier 3. N=100 578 sujets (Duluth, Minnesota). Lévy 1976 n'inclut que des données d'incidence. Sigurdson 1981, mortalité pour 100 000 habitants, hommes : <b>Duluth 1,9 / Minneapolis 2,1. Femmes : 1,0 / 0,8.</b> Pas d'IC ou de test statistique.</p> <p>_Millette 1983 : Tier 3; Floride, USA. N population=46 123 zone fortement exposée, 86 897 zone faiblement exposée, 51 378 zone non exposée. Nombre de cas = 15 dans la zone fortement exposée, 17 dans la zone faiblement exposée, 16 dans la zone non exposée. SMR moyen ajusté (dans le même ordre) = <b>0.925 / 1.04 / 0.727 (non statistiquement significatif, pas d'IC).</b> SMR moyen non ajusté = <b>2.132 / 1.987 / 1.329 (non statistiquement significatif, pas d'IC).</b></p> <p>_Polissar 1982 : Tier 3. N=22 487 hommes inclus dans étude de mortalité, alimentés par Sultan river vs. 221 844 autres hommes. 22 785 femmes Sultan river vs. 236 363 autres femmes. <b>OR chez les hommes : 0,65 (non statistiquement significatif). OR chez les femmes : 0,75 (non statistiquement significatif).</b></p> <p>&gt;&gt;&gt; Une décote pour risque de biais car toutes T3 (divers problèmes dont non contrôle de la confusion potentielle et autres expositions ainsi que mortalité). Une décote pour imprécision vu le faible nombre de cas de cancer du foie. Pas de surcote. // Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de confiance final : 1. Niveau de preuve : inadéquat.</p>	-1			-1							1	pas d'effet détecté	inadéqua t
foie + voies biliaires – mortalité	2	_Masson 1974	<p>_Masson 1974 : Tier 3. N=105 759 (Duluth). Pour le rectum SMR fluctue entre les périodes : <b>0,65 / 1,12 / 1,45 / 1,14 chez les hommes et 0,84 / 1,62 / 0,74 / 0,68</b> chez les femmes. Pas d'IC95%.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car publication T3. La décote pour imprécision ne s'applique pas car nombre cas suffisant cause regroupement des deux sites. Pas de surcote. // Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de confiance final : 1. Niveau de preuve : inadéquat.</p>	-1										1	Pas d'effet détecté	inadéqua t
intestin grêle – incidence	2	_Kanarek 1980, Conforti 1981 & 1983 _Kjaerheim 2005, Andersen 1993 _Levy 1976, Sigurdson 1981 & 1983 _Polissar 1982 _Sadler 1984	<p>_ Kanarek 1980 + associés : région de San Francisco, 722 (Kanarak) puis 410 (Conforti) zones incluses, N population concernée &gt;3M. Concentration en fibres mesurées, création de 4 catégories. Incidence cancer sur 1969-71 dans Kanarak, 1969-74 dans Conforti 1981 et 1983. Incidence selon enquête nationale cancer. Comparaison (corrélation, tendance) taux d'incidence standardisés selon catégorie de concentration. <b>Absence IC, pas de nombre de cas.</b> Biais : facteur de confusion et attrition. <b>Kanarak : non significatif. Conforti 1981-83 : non significatif.</b></p> <p>_ Polissar 1982 : zones alimentées par rivière Sultan (forte exposition amiante) vs. zones alimentées par autres rivières (faible exposition). <b>SIR 1,31 non significatif chez hommes (2 cas), 1,55 chez femmes non significatif (2 cas).</b> Pas d'IC, résultat similaire avec <i>proportional incidence rate</i>.</p> <p>_ Kjaerheim 2005 + associé : Norvège, 690 gardiens de phares. Données individuelles mises en relation avec registre cancer. 1960-2002 dans Kjaerheim, 1960-91 dans Andersen. Exposition via eau de consommation conservée dans citernes amiante. Comparaison cas observés-attendus, groupe de référence : population hommes zones rurales en Norvège. Risque de biais : confusion, caractérisation de l'exposition. Andersen : n=1 cas, <b>SIR non significatif</b> quelque soit la durée en combinant grêle+côlon. Kjaerheim : n=2 cas, <b>SIR=10,9 (0,3-60,6)</b> chez exposés.</p> <p>_ Levy 1976 + associés : T3, 100 000 à 4 000 000 habitants/ville. Comparaison données (taux d'incidence dans 3 publications, standardisation indirecte Sigurdson 1983) ville de Duluth vs. 2 autres zones, US. Données incidence cancer à Duluth collectées dans hôpitaux. Données incidence cancers autres zones issues de registres. Levy : n=7 cas, <b>résultat non présenté car non significatif.</b> Sigurdson 1981 : n=13 cas, <b>1,59 non significatif chez hommes</b> et 0,77 non significatif chez femmes (Tableau 5). Sigurdson 83 : <b>site "cecum", résultat non significatif, n=?.</b></p> <p>_ Sadler 1984 : 14 communautés en Utah US utilisant canalisations amiante-ciment vs. 27 communautés contrôle sans amiante-ciment (catégorie basée sur déclaration). Comparaison taux d'incidence standardisés, données registre cancer, 1969-1976. Risques de biais : comparabilité, facteur de confusion, attrition, caractérisation de l'exposition. <b>SIR hommes 77 non significatif (3 cas). SIR femmes 169 non significatif (4 cas).</b> Pas d'IC.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car publications tier 3. Décote pour imprécision car peu de cas répertoriés. Pas de surcote. // Conclusion : pas d'effet détecté (seul Polissar 1982 observait un effet, non robuste en analyse de sensibilité). Niveau de confiance final : 1. Niveau de preuve : inadéquat.</p>	-1			-1							1	Pas d'effet détecté	inadéqua t
intestin grêle – mortalité	2	_Levy 1976, Sigurdson 1981 & 1983 _Polissar 1982	<p>_Levy 1976 + associés : _Polissar 1982: &gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car publications toutes en T3. Décote pour imprécision car nombre de cas attendus faible. // Surcote pour amplitude car fort malgré nombre de cas limité. En effet, dans Polissar, asso positive bien que non significatif chez les hommes et les femmes. Risque relatif rapporté par Sigurdson autour de 2 pour hommes et femmes, sans information sur significativité statistique. Donc les estimateurs, bien que ponctuels et sans information statistique, sont cohérents et forts. // Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de confiance final : 1. Niveau de preuve : inadéquat.</p>	-1			-1		1					1	Pas d'effet détecté	inadéqua t

Sites	Confiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de confiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
Oesophage – incidence	2	<p>Browne 2005 Kanarek 1980, Conforti 1981 &amp; 1983 Kjaerheim 2005, Andersen 1993 Levy 1976, Sigurdson 1981 &amp; 1983 Polissar 1982</p>	<p>Browne 2005 : Tier 3. 852 hommes, 1 000 femmes, habitants de Woodstock, alimentés en eau par réseau en fibrociment (Etat de NY, USA). Population de référence : population blanche de l'Etat de NY sans la ville de New York. Minimum 6 mois dans un domicile alimenté par le réseau spécifique de Woodstock. Durée exposition depuis 1960 - suivi jusqu'en 1980-1998. SIR hommes : 2,91 (0,60 - 8,51), 3 cas. Femmes : 0 cas.</p> <p>Kanarek 1980 + associés : Tier 3. Région de San Francisco, 722 (Kanarak) puis 410 (Conforti) zones incluses. Concentration en fibres mesurées dans les zones, création de 4 catégories. Incidence cancer sur 1969-71 dans Kanarak, 1969-74 dans Conforti 1981 et 1983. Incidence selon enquête nationale cancer. Comparaison (corrélation, tendance) taux d'incidence standardisés selon catég de concentration. <b>Absence IC</b>. Biais : facteur de confusion, attrition, "white". Kanarek : <b>significatif femmes blanches et ensemble de la population. Incidence hommes 1,249 pour très forte exposition. Incidence femmes 1,015 et 1,434 pour forte et très forte exposition, p&lt;0,01</b> pour femmes blanches. Ratio observé/attendu en fonction niveau d'éducation et niveau de revenu : non significatif pour hommes, significatif pour femmes forte exposition et basse éducation 1,835 / forte exposition et moy éducation 1,148 / exposition moyenne et moyenne éducation 1,085 / forte exposition et haute éducation 1,024 / forte exposition et bas revenu 2,178. Conforti 1981 : significatif hommes et femmes mais mauvais sensibilité (0,70). Conforti 1983 : significatif mais association dans le mauvais sens.</p> <p>Polissar 1982 : T3. Zones alimentées par rivière Sultan (forte exposition amiante) vs. zones alimentées par autres rivières (faible exposition). <b>Hommes : 0,62 non statistiquement significatif, 7 cas. Femmes : 1,56 non statistiquement significatif, 6 cas. Pas d'IC.</b></p> <p>Kjaerheim 2005 + associé : Tier 3, Norvège, cohorte 690 gardiens de phares. Données individuelles mises en relation avec registre cancer. 1960-2002 dans Kjaerheim, 1960-91 dans Andersen. Exposition via eau de consommation conservée dans citernes amiante. Comparaison cas observés-attendus, groupe de référence pour attendu : population hommes zones rurales Norvège. Risques de biais : confusion et caractérisation de l'expo. <b>Kjaerheim : taux incidence standardisé = 1,0 (0,1-3,8) non significatif, n=2 cas observés (Tableau 1). Pas de cas observés dans Andersen.</b></p> <p>Levy 1976 + associés : T3, 100 000 à 4 000 000 habitants/ville comparaison données (taux d'incidence dans 3 publications, standardisation indirecte Sigurdson 1983) ville de Duluth vs. 2 autres zones, US. Données incidence cancer à Duluth collectées dans hôpitaux. Données incidence cancers autres zones issues de registres. Temps court dans Levy, moins problématique dans Sigurdson 1983. Levy : non significatif. Taux pour 100 000 habitants, <b>hommes : Duluth 5,32 / Mineapolis 7,02 / St Paul 5,89 (non significatif). Femmes : 1,61 / 2,26 / 1,97 (non significatif)</b>. Sigurdson 1981 : incidence pour 100 000 hab chez les <b>hommes : 5,53 / 7,01 / 5,89 / (7,27 sur la période 1972-74)</b>. Incidence chez les <b>femmes : 1,61 / 2,25 / 1,96 (3,64 sur 1972-74). Non significatif. RR hommes 0,79 et RR femmes 0,70 quand comparaison Duluth et Minneapolis. N=31 cas observés (incidence) sur 1969-74. Oesophage pas étudié dans Sigurdson 1983.</b></p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car toutes les publications sont T3. Décote pour imprécision car le nombre de cas est jugé limité. // Pas de surcote. Surcote pour amplitude discutée car Browne montre une estimation forte - mais uniquement chez les hommes et non significatif - donc ne s'applique pas. // Niveau de confiance final : 1. Pas d'effet détecté mais signal. Niveau de preuve : inadéquat avec signal.</p>	-1			-1							1	Pas d'effet détecté mais signal	Inadéquat avec signal
Oesophage – mortalité	2	<p>Levy 1976, Sigurdson 1981 &amp; 1983 Masson 1974 Polissar 1982 Toft 1981 Wigle 1977 Wigle 1986</p>	<p>Levy 1976 + associés : Tier 3. N=100 578 sujets (Duluth, Minnesota). Lévy 1976 et Sigurdson 1983 : uniquement données d'incidence, pas d'étude mortalité. Lors du suivi (Sigurdson 1981) sur 1969-1971 : <b>RR de mortalité de 0,69 chez les hommes et 0,73 chez les femmes, sans IC et sans N (mais 12 cas incidence enregistrés).</b></p> <p>Masson 1974 : Tier 3. N=105 759 (Duluth). SMR (population de référence nationale) pour les périodes 1950-1954, 1955-1959, 1960-1964, 1965-1969 : <b>1,42 / 2,26 (p&lt;0,01) / 2,20 (p&lt;0,01) / 1,30 chez les hommes</b>, respectivement. Et 1,80 / 0,07 (p&lt;0,01) / 0,10 (p&lt;0,01) / 0,16 chez les femmes, respectivement. Pas d'IC. Quand la population de référence est régionale : <b>1,04 / 1,79 / 1,58 / 1,05 chez les hommes et 1,79 / 0,06 (significatif) / 0,06 (significatif) / 0,14 chez les femmes</b>. N décès pour les hommes : 16 / 23 / 25 / 14. N décès pour les femmes : 6 / 2 / 3 / 6.</p> <p>Polissar 1982 : Tier 3. N=22 487 hommes et 22 785 femmes Sultan river vs. 221 844 et 236 363 autres sujets. <b>OR MH=0,71 chez les hommes (23 cas) et 0,61 chez les femmes (6 cas) sur 1955-1975</b>. Pas d'IC présenté mais résultat non significatif (Tableau 7). Pas d'excès de décès par cancer oesophage détecté non plus lorsque les auteurs comparent "Sultan high" vs. "Sultan low".</p> <p>Toft 1981 : Tier 3. Régions de résidence Sherbrooke et Thetford mines (contaminées) vs. 52 villes non contaminées. Pas de calcul de SMR par rapport à la population de référence des 52 villes, mais uniquement des taux de mortalité pour 100 000 personnes par an ajusté sur l'âge en fonction des régions de résidence. Taux standardisés hommes : <b>4,6 Sherbrooke / 7,9 Thetford / 5,5 autres villes</b>. Taux standardisés femmes (?) : 0 / 1,5 / 1,6. Pas d'excès significatif (tableau 4). Effectifs non présentés.</p> <p>Wigle 1977 : Tier 3. Environ 15 857 personnes dans le groupe "forte exposition", 15 603 pour le groupe "possible exposition", et 21 028 pour le groupe "faible exposition". SMR non présenté chez les hommes (3 cas)</p>	-1										1	Pas d'effet détecté mais signal	Inadéquat avec signal

Sites	Confiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprecision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de confiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			ni chez les femmes (1 cas) dans le secteur forte exposition car effectif attendu trop faible (<5). <b>SMR=0,8 (non significatif, 26 cas) chez hommes et 0,3 (p&lt;0,05, 3 cas) chez femmes dans zones "exposition probablement faible"</b> . _Wigle 1986 : Tier 3. N=4 966 698 sujets dans villes où eau filtrée, 2 185 475 sujets dans les villes sans système de filtration de l'eau. 71 villes du Canada. <b>Aucune corrélation significative rapportée entre taux de mortalité cancer oesophage et les différentes mesures d'exposition (tableau II)</b> . Pas de différence taux de mortalité cancer oesophage entre Sherbrooke (eau contaminée) vs. 7 autres villes avec faible contamination de l'eau (Tableau V) : <b>6,3 et 7,2 pour les hommes et 1,4 et 1,9 pour les femmes</b> , respectivement. <b>Pas d'association du paramètre amiante</b> avec risque de décès cancer oesophage dans analyse de régression multiple de la qualité de l'eau (-0,03 et -0,15 chez hommes et femmes, respectivement, Tableau VII). Uniquement coefficient de corrélation avec des petits p. >>> Décote pour risque de biais car toutes en T3. Pas d'autre décote (imprécision discutée mais en fait déjà pris en compte dans risque biais en quelque sorte). // <b>Aucune surcote. // Conclusion : pas d'effet détecté mais signal. Niveau de confiance final : 1. Niveau de preuve : inadéquat avec signal.</b>													
Ovaires – incidence	2	_Howe 1989 _Kanarek 1980, Conforti 1981 & 1983 _Polissar 1982	_Howe 1989 : Tier 3. Population Woodstock comparée à population générale. Contamination par tuyaux en fibre amiante. N=1 444 femmes dans la zone. <b>10 cas pour ovaires+utérus+col. Taux d'incidence standardisé (SIR) = 1,0 [0,2-2,9]</b> . _Kanarek 1980 + associés : Tier 3. Population ~3 millions, San Francisco comparé à population générale. <b>SIR = 0,973 ; 0,991 ; 0,999 ; 1,062 dans les 4 groupes d'exposition croissante</b> en nombre de f/L d'eau, <b>non significatif</b> mais sans indication des IC. Pas de mention de tendance significative dans l'étude de la relation dose-réponse (tableaux 4 et 10). Etude d'incidence sur 1969-1971. Conforti 1981 assure suivi 3 ans de plus (1969-1974). Conforti 1983 prend en compte la densité de population. _Polissar 1982: Tier 3. Zone alimentée par Sultan river vs. autres zones. N=78 637 femmes dans la région Sultan, <b>43 cas incidents. SIR= 1,11 sans IC95%</b> . OR mantel haenzel = <b>1,41 non significatif</b> , sans IC95% (Table 8), dans sous groupe avec faible taux de migration (modèle complexe à rediscuter, cf. p319). Incidence sur suivi 1974-1977. >>> Décote pour risque de biais car tier 3. Pas de surcote. // <b>Conclusion : pas d'effet détecté (sauf si on ne retient que l'OR de Polissar 1982 - que les auteurs ne soulignent pas...)</b> . Niveau de preuve : inadéquat.	-1										1	Pas d'effet détecté	inadéquat
Ovaires – mortalité	2	_Polissar 1982 _Wigle 1977	_Polissar 1982 : T3, zone alimentée Sulvan river vs. autres zones. Effectif population totale > 1.10 <sup>6</sup> . <b>N=64 cas décès ovaires</b> dans zone Sultan. <b>Population based mortality = 0,74 (significatif). Proportional mortality = 0,93 (non significatif)</b> . Absence IC95%. _Wigle 1977 : T3, 22 municipalités classées selon niveau d'exposition en 3 classes. Effectif population 15 603-21 000 selon les zones. Référence pour calcul SMR : population nationale Québec. Groupe 1 (forte exposition connue) SMR = 1. Groupe 2 (exposition forte probable) SMR = 0,9. Groupe 3 (exposition faible) = 1. Absence des IC95%. <b>Nombre cas ovaires = 9, 22, 75, respectivement (n=106 cas totaux). Contamination naturelle.</b> >>> Décote risque de biais car publications T3. Pas de surcote // <b>Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de preuve : inadéquat.</b>	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	Pas d'effet détecté	Inadéquat
Pancréas – incidence	2	_Browne 2005 _Howe 1989 _Kanarek 1980, Conforti 1981 & 1983 _Kjaerheim 2005, Andersen 1993 _Levy 1976, _Sigurson 1981 & 1983 _Meigs 1980 _Polissar 1982 _Sadler 1984	_Browne 2005 : Tier 3, 852 hommes, 1 000 femmes. Habitants de Woodstock, alimentés en eau par réseau en fibrociment (Etat de New York, USA). Population de référence : population blanche de l'Etat de New York sans la ville de New York. Exposition depuis 1960, suivi jusqu'en 1980-98. <b>SIR hommes = 3,08 (1,13 - 6,70)</b> , 6 cas. SIR femmes : <b>1,39 (0,29-4,06)</b> , 3 cas. SIR hommes+femmes : <b>2,19 (1,00-4,16)</b> , 9 cas. _Howe 1989 : Woodstock, NY, US, dosage amiante dans l'eau en 1985, exposition supposée depuis 70s. Cas cancers selon registre, 1973-1983, dans la ville de Woodstock. Calcul taux d'incidence standardisé, population référence pour N attendus : population générale état de NY. Risque de biais pour confusion, attrition, caractérisation de l'expo. <b>SIR hommes 1,4 (0,3 -4,1). SIR femmes 2,0 (0,5-5,0). 18 cas.</b> _Kanarek 1980 + associés : région de San Francisco. 722 (Kanarak) puis 410 (Conforti) zones incluses. Concentrations en fibres mesurées dans les zones, création de 4 catégories. Incidence cancer sur 1969-71 dans Kanarak, 1969-74 dans Conforti 1981 et 1983. Incidence selon enquête nationale cancer. Comparaison (corrélations, tendances) taux d'incidence standardisés (observés/attendus) dans les zones census selon catégorie de concentration. <b>Absence IC</b> , focus sur petit p. Biais pour facteur de confusion et attrition ("white"). Kanarek : <b>SIR hommes : 0,954 à 1,106 en fonction niveaux fibres</b> dans l'eau. <b>SIR femmes : 0,015 à 1,144 en fonction niveaux fibres</b> dans l'eau. <b>Tendance non significative</b> pour les deux sexes, mais <b>corrélation positive et significative chez femmes</b> . Conforti 1981 : <b>pas de tendance significative</b> non plus, mais <b>corrélation positive significative entre fibres et taux de cancer hommes et femmes</b> . Conforti 1983 avec prise en compte densité de population : <b>pancréas significativement associé à fibres</b> , pas de valeur. _Kjaerheim 2005 + associé : Norvège, cohorte gardiens de phares. Données individuelles mises en relation avec registre cancer. 1960-2002 dans Kjaerheim, 1960-91 dans Andersen. Exposition via eau de consommation conservée dans citernes amiante. Comparaison cas observés-attendus, groupe de référence pour calcul attendu	-1										1		

Sites	Confiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprecision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de confiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve	
			<p>: population hommes zones rurales en Norvège. Risques de biais : confusion et caractérisation de l'exposition. Kjaerheim : taux incidence standardisé <b>0,9 (0,3-2,0), 6 cas</b> (Table 1). Andersen : <b>78 [21-198], 4 cas</b>.  <u>Levy 1976</u> + associés : T3, 100 000 à 4 000 000 habitants/ville comparaison données (taux d'incidence dans 3 publications, standardisation indirecte Sigurdson 1983) ville de Duluth vs. 2 autres zones, US. N=100 578 sujets (Duluth, Minnesota). Données incidence cancer à Duluth collectées dans hopitaux. Données incidence cancers autres zones issues de registres. Temps court dans Levy, moins problématique dans Sigurdson. Levy : taux d'incidence <b>hommes : Duluth 15,20 / Mineapolis 14,23 / St Paul 12,55</b>. Taux d'incidence <b>femmes : 13,77 / 8,08 / 9,77. Duluth &gt; St Paul quand hommes et femmes groupés. 57 cas</b> pancréas à Duluth 1969-72. Sigurdson 1981 : 93 cas de 1969 à 1974. Taux d'incidence chez <b>hommes : 16,92 Duluth 1969-71 et 11,49 Duluth sur 1972-74, supérieur à rés St Paul et Mineapolis mais non significatif</b>. Taux d'incidence chez <b>femmes : 13,8 Duluth 1969-71 et 8,22 Duluth sur 1972-74, significativement supérieur à rés St Paul et Mineapolis. Différence également significative quand hommes et femmes groupés</b>. Sigurdson 1983 : taux d'incidence similaires à Sigurdson 1981 (même période), SMR sur 1979-80 Duluth &lt;1 quand population référence Iowa pour hommes (11 cas) ou femmes (6 cas), <b>non significatif</b>.  <u>Polissar 1982</u> : Tier 3. Zone alimentée par Sultan river (forte exposition) vs. autres zones (faible exposition). N=22 487 hommes et 22 785 femmes dans zone Sultan river vs. 221 844 autres zones. <b>SIR hommes : 1,00 (non significatif, 27 cas). SIR femmes : 1,33 (non significatif, 30 cas)</b>. Pas d'IC.  <u>Meigs 1980</u> : Tier 3. 169 Villes du Connecticut, concernées ou non par l'amiante dans l'eau depuis 1955. Données incidence cancer issues d'un registre, 1955-64 et 1964-74. Cas observés-attendus selon niveaux d'exposition : canalisations amiante ciment (+), amiante source naturelle (-), aucun (0). Standardisation âge et sexe, prise en compte autres facteurs (densité de population, dureté de l'eau). Biais pour confusion et attrition. <b>Absence données quantitatives (pas de chiffres, pas d'IC). Association significative chez hommes. Pas d'association chez femmes</b>.  <u>Sadler 1984</u> : tier 3. 14 communautés en Utah US utilisant canalisations amiante-ciment vs. 27 communautés contrôle sans amiante-ciment. Comparaison taux d'incidence standardisés, données registre cancer, 1969-1976. <b>SIR sans IC. Sur 1967-76, hommes : 108 (non significatif, 29 cas) et femmes : 71 (non significatif, 16 cas). SIR=53 quand canalisation amiante ciment pendant + de 30 ans</b>.            &gt;&gt;&gt; Décote risque de biais car toutes les publications sont T3. // Pas de surcote. // Conclusion sur ligne en dessous.</p>														
Pancréas - incidence	3	Polissar 1983a, Polissar 1984, Polissar 1983b	<p><u>Polissar 1983</u> + associés : Tier 1, région Everett US eau de boisson issue rivière Sultan (amiante détectée). 445 cas cancers selon registre entre 1977 et 1980 dans la région. 549 contrôles sur liste recensement même région. Questionnaire administré par téléphone, complet sur consommation d'eau. Exposition basée sur histoire personnelle (habitation, travail) et consommation déclarée. <b>23 cancers pancréas au total (témoins+cas). RR hommes : 0,42 [0,15- ]. RR femmes : 1,55 [0,96- ]. Non significatif les deux</b>.            &gt;&gt;&gt; Pas de decote, pas de surcote // Niveau de confiance final : 3. // Conclusion : pas d'effet détecté mais signaux observés. Niveau de preuve : inadéquat avec signal.</p>											3	Pas d'effet détecté (mais signal)	Inadéquat avec signal	
Pancréas - mortalité	2	Levy 1976, Sigurdson 1981, Sigurdson 1983, Masson 1974, Millette 1983, Polissar 1982, Toft 1981, Wigle 1977, Wigle 1986	<p><u>Levy 1976</u> + associés : Tier 3. N= ~100 000 (Duluth). Levy : pas de détails sur cancer du pancréas. Dans Sigurdson 1983 : données d'incidence uniquement (certains cas repérés par des certificats de décès). Sigurdson 1981 : suivi sur 1969-1971 : <b>RR de mortalité de 1,14 chez les hommes et 1,51 chez les femmes, sans IC95% et sans N cas (Table 5)</b>. On sait qu'il y a 57 cas incidents enregistrés sur 1969-1971. Auteurs mentionnent <b>effet significatif chez les femmes</b>.  <u>Masson 1974</u> : Tier 3. N =105 759 (Duluth). <b>SMR fluctue entre 1,28 et 1,43 selon périodes</b> (tranches de 5 ans) chez les <b>hommes</b>. SMR entre <b>0,96 et 1,90 chez les femmes (significatif pour la période 1955-1959, mais pas d'IC)</b>. <b>SMR =2,12 significatif</b> quand population régionale utilisée comme référence pour la période 1955-1959 chez les <b>femmes</b>.  <u>Millette 1983</u> : Tier 3; Floride, USA. N population= 46 123 fortement exposés, 86897 faiblement exposés, 51 378 non exposés. <b>SMR=0,848</b> (sans IC95%) pour le groupe considéré <b>fortement</b> exposé (<b>58 cas</b>), <b>1,013</b> pour le groupe <b>faiblement</b> exposé (<b>61 cas</b>) et <b>0,822</b> pour le groupe <b>non exposé (66 cas)</b>.  <u>Polissar 1982</u> : Tier 3. N=22 487 hommes et 22 785 femmes dans zone Sultan river vs. 221 844 autres zones. <b>OR=0,64 (p&lt;0,01) chez les hommes et 0,79 chez les femmes (non statistiquement significatif)</b>, sans IC95% présenté. <b>N=39 cas hommes et femmes groupés</b>. Pas d'excès de décès par cancer du pancréas détecté non plus lorsque les auteurs comparent "Sultan high" vs. "Sultan low" tant pour l'âge du réseau de distribution que l'ancienneté de résidence dans le secteur (Tableau 7).  <u>Toft 1981</u> : Tier 3. Taux de mortalité pour 100 000 personnes par an ajusté sur l'âge en fonction des régions de résidence : Sherbrooke et Thetford mines (contaminées) vs. 52 villes non contaminées. <b>Pas de SMR calculés. A priori aucun excès significatif compte tenu des valeurs observées (Tableau 4). Effectifs non présentés</b>.  <u>Wigle 1977</u>. Tier 3. Environ 15 857 personnes dans le groupe "forte exposition", 15 603 pour le groupe "possible exposition", et 21 028 pour le groupe "faible exposition". <b>SMR 1 chez les hommes et 1,7 (excès</b></p>	-1			-1							1	Pas d'effet détecté (mais signal)	Inadéquat avec signal	

Sites	Con fiance ini tiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			<p><b>significatif, sans IC95%, 9 cas) chez les femmes. SMR 1,2 et 0,9 chez les hommes et les femmes dans les zones alimentées par de l'eau considérée peu contaminée.</b></p> <p>_Wigle 1986, Tier 3. 71 villes du Canada. 4 966 698 sujets dans villes où eau filtrée et 2 185 475 sujets dans les villes sans système de filtration de l'eau. <b>Pas de lien significatif rapporté entre la concentration en amiante et la mortalité par cancer du pancréas</b> (absence N cas) sur la période 1973-1979, chez les sujets âgés de 35 à 69 ans (<math>r = 0,11</math> et <math>-0,24</math> chez les hommes et les femmes, respectivement). <b>Pas de différence de taux de mortalité par cancer du pancréas</b> entre Sherbrooke (considéré avec eau contaminée) vs. 7 autres villes avec faible contamination de l'eau. <b>Pas d'association du paramètre amiante avec le risque de décès</b> par cancer du pancréas dans l'analyse de régression multiple de la qualité de l'eau vs. mortalité (Table 7). <b>Pas d'IC, uniquement petit p</b> des coefficients de corrélation.</p> <p>&gt;&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car Tier 3. Décote pour imprécision car infos très limitées dans les études. // Conclusion : pas d'effet détecté mais signal. Niveau de preuve : inadéquat avec signal.</p>													
Péritoine – incidence	2	<p>_Kanarek 1980, Conforti 1981 &amp; 1983 _Levy 1976, Sigurdson 1981 &amp; 1983 _Sadler 1984</p>	<p>_Levy 1976 + associés : Tier 3. N=100 578 sujets (Duluth, Minnesota). Incidence 1969-71 pour 100 000 habitants, ajusté sur population Minnesota et Saint Paul (non exposés). <b>Taux d'incidence hommes : Duluth 1,74 / Minneapolis 1,14 / St Paul 1,45.</b> Taux d'incidence femmes : <b>0,52 / 1,26 / 2,35 (non statistiquement significatif).</b> <b>5 cas cancer péritoine + rétropéritoine + abdomen</b> au total à Duluth sur 1969-72. Suivi Sigurdson 1981, <b>9 cas</b> au total. Taux d'incidence sur 1969-71 chez les hommes : <b>1,7 Duluth / 1,1 Minneapolis (RR=1,55).</b> Chez les femmes : <b>0,5 / 1,3 (RR=0,38).</b> Taux d'incidence hommes pour 1972-74 : <b>2,26.</b> Chez les femmes sur 1972-74 : <b>0,51.</b> Dans Sigurdson 1983, suivi sur 1974-76 : <b>0 cas chez les hommes et 2 cas chez les femmes : 1,1 (p&lt;0,05).</b></p> <p>_Sadler 1984 : tier 3. 14 communautés en Utah US utilisant canalisations amiante-ciment vs. 27 communautés contrôle sans amiante-ciment. SIR sans IC. Période 1967-76. <b>Hommes : SIR 113 (2 cas) non statistiquement significatif. Femmes : SIR 131 (2 cas) non statistiquement significatif. SIR=222 quand canalisation amiante ciment pendant + de 30 ans.</b> Pas d'IC.</p> <p>_Kanarek 1980 + associés : chez les hommes, SIR allant de <b>0,954 à 1,106 selon niveau de contamination (f/L).</b> Chez les femmes, SIR allant de <b>0,361 à 1,785 selon niveau de contamination</b> en f/L. Tendances <b>positives significatives</b> pour les deux sexes. Dans les deux publications de Conforti, rétropéritoine considéré, et non pas péritoine.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote risque de biais car T3. Décote invalidité externe car une publication considère une combinaison de sites (péritoine, rétro péritoine et abdomen). Décote pour imprécision car nombre de cas très faible (tumeur rare). // Pas de surcote // Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de confiance final : 1. Niveau de preuve : inadéquat.</p>	-1		-1	-1							1	Pas d'effet détecté	inadéquat
Péritoine – mortalité	2	<p>_Levy 1976, Sigurdson 1981 &amp; 1983</p>	<p>_Levy 1976 + associés : Tier 3. Population environ 100 000 (Duluth). Pas de données de mortalité dans Levy 1976 ni Sigurdson 1983. Sigurdson 1981 : suivi 1969-1971, mention d'un <b>RR mortalité de 2,3 chez les hommes et 1,67 chez les femmes, sans IC95%</b> (comparaison à la population de Minneapolis). Ensemble réunissant <b>"péritoine, rétropéritoine et abdomen</b> non précisé par ailleurs".</p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car Tier 3. Décote pour invalidité externe car événement sanitaire global incluant péritoine+rétropéritoine+abdomen non précisé. Décote pour imprécision car peu de cas et pas d'IC. // Surcote pour amplitude de l'effet car RR dépasse 1,5. // Conclusion : pas d'effet détecté (une seule étude donc estimation ponctuelle + beaucoup de limitations dans la publication). Niveau de preuve : inadéquat.</p>	-1		-1	-1		1					1	Pas d'effet détecté	Inadéquat
Rectum – incidence	2	<p>_Fiorenzuolo 2013 _Harrington 1978 &amp; 1979 _Howe 1989 _Kanarek 1980, Conforti 1981 &amp; 1983 _Kjaerheim 2005, Andersen 1993 _Levy 1976, Sigurdson 1981 &amp; 1983 _Meigs 1980 _Polissar 1982 _Sadler 1984</p>	<p>_Fiorenzuolo 2013 : <b>Tier 3, 11 communes alimentées en eau potable par canalisations amiante, N population totale inconnu, n=8 cas. Absence de données quantitatives,</b> pas d'IC, carte représentant les taux d'incidence de cancers par région.</p> <p>_Harrington 1978 &amp; 1979 : <b>Tier 3, villes du Connecticut, utilisation partielle ou totale canalisation amiante ciment. Population concernée : 576 800 / 1,7.10<sup>6</sup> habitants totaux. Calcul indice binaire d'exposition selon longueur tuyaux, âge tuyaux, population, caractéristiques de l'eau. Cas observés/attendus selon indicateurs d'exposition, méthode pas décrite. Données cancers, échelle écologique, registres. Tableau 3, SIR significatif dans les zones à haute densité de population sur période 1935-54 entre 1,077 et 1,159 chez hommes et femmes. Egalement significatif sur zone low density mais SIR&lt;1 et variable selon période. Absence IC, absence N cas.</b> Pas de tendance à l'augmentation au cours du temps. Résultats divergents.</p> <p>_Howe 1989 : Woodstock, New York, N=2679 population exposée. Dosage amiante dans l'eau en 1985, exposition supposée depuis 70s. Cas cancers selon registre, 1973-1983, ville de Woodstock. Calcul taux d'incidence standardisé, population référence pour N attendus : population générale état de NY. Risque de biais : confusion, attrition, caractérisation de l'exposition. <b>SIR hommes 0,8 (0,2 - 2,4) ; SIR femmes 1,3 (0,4-3,4).</b></p> <p>_Kanarek 1980 + associés : <b>Tier 3. Région de San Francisco, 722 (Kanarak) puis 410 (Conforti) zones incluses. Concentrations en fibres mesurées dans les zones, création de 4 catégories. Incidence cancer sur 1969-71 dans Kanarek, 1969-74 dans Conforti 1981 et 1983. Incidence selon enquête nationale cancer. Comparaison (corrélation, tendance) taux d'incidence standardisés (observés/attendus) selon catégorie de concentration. Absence d'IC. Biais : facteur de confusion et attrition ("white"). Kanarek : SIR de 0,830 à 1,175 en fonction du N</b></p>	-1			-1							1		



Sites	Con fiance ini tiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			<p>de f/L (hommes, tableau 2) ; résultats proches de 1 pour les femmes (tableau 3) ; non significatif (tableau 4). Conforti 1981 : pas d'association significative entre amiante et cancer rectum, coefficient de corrélation positif faible pour femmes. Conforti 1983 avec prise en compte densité de population : pas de corrélation significative chez hommes (0,032) ; corrélation négative faible mais significative chez femmes (-0,099).</p> <p>_ Kjaerheim 2005 + associé : Tier 3, Norvège, 690 gardiens de phares. Données individuelles mises en relation avec registre cancer. 1960-2002 dans Kjaerheim, 1960-91 dans Andersen. Exposition via eau de consommation conservée dans citernes amiante. Comparaison cas observés-attendus, groupe de référence : population hommes zones rurales en Norvège. Risques de biais : confusion, caractérisation de l'exposition. Kjaerheim : n=10 cas, SIR=1,0 (0,5-1,9), Tableau 1 ; SIR=0,7 largement non significatif quand exposition certaine (1 cas) ; SIR=1,1 (0,5-2,1) quand exposition supérieure à 20 ans (9 cas). Andersen : 7 cas, SIR=98(39-201) non significatif quelque soit la durée seulement.</p> <p>_ Levy 1976 + associés : Tier 3, 100 000 à 4 000 000 habitants/ville comparaison données (taux d'incidence dans 3 publications, standardisation indirecte Sigurdson 1983) ville de Duluth vs. 2 autres zones, US. Données incidence cancer à Duluth collectées dans hôpitaux. Données incidence cancers autres zones issues de registres. Levy : taux d'incidence Duluth &lt; taux d'incidence autres zones, n=63 cas. SIR non présenté, non significatif. Sigurdson 1981 : n=115 cas, rectum + rectosigmoïde, SIR 0,91 chez hommes, SIR 0,89 chez femmes, pas d'IC. Sigurdson 1983 : n=33 cas, taux morbidité entre 0,7 et 1,1 non significatif, taux d'incidence Duluth &lt; taux d'incidence autres zones.</p> <p>_ Meigs 1980 : Tier 3. Villes du Connecticut, concernées ou non par l'amiante dans l'eau depuis 1955. Données incidence cancer issues d'un registre, 1955-64 et 1964-74. Cas observés-attendus selon niveaux d'exposition : canalisations amiante ciment (+), amiante source naturelle (-), aucun (0). Standardisation sur âge et sexe, prise en compte autres facteurs (densité de population, dureté de l'eau). Biais : confusion, attrition. Absence données chiffrées. Pas d'association déclarée par les auteurs entre cancer et indicateurs d'amiante dans l'eau.</p> <p>_ Polissar 1982 : zones alimentées par rivière Sultan (forte exposition amiante) vs. zones alimentées par autres rivières (faible exposition). Données incidence cancer issues de registres, 1974-1977. Analyse en sous-groupe dans zone Sultan selon ancienneté des installations et durée de résidence. Risque de biais : comparabilité, confusion, attrition. N cas = 55 hommes et 33 femmes. OR hommes 1,17 non statistiquement significatif. OR femmes 0,84 non statistiquement significatif. Pas d'IC.</p> <p>_ Sadler 1984 : 14 communautés en Utah US utilisant canalisations amiante-ciment vs. 27 communautés contrôle sans amiante-ciment (catégorie basée sur déclaration). Comparaison taux d'incidence standardisés, données registre cancer, 1969-1976. Risques de biais : comparabilité, facteurs de confusion, attrition, caractérisation de l'exposition. 30 cas hommes, 27 cas femmes. SIR hommes 101 non statistiquement significatif ; SIR femmes 93 non statistiquement significatif. Pas d'IC.</p> <p>&gt;&gt;&gt;&gt; Toutes les publications sont Tier 3 donc décote pour risque de biais. Décote pour imprécision car nombre de cas jugé faible et publications imprécises. Pas de surcote. Conclusion sur la ligne en dessous.</p>													
Rectum – incidence	3	_Polissar 1983a, _Polissar 1984, _Polissar 1983b	<p>_Polissar 1983 + associés : Tier 1, région Everett US eau de boisson issue rivière Sultan (amiante détectée). Population d'étude finale, 382 cas cancers selon registre 1977-1980 vs. 462 témoins selon liste recensement même région. Questionnaire administré par téléphone, complet sur consommation d'eau. Exposition basée sur histoire résidentielle (habitation, travail) et consommation déclarée. Polissar 1984 : pas d'association (coefficient de la régression, Tableau 6) entre amiante ingéré et cancer rectum. OR cancer rectum 1,27 non statistiquement significatif chez les hommes (21 cas) et 0,66 non statistiquement significatif chez les femmes (17 cas) après prise en compte résidence et exposition professionnelle (Tableau 7). Conclusion : absence d'effet détecté.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote pour imprécision car calcul puissance, nombre de cas insuffisant pour détecter un effet faible. Pas de surcote. // Conclusion pour les 2 lignes rectum-incidence : pas d'effet détecté mais signal.</p>				-1							2	Pas d'effet détecté mais signal	Inadéqua t avec signal
Rectum – mortalité	2	_Fiorenzuolo 2013 _Levy 1976, _Sigurdson 1981 & 1983 _Masson 1974 _Polissar 1982 _Toft 1981 _Wigle 1977 _Wigle 1986	<p>_Fiorenzuolo 2013 : Tier 3. 11 communes de la zone de Senigallia (Italie) étudiées, mortalité en 2008 sans info sur N total. Les auteurs concluent à l'absence d'excès de mortalité par cancer jonction rectosigmoïdienne en 2008 à Senigallia vs. reste de l'Italie (n=8 cas à Senigallia en 2008) avec SMR=0,90 (0,41-1,69) à Senigallia, alors qu'il est de 0,50 [0,42-0,58] dans la région des Marches et de 0,24 [0,18-0,32] à Ancone. Faible N cas.</p> <p>_Lévy 1976 + associés : Tier 3. N=100 578 sujets (Duluth, Minnesota). Lévy 1976 n'inclut que des données d'incidence. Lors du suivi (Sigurdson 1981) sur 1969-1971 : RR de mortalité par cancer du rectum-rectosigmoïdien de 1,52 chez hommes et 2,93 chez femmes, sans IC, sans certitude que l'excès soit significatif (tableau 5) et sans N décès (mais 53 cas incidents enregistrés sur 1969-1971). Dans Sigurdson 1983 : uniquement données d'incidence, pas d'étude spécifique des décès.</p> <p>_Masson 1974 : Tier 3. N=105 759 (Duluth). SMR fluctue selon les périodes (1950-1954, 1955-1959, 1960-1964, 1965-1969) : 1,25 (31 cas) / 1,26 (30 cas) / 1,60 (p&lt;0,01; 40 cas) / 1,60 (34 cas) chez les hommes. Et 0,86 (13 cas) / 1,17 (18 cas) / 1,20 (17 cas) / 1,97 (p&lt;0,01; 25 cas) chez les femmes. Pas d'IC95%. Valeurs analogues quand population de référence est régionale. Tendence à l'augmentation du SMR dans la période la plus tardive</p>	-1										1	Pas d'effet détecté mais signal	Inadéqua t avec signal



Sites	Con fiance ini tiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve	
			<p>étudiée (1965-1969).</p> <p>_Polissar 1982 : Tier 3. N=22 487 hommes et 22 785 femmes Sultan river vs. 221 844 et 236 363 autres sujets. <b>OR MH =0,85</b> non significatif chez les hommes (37 cas) et <b>=1,17 non significatif</b> chez les femmes (30 cas). Pas d'IC présenté.</p> <p>_Toft 1981 : Tier 3. Régions de résidence Sherbrooke et Thetford mines (contaminées) vs. 52 villes non contaminées. Pas de calcul de SMR par rapport à la population de référence des 52 villes, uniquement des taux de mortalité pour 100 000 personnes par an ajusté sur l'âge dans chaque région. Taux de mortalité <b>hommes : 9,6 (6-13,2) Sherbrooke / 7,6 (1,2-14,1) Thetford / 8,4 (7,9-8,9) 52 communes</b>. Taux de mortalité <b>femmes : 4,7 (2,4-7) / 3,3 (0-7,2) / 4,8 (4,4-5,2)</b>. Différence <b>non significative</b> entre les zones. Effectifs non présentés.</p> <p>_Wigle 1977 : Tier 3. Environ 15 857 personnes dans le groupe "forte exposition", 15 603 pour le groupe "possible exposition", et 21 028 pour le groupe "faible exposition". Etude portant sur les 25-74 ans. <b>SMR rectum =0,6</b> chez les <b>hommes</b> (non significatif, 4 cas) et <b>0,8</b> chez les <b>femmes</b> (non significatif, 4 cas) dans le secteur forte exposition, sans IC. <b>SMR rectum =0,8</b> (non significatif, 51 cas) chez les <b>hommes</b> et <b>1,0</b> (non significatif, 44 cas) chez <b>femmes</b> dans les zones "exposition probablement faible".</p> <p>_Wigle 1986 : Tier 3. N=4 966 698 sujets dans villes où eau filtrée vs. 2 185 475 sujets dans les villes sans système de filtration de l'eau. 71 villes du Canada. <b>Pas de différence de taux de mortalité</b> par cancer du rectum entre Sherbrooke (eau contaminée) (<b>6,4</b> hommes et <b>8,2</b> femmes) vs. 7 autres villes avec faible contamination de l'eau (<b>9,7</b> hommes et <b>8,3</b> femmes) (Tableau V).</p> <p>&gt;&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car T3. Décote pour incohérence considérée, mais non appliquée car sites rectum et rectum+recto-sigmoïdien sont proches. Décote pour imprécision considérée car N cas de cancers faible ou non précisé dans plusieurs études, mais non appliquée après discussion. // Surcote pour amplitude proposée car risque &gt;1,5 observé dans 2 publications incluant la même population : Masson 1974 (y compris population de référence régionale, notamment la population ayant le suivi le plus long) et Sigurdson 1981. Mais non appliquée après discussion car estimateurs ponctuels et population identique. // Conclusion : pas d'effet détecté mais signal. Niveau de preuve : inadéquat avec signal.</p>														
<p>2</p> <p>système digestif – incidence</p>		<p>_Browne 2005 _Kanarek 1980, Conforti 1981 &amp; 1983 _Kjaerheim 2005, Andersen 1993 _Levy 1976, _Sigurson 1981 &amp; 1983 _Sadler 1984</p>	<p>_Browne 2005 : Tier 3, 852 hommes, 1 000 femmes. Habitants de Woodstock, alimentés en eau par réseau en fibrociment (Etat de NY, USA). Population de référence : population blanche de l'Etat de NY sans la ville de NY. Exposition depuis 1960, suivi jusqu'en 1980-1998. <b>SIR avec IC. SIR tous cancers digestifs : 1,02 [0,59-1,63] 17 cas</b> chez les <b>hommes</b> et <b>0,72 [0,37-1,26] 12 cas</b> chez les <b>femmes</b>.</p> <p>_Kanarek 1980 + associés : Tier 3. Région de San Francisco, 722 (Kanarek) puis 410 (Conforti) zones incluses. SIR 1969-71, <b>tout digestif, de 0,911 à 1,159 en fonction exposition chez les hommes et de 0,888 à 1,117 chez les femmes</b>. SIR TRACTUS DIGESTIF de <b>0,909 à 1,161 chez les hommes et de 0,922 à 1,100 chez les femmes</b>. <b>Non significatif</b>. Supérieur à 1 quelque soit le niveau d'éducation et de revenu pour les fortes expositions. Conforti 1981 : SIR 1969-74 <b>significatif pour tout digestif et pour tractus digestif</b>. Conforti 1983, en fonction densité population : <b>significatif pour femmes tout digestif et tractus digestif</b>.</p> <p>_Kjaerheim 2005 + associé : Tier 3, Norvège, 690 gardiens de phares. SIR 1960-2002, <b>gastro-intestinal (=tractus digestif de Kanarek), 62 cas, SIR 1,4 [1,1-1,8]</b>. Andersen, 1960-91 : moins de 10 ans après exposition <b>SIR 114 (9 cas)</b>, 10 à 20 ans après exposition <b>SIR 118 (13 cas)</b>, plus de 20 ans après exposition <b>SIR 146 (20 cas)</b>, non statistiquement significatif; 1 à 4 ans d'emploi <b>SIR 112 (6 cas)</b>, 5 à 14 ans <b>SIR 141 (18 cas)</b>, plus de 15 ans <b>SIR 125 (18 cas), non significatif</b>.</p> <p>_Levy 1976 + associés : Tier 3. N=100 578 sujets (Duluth, Minnesota). Incidence 1969-71 pour 100 000 habitants, ajusté sur population Minnesota. Pas la même définition de tout cancer digestif que Kanarek. Dans Levy, c'est cancer gastro-intestinal non pris en compte par ailleurs (9 cas) : non exploitable dans ce corpus. Sigurdson 1983, <b>tous cancers digestifs</b> sur 1969-71, 191 cas chez les <b>hommes : Duluth 109,6 / Minneapolis 106,8 / St Paul 106,8</b>. Sur 1974-76, 163 cas <b>hommes : Duluth 94,4</b>. Sur 1979-80, 90 cas <b>hommes : Duluth 102,6</b>. Sur 1969-71, 162 cas : <b>Duluth 83,8 / Minneapolis 78,8 / St Paul 84,2</b>. Sur 1974-76, 145 cas <b>femmes : Duluth 74,5</b>. Sur 1979-80, 93 cas <b>femmes : Duluth 95,0</b>. <b>Non significatif</b>.</p> <p>_Sadler 1984 : Tier 3. 14 communautés en Utah US utilisant canalisations amiante-ciment vs. 27 communautés contrôles sans amiante-ciment. SIR sans IC. Sur 1967-76, <b>tous cancers digestifs : 72 cas, SIR 80 non statistiquement significatif</b>.</p> <p>&gt;&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car T3. Pas de décote pour imprécision car résultats globalement nuls. // Pas de surcote // Conclusion sur la ligne en dessous.</p>	-1										1			
<p>3</p> <p>système digestif – incidence</p>		<p>_Polissar 1983a, Polissar 1984, Polissar 1983b</p>	<p>_Polissar 1983 + associés : Tier 1, région Everett US eau de boisson issue rivière Sultan (amiante détectée). Cas (445) contrôle (549). <b>Pas de données chiffrées : dans le texte, non significatif quelque soit le sexe et la durée d'exposition</b>. Polissar 1984 : 87 cancers hommes et 84 cancers femmes (cas + contrôle). <b>RR 0,97 [0,75- ] chez les hommes et 1,08 [0,85- ] chez les femmes</b>.</p> <p>&gt;&gt;&gt;&gt; Pas de décote. Pas de surcote. // Conclusion des 2 lignes incidence – système digestif : pas d'effet</p>											3	Pas d'effet détecté	Inadéquat	

Sites	Con fiance ini tiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			détecté. Niveau de preuve : inadéquat. Signal évoqué mais non appliqué à cause des différents sites considérés sous le terme parapluie « système digestif ».													
ystème digestif – mortalité	2	Levy 1976, Sigurdson 1981 & 1983 _Masson 1974 _Millette 1983 _Toft 1981 _Wigle 1986	<p>_ Lévy 1976 + associés : Tier 3. N=100 578 sujets (Duluth, Minnesota). Lévy 1976 et Sigurdson 1983 n'incluent que des donnée d'incidence. Lors du suivi (Sigurdson 1981) sur 1969-1971 : <b>RR mortalité pour tous sites gastro-intestinaux</b> (oesophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum, rectosigmoïdien, foie, vésicule, voies biliaires, pancréas, péritoine, rétroperitoine, abdomen non précisé, gastro-intestinal non spécifié) <b>de 1,06 chez les hommes et 1,31 chez les femmes</b>, sans IC et sans N, avec Minneapolis comme référence.</p> <p>_Masson 1974 : Tier 3. N=105 759 (Duluth). <b>SMR</b> (oesophage, estomac, côlon, rectum, mais sans foie, voies biliaires ni pancréas) <b>fluctue entre les périodes</b> (1950-54, 1955-59, 1960-64, 1965-69) avec population de référence nationale : <b>1,10</b> (non significatif, 184 cas) / <b>1,48</b> (p&lt;0,01, 214 cas) / <b>1,30</b> (p&lt;0,01, 182 cas) / <b>1,22</b> (non significatif, 154 cas) chez les <b>hommes</b>, respectivement. Pour les <b>femmes</b> : <b>0,79</b> (non significatif, 84 cas) / <b>1,06</b> (non significatif, 108 cas) / <b>1,18</b> (non significatif, 116 cas) / <b>1,30</b> (p&lt;0,01, 128 cas). Pas d'IC. Résultats similaires quand population de référence est régionale.</p> <p>_Millette 1983 : Tier 3; Floride, USA. N population=46 123 fortement exposée, 86 897 faiblement exposée, 51 378 non exposée. <b>SMR cancers gastro-intestinaux</b> (oesophage, estomac, intestins, côlon, restum, foie, pancréas, vésicule, péritoine) = <b>0,721 (sans IC)</b> pour le groupe considéré <b>fortement exposé</b> (131 cas) / <b>0,651</b> pour le groupe <b>faiblement exposé</b> (128 cas) / <b>0,596</b> pour le groupe <b>non exposé</b> (155 cas). <b>Pas de différence significative</b> en fonction du niveau de contamination de l'eau présumé.</p> <p>_Toft 1981 : Tier 3. Régions de résidence Sherbrooke et Thetford mines (contaminées) vs. 52 villes non contaminées. Pas de calcul de SMR par rapport à la population de référence des 52 villes, <b>uniquement des taux de mortalité pour 100 000 personnes</b> par an ajusté sur l'âge en fonction des régions de résidence. Taux de mortalité <b>hommes</b> : <b>67,5 Sherbrooke / 104 Thetford / 66,5 autres zones - augmentation significative à Thetford</b> (Tableau 4). Chez les <b>femmes</b> : <b>39,1 Sherbrooke / 42,2 Thetford / 41,5 autres zones - pas d'excès significatif</b>. IC disponibles mais effectifs non présentés.</p> <p>_Wigle 1986 : Tier 3. N=4 966 698 sujets dans villes où eau filtrée, 2 185 475 sujets dans les villes sans système de filtration de l'eau. 71 villes du Canada. <b>Pas de lien significatif (corrélation)</b> rapporté <b>entre la concentration en amiante et la mortalité par cancer gastro-intestinal</b> (absence N cas) sur la période 1973-1979 chez les sujets de 35 à 69 ans (Tableau II). Le taux de <b>mortalité est plus bas dans les localités à forte concentration d'amiante</b> dans l'eau par rapport aux localités à faible concentration dans l'eau (Tableau III) chez les hommes. Taux de mortalité par cancer gastro-intestinal significativement plus bas à <b>Sherbrooke (66,7, eau contaminée)</b> que dans <b>7 autres villes avec faible concentration (84,6, Tableau V) - pas observé chez les femmes. Pas d'association</b> du paramètre amiante avec le risque de décès par cancer gastro-intestinal dans analyse de régression multiple de la qualité de l'eau (<b>r= -0,26 et -0,17 non significatif</b> chez les hommes et les femmes, respectivement, tableau VII).</p> <p>&gt;&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car T3. Décote pour invalidité externe car regroupement de sites et hétérogénéité entre les publications. Pas de décote pour imprécision car N cas de cancers généralement suffisant - à cause du regroupement. // Pas de surcote pour amplitude de l'effet même si risque &gt;1,5 observé (uniquement chez Masson 1974, quand population de référence régionale, donc résultat considéré trop ponctuel). // Conclusion : ligne d'en dessous.</p>	-1		-1								1	pas d'effet detecté	inadéqu t
ystème digestif – mortalité	3	_Mi 2015	<p>_Mi 2015: Tier 3. 54 cas (29 foie, 12 estomac, 13 intestins) et 108 témoins (cœur, pulmonaire chronique, AVC, maladie coronarienne, HTA), appariés sur âge, sexe, année de décès. Issus d'une cohorte de 1 249 personnes, suivie 27 ans avec notion d'exposition environnement amiante. Extraction de crocidolite pour 48 des cas (88,9%) contre 25,9% des témoins. <b>Utilisation de fours (furnace)</b> comportant de l'amiante pour fraction élevée des cas. En analyse multivariée, lien entre consommation d'eau contaminée (information récupérée par interrogatoire de proches) et risque de décès par cancers digestifs : <b>OR= 1,77 [1,00-2,44] pour eau de puits / 2, 44 [0,96-3,95] pour eau de rivière / 2,55 [1,96-6,58] pour eau rigoles d'évacuation</b> (collecteur d'eau pluviale ?) / <b>3,12 [1,87-6,57] pour eau provenant d'étangs</b> (où référence est eau courante). <b>Aucune information sur les autres facteurs de risque</b> de cancer du foie (statut hépatite B) alors que les cancers hépatiques représentent plus de la moitié des cancers digestifs étudiés. <b>Multiple biais</b> (exposition professionnelle? exposition fours domestiques? fréquence anormalement élevée des cancers hépatiques) ... Bien qu'un effet soit rapporté en lien avec certaines sources d'eau contaminée (rigole d'évacuation, étang), l'étude souffre de beaucoup trop de biais (coexposition professionnelle +++ des cas, surreprésentation des cancers hépatiques, pas de prise en compte d'autres cofacteurs...) pour y accorder crédit. L'analyse est peu détaillée et peu claire, <b>l'interprétation des résultats est difficile</b>.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car T3. Décote pour invalidité externe en raison de l'inclusion, par les auteurs, de travailleurs de l'amiante (et ++ chez les cas). Plusieurs voies d'exposition à l'amiante sont considérées, l'analyse ne semble pas les discriminer. // Aucune surcote ne s'applique malgré effet fort en raison des difficultés d'interprétation liées à l'analyse. // CONCLUSION en combinaison avec ligne précédente : pas d'effet détecté.</p>	-1		-1								1		

Sites	Con fiance ini tiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			Niveau de confiance final : 1. Niveau de preuve : inadéquat. Signal évoqué mais non appliqué à cause des différentes définitions de l'outcome entre études.													
voies biliaires – incidence	2	_Kanarek 1980, Conforti 1981 &1983 _Kjaerheim 2005, Andersen 1993 _Levy 1976, Sigurdson 1981 & 1983 _Polissar 1982 _Sadler 1984	<p>_Kanarek 1980 + associés : Tier 3. Région San Francisco, 722 (Kanarek) puis 410 (Conforti) zones incluses. Concentrations en fibres mesurées dans les zones, création de 4 catégories de concentration. Incidence cancer sur 1969-71 dans Kanarak, 1969-74 dans Conforti 1981 et 1983. Incidence selon enquête nationale cancer. Taux d'incidence standardisés (observés/attendus) dans les zones census selon catégorie de concentration. Absence IC. Dans Kanarek, SIR sur 1969-71, <b>hommes : de 0,864 à 1,138 en fonction catégorie concentration. Femmes : de 0,648 à 1,374 selon catégorie concentration.</b> Non significatif. <b>Corrélation significative entre taux d'incidence femmes et concentration mesurée</b> dans l'eau. Dans Conforti 1981, SIR 1969-74, <b>slope non significatif entre taux de cancer et concentration amiante</b> mais <b>corrélation positive significative entre taux et amiante concentration chez les femmes</b> (disparaît dans « high stability super tracts »). Dans Conforti 1983, analyse supplémentaire en fonction densité population : <b>non significatif.</b></p> <p>_Kjaerheim 2005 + associé : Tier 3. Norvège, 690 gardiens de phares. Données individuelles mises en relation avec registre cancer. Exposition via eau de consommation conservée dans citernes amiante. Groupe de référence pour calcul attendu : hommes zones rurales en Norvège. Dans Kjaerheim, <b>SIR 1960-2002 : 0 [0,0-4,1] avec 0 cas observé. Dans Andersen, sur 1960-91, 0 cas observé.</b></p> <p>_Levy 1976 + associés : Tier 3. N=100 578 sujets (Duluth, Minnesota) vs. 2 autres zones aux US. Incidence 1969-71 pour 100 000 habitants, ajusté sur population Minnesota. Chez les <b>hommes : Duluth 2,32 / Minneapolis 3,17 / St Paul 4,41.</b> Pour les <b>femmes : 5,25 / 3,91 / 5,29.</b> Non significatif. <b>5 cas</b> au total sur 1969-72. Dans Sigurdson 1981, taux d'incidence sur 1969-71 <b>hommes : Duluth 2,84 / Minneapolis 3,17 / St Paul 4,20</b> (Duluth 2,33 sur 1972-74). Pour les femmes : <b>5,83 / 3,94 / 5,31</b> (6,00 sur 1972-74). <b>32 cas</b> au total pour la période 1969-1974. Dans Sigurdson 1983 : pas de données voies biliaires.</p> <p>_Polissar 1982 : Tier 3. Zones alimentées par rivière Sultan (forte exposition amiante) vs. zones alimentées par autres rivières (faible exposition). Analyse en sous-groupe dans zone Sultan selon ancienneté des installations et durée de résidence. Pas d'IC. SIR sur 1974-77. <b>Hommes : 0,84 non significatif, 4 cas. Femmes : 0,54 non significatif, 5 cas.</b> Pas d'effet, voire effet protecteur.</p> <p>_Sadler 1984 : tier 3. 14 communautés en Utah US utilisant canalisations amiante-ciment vs. 27 communautés contrôle sans amiante-ciment. SIR sans IC sur <b>1967-76. Hommes : 9 cas, SIR=135. Femmes : 13 cas, SIR=215 (avec 0,05&lt;p&lt;0,10).</b> Si commune avec tuyau &gt;30 ans : <b>5 cas, SIR=152, pas d'info sur la significativité.</b></p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car T3. Décote pour imprécision sur peu de cas dans la majorité des publications. // Surcote : non. // Conclusion : sur la ligne en dessous.</p>	-1			-1							1		
voies biliaires – incidence	3	_Polissar 1983a, Polissar 1984, Polissar 1983b	<p>_Polissar 1983 + associés : Tier 1, région Everett US eau de boisson issue rivière Sultan (amiante détectée). Cas (n=445) vs. contrôles (n=549). Pas de données chiffrées. Questionnaire administré par téléphone, complet sur consommation d'eau. Exposition basée sur histoire résidentielle (habitation, travail) et consommation déclarée. <b>Dans le texte de Polissar 1983 : non significatif.</b> Dans Polissar 1984 : <b>1 cas</b> chez les hommes donc calcul non fait. <b>N=6 cas</b> de cancer chez les femmes (cas+contrôles) : association <b>négative non significative entre amiante ingérée et taux, association positive quand exposition amiante intègre histoire résidentielle et ingestion et professionnel mais non significatif et interprétation difficile.</b></p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote pour imprécision car N cas faibles. // Surcote : non // Conclusion en combinaison avec la ligne du dessus : pas d'effet détecté. Niveau de confiance final : 2. Niveau de preuve : inadéquat.</p>				-1							2	Pas d'effet détecté	Inadéqua t
voies biliaires – mortalité	2	_Levy 1976, Sigurdson 1981 & 1983 _Polissar 1982	<p>_Levy 1976 + associés : population de Duluth, Minnesota, USA, 100 000 personnes en 1970. Groupes de comparaison : population de St-Paul et Minneapolis puis population blanche de l'Iowa (1973-1977). Cohorte prospective (ouverte, sans contrôle des flux migratoires). Pas de facteurs de confusion sauf âge, sexe, ethnie (étude écologique). Pas de données mortalité dans Levy 1976 et Sigurdson 1983. <b>Sigurdson 1981</b> : données sur voies biliaires + vésicule biliaire ; comparaison Duluth et Minneapolis, taux de mortalité <b>hommes 0,78 (non statistiquement significatif) et femmes 1,15 (non statistiquement significatif). Absence des IC95%.</b></p> <p>_Polissar 1982 : étude séparée hommes et femmes. 22 487 hommes et 22 785 femmes dans zones alimentées par eau de la Sultan River vs. 221 844 hommes et 236363 femmes dans autres zones. Certificats de décès. Données pour vésicule biliaire : <b>hommes 1,12</b> (« population based-mortality ») et <b>1,66</b> (« proportional mortality »). <b>Femmes 0,85</b> (« population based-mortality ») et <b>1,14</b> (« proportional mortality »). <b>Non significatif</b> quelque soit l'analyse.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car tier 3. Décote pour imprécision car mauvaise indication de la puissance statistique. NB : décote pour invalidité externe discutée lors de la confrontation -&gt; décision prise de ne pas décoter pour ce critère car sites considérés (voies biliaire, vésicule biliaire, ou les deux ensemble) très similaires. // Pas de surcote. // Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de preuve : inadéquat.</p>	-1			-1							1	Pas d'effet détecté	Inadéqua t

## Annexe 11 : Lignes de preuves pour répondre à la question clé 2

Sites	Con fiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Facteurs de décote de la confiance : décote de la confiance quand facteur considéré sérieux ou très sérieux						Facteurs de surcote de la confiance : surcote de la confiance quand facteur considéré sérieux ou très sérieux.					Conclusions de la ligne de preuve		
				Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprecision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Cohérence	Autres	Niveau de confiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve	
Côlon – incidence	2	<p>Danielsen 1993</p> <p>Hilt 1991 &amp; 1985</p> <p>Jakobsson 1994</p> <p>Meurman 1994</p> <p>Raffn 1996 &amp; 1989</p>	<p>_Danielsen 1993 : <b>Tier 3.</b> Cohorte rétrospective, soudeurs et ouvriers des chantiers navals, Norvège. Calcul du N cas attendus basé sur taux d'incidence nationaux spécifiques à 5 ans des hommes norvégiens pour chaque année civile de 1953 à 1990 + groupe de comparaison interne pour sous-cohortes de travailleurs à risque. 4571 travailleurs totaux, 36 cas cancer côlon. 623 soudeurs avec un <b>excès non significatif de cancers du côlon : SIR=129 (90-178).</b></p> <p>_Hilt 1991 &amp; 1985 : <b>Tier 3.</b> Travailleurs hommes exposés à l'amiante en production et maintenance, usine d'électrochimie (acide nitrique), Norvège. Embauchés entre 1920 et 1961, dont 190 dans le groupe faiblement expo et 97 dans le groupe fortement expo. <b>Augmentation non significative du risque de cancer du côlon avec relation durée-effet : SIR=85 [8-305] pour faiblement exposé et SIR=285 [57-836] chez sujets fortement exposés. SIR global=143 [46-334].</b> Absence d'ajustement sur facteurs de confusion tels que tabac, alcool et habitudes alimentaires + co-exposition possible à d'autres agents chimiques.</p> <p>_Jakobsson 1994 : <b>Tier 3.</b> Etude rétrospective sur cohortes poolées, étude d'incidence et de mortalité. 2507 sujets ayant été exposés à l'amiante ciment ou au ciment ; autres industries pour comparaison : 3965 sujets et 8092 pêcheurs. <b>Augmentation significative du risque de cancer du côlon droit après exposition amiantociment (SIR 2,49 (1,62-3,76)).</b> Non prise en compte de facteurs de confusion comme tabac, alcool, habitudes alimentaires.</p> <p>_Meurman 1994 : <b>Tier 3.</b> 736 hommes et 167 femmes travaillant dans mines, durée de suivi 39 ans, comparaison externe. <b>Augmentation non significative du risque de cancer du côlon chez les femmes, n cas=3, SIR=3,45 (0,71-10,1).</b> Chez les hommes, données sur cancers colorectaux uniquement.</p> <p>_Raffn 1996 &amp; 1989 : <b>Tier 3.</b> Analyse portant sur l'incidence et la mortalité chez les hommes (n=7887) et chez les femmes (n=576) (Raffn 1996). Cohorte rétrospective d'ouvriers de production d'amiante ciment (Eternit). Raffn 1996 : <b>augmentation non significative du risque de cancer du côlon droit (SIR=1,1 (95% IC 0,69-1,70), n=3 cas) et du côlon gauche (SIR= 1.11 (95% IC 0.74-1.60), n=7 cas) chez les hommes.</b> 2 cas non examinés avec site mal précisé.</p> <p>&gt;&gt;&gt; <b>Risque de biais : décote car toutes TIER 3 // Incohérence : 1 étude significative et reste non significatif, pas de décote // Pas de surcotes. // Confiance finale : 1. Conclusion sur la ligne en dessous.</b></p>	-1											1		
Côlon – incidence	3	<p>Fredriksson 1989</p> <p>Garabrant 1992</p> <p>Gerhardsson 1992</p> <p>Goldberg 2001</p> <p>Paris 2017</p> <p>Wu 2015, 2014 &amp; 2013</p>	<p>_Fredriksson 1989 : <b>Tier 2.</b> Etude cas-témoins, cas issus du registre de cancer suédois et témoins obtenus à partir d'un registre national de popu ; expo prof obtenues à partir d'un questionnaire. Cas : 329 sujets âgés de 30 à 75 ans présentant un adénocarcinome du gros intestin (ICD-8 : 153.01-153.89) diagnostiqués entre 1980. <b>Augmentation non significative du risque de cancer colique pour les expositions élevées à l'amiante (OR=2.1 (0.8-5.8)).</b> Absence de caractérisation fine de l'expo, pas d'ajustement sur le tabac.</p> <p>_Garabrant 1992 : <b>Tier 2.</b> Etude cas-témoins en population générale avec prise en compte des facteurs de risque de l'exposition professionnelle, estimée par auto-questionnaire sur les 15 dernières années. 726 cas de cancer confirmé et 746 témoins. Selon les auteurs, <b>l'amiante n'est pas un facteur de risque de cancer du côlon dans la population générale de Los Angeles (OR=1,16 (0,80-1,69) chez les hommes),</b> mais les faibles associations statistiques observées en analyse univariée disparaissent après prise en compte des facteurs de confusion. Toute étude visant à évaluer une association causale entre amiante et cancer côlon devrait évaluer et prendre en compte ces facteurs de risque de cancer du côlon (notamment antécédents familiaux, habitudes alimentaires, activité physique). Faible fréquence de l'exposition à l'amiante dans les populations étudiées (&lt;15% chez les témoins hommes), suggérant une probable sous-estimation.</p> <p>_Gerhardsson 1992 : <b>Tier 2.</b> Etude cas témoin, 569 cas côlon+rectum (352 cas côlon uniquement). Questionnaire. Légère augmentation du risque de cancer colique pour <b>hommes exposés à l'amiante (RR=1.8 (0.9-3.6)),</b> même après ajustement sur âge, habitudes alim, IMC et activité physique (<b>1.9 (0.9-4.2)). Quand ajustement sur autres expo alors RR pour les hommes = 1.7 (0.7-4.5).</b></p> <p>_Goldberg 2001 : <b>Tier 2.</b> Canada. Etude cas-témoins, témoins atteint d'un autre cancer et témoins en population générale. Exposition déterminée par hygiéniste, probabilité d'expo. Augmentation du risque de cancer du côlon dans plusieurs industries et emplois, augmentation <b>avec 21 agents</b> (OR substansial exposure =2.6 (1.0-6.2)) quand comparaison avec témoins population générale, augmentation du risque avec <b>exposition</b></p>											3	Effet détecté	Modéré	

Sites	Con fiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Cohérence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			<p><b>amiante (OR=2.1 (1.1 - 4.0)).</b> Impossibilité de déterminer le lien spécifique avec l'amiante <b>puisque'il existe de multiples expositions concomitantes.</b></p> <p><u>Paris 2017</u> : <b>Tier 2.</b> Cohorte prospective (rétrospective pour la caractérisation de l'expo) ARDCO : 14 515 hommes - 12 718 hommes non décédés en 2011 et pour lesquels un questionnaire a été envoyé - 3828 questionnaires retournés - 3579 questionnaires complets pour les analyses ARDCO-Nut. <b>181 cas de cancers du côlon</b> (selon prise en charge par la sécurité sociale donc incertitude). Association significative entre expo cumulée à l'amiante (IEC) et cancer du côlon (<b>HR = 1.14 (1.04, 1.26)</b>) et avec une latence ≥ 20-40 ans (<b>HR = 4.67 (1.92, 11.46) vs. 0-20 years</b>) après ajustement sur âge et tabac. Après ajustement sur facteurs nutritionnels, association avec IEC devient non significatif (IC qui s'élargissent) mais se maintient pour latence.</p> <p><u>Wu 2015, 2014 &amp; 2013</u> : <b>Tier 3.</b> Chine. 20 cas côlon. Augmentation signif <b>chez les démolisseurs de navires faisant des « petits boulots » : HR=3.07 (1.29-7.29).</b> Beaucoup d'analyses en sous groupes menées et possibles co-expositions.</p> <p>&gt;&gt;&gt; <b>Risque de biais : pas de décote car 1 seul TIER 3 // Amplitude : pas de surcote car peu d'études &gt;2 // Dose-réponse : pas de surcote // Cohérence : surcote proposée mais pas assez confiance dans les rés plutôt ponctuels // Confiance finale : 3, conclusion : effet détecté, niveau de preuve : modéré</b></p>													
Côlon – mortalité	2	_Oddone 2017	<p>_Oddone 2017 : <b>T3, Italie, 1663 hommes inclus (1205 décès), 155 femmes incluses (133 décès). 25 cas cancer côlon hommes : SMR=1,12 non significatif. 1 cas cancer côlon femmes : SMR=0,47 non significatif.</b></p> <p>&gt;&gt;&gt; <b>Pas de décote. Pas de surcote. Niveau de confiance final : 2. Conclusion sur ligne en dessous.</b></p>											2		
Côlon – mortalité	3	_Acheson 1984 _Frost 2008 _Gardner 1986 _Hein 2007, _Brown 1994 _Levin 2016 & 1998	<p>_Acheson 1984 : <b>T2.</b> 5 969 hommes inclus, travailleurs de l'isolation, UK, amosite. 422 décès totaux. <b>6 cas cancer côlon, SMR=137 non significatif.</b></p> <p>_Frost 2008 : <b>T3.</b> 52 387 personnes totales, 3 165 décédées, <i>asbestos removal</i>, toutes fibres. <b>62 cas cancer côlon, SMR=127 (98-163) presque significatif.</b> 31 302 population sélectionnée avec des infos supplémentaires, 985 décès, <b>17 cas cancer côlon : SMR=119 (69-190) non significatif.</b> Beaucoup de cancers du péritoine (n=38 et n=12 respectivement).</p> <p>_Gardner 1986 : <b>T3.</b> <i>Asbestos cement</i>, UK. 1510 hommes inclus (384 décès) et 657 femmes incluses (709 décès). <b>N cas cancer côlon inconnu. SMR non significatif.</b></p> <p>_Hein 2007, Brown 1994 : travailleurs textile à Charleston, US, chrysotile. 1307 hommes et 1265 femmes inclus. <b>8 cas cancer côlon chez les hommes (dont 6 "white"). SMR =0,49 (0,18-1,07) pour les hommes "white" et 0,37 (0,04-1,32) pour les H "non white". 11 cas cancer du côlon chez les femmes, SMR = 0,71 (0,36-1,28).</b></p> <p>_Levin 2016 &amp; 1998 : <b>T3.</b> 1 130 hommes inclus dans levin 2016, 569 décès totaux. <b>20 cas cancer côlon, SMR=240 (146-370).</b> Certainement une surestimation du N cas côlon car aucun cas de cancer du rectum.</p> <p>&gt;&gt;&gt; <b>Décote pour risque de biais car majorité de TIER 3. Imprécision proposée, mais non appliquée car critères quantitatifs non retrouvés. Pas de surcote. // Niv de confiance final : 2, conclusion : effet détecté (Levin convaincante et Frost presque significative ; les 5 autres références ont des associations nulles), niveau de preuve : faible.</b></p>	-1										2	Effet détecté	Faible
Colorectal – incidence	2	_Barbiero 2018 _Meurman 1994 _Raffn 1996 & 1989 _Reid 2018, _Musk 2008, Reid 2004, Armstrong 1988 _Smallyte 2004 _Ulvestad 2002	<p>_Barbiero 2018 : <b>T3, 2488 hommes sans cancer prévalent entre 1995 et 2009, étude cohorte rétrospective, surveillance de travailleurs exposés à l'amiante, comparaison externe, 46 cas cancer colorectal, SIR = 1,11 (0,81-1,49).</b></p> <p>_Meurman 1994 : 736 hommes et 167 femmes travaillant dans mines, durée de suivi 39 ans, comparaison externe, <b>3 cas cancer colorectal, SIR très exposé = 0,28 (0,01-1,56), SIR modérément exposé 1,06 (0,13-3,82), SIR total 0,55 (0,11-0,60)</b></p> <p>_Raffn 1996 &amp; 1989 : analyse portant sur incidence et mortalité chez les hommes (n=7996) (Raffn 1989) et incidence du cancer colorectal chez les hommes (n=7887) et femmes (n=576) (Raffn 1996), cohorte rétrospective d'ouvriers de production d'amiante-ciment (Eternit). <b>Raffn 1996, hommes : 102 cas cancer colorectal SIR = 1,22 (1,14 - 1,30). Deux sexes, 109 cas totaux, SIR = 1,23 (1,01 - 1,48).</b></p> <p>_Reid 2018 + associés (incidence uniquement dans Reid 2004) : Australie, mine de wittenoom (expositions historiques régulièrement + de 1000 particules/cm3, crocidolite). 1031 italiens, 3465 australiens, employés entre 1943 et 1966, au moins 6 mois. Mortalité au 31/12/2009. Registre national des décès, registre des cancers, traçage des italiens retournés en Italie. Estimation de l'exposition individuelle (&lt;10, 10 à 50, &gt;50 f/ml/an), prise en compte tabac. Reid 2004, SIR colorectal = <b>105 (85-129) avec 88 cas dans cohorte totale et = 105 (81-135) avec 64 cas dans population avec info sur tabac.</b></p> <p>_Smallyte 2004 : cohorte de travailleurs de 2 usines d'amiante-ciment (<i>The Daugeliai Building Products Factory</i> (A : 490 hommes et 210 femmes) et <i>The Akmene Cement Factory</i> (B : 795 hommes et 392 femmes). Comparaison externe. <b>Hommes : 17 cas cancer colorectal SIR = 1,6 (1,0-2,6). Femmes : 3 cas SIR = 0,8 (0,1-1,8).</b></p> <p>_Ulvestad 2002 : travailleurs masculins dans usine de production d'amiante-ciment en Norvège, 541 hommes, comparaison externe. <b>17 cas cancers colorectaux SIR= 1,6 [0,9-2,5] / augmentation significative du risque de cancer colorectal pour les sujets ayant travaillé plus de 3 ans dans l'usine (SIR 1.8 (1.1-2.9)).</b></p>	-1										1		



Sites	Con finance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Cohérence	Autres	Niveau de confiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			>>> Risque de biais : décote car toutes TIER 3 // Incohérence : 2 études significatives chez l'homme le reste non significatif mais peu de puissance en général, pas de décote car la différence peut être expliquée par le design (la puissance) // Imprecision : pas d'imprecision dans la majorité des études // Dose-réponse : pas de surcote car absence de données dans la majorité des études sur la relation dose-effet // Confusion résiduelle : pas de surcote car majorité des études non significatives // Cohérence : pas de surcote, 2 études significatives mais pas forcément dans les mêmes groupes. // Niveau de confiance final : 1, conclusion sur ligne en dessous.													
Colorectal – incidence	3	Boulangier 2015, De la Provoté 2002, Clin 2009, Clin 2011, Offermans 2014	<p><u>Boulangier 2015 + associés</u> : cohorte rétrospective travailleurs exposés à l'amiante, <b>comparaison externe</b> // <b>De La Provoté</b> : 1820 sujets (1 454 hommes, 366 femmes), <b>18 cas cancer colorectal, SIR = 1,01 (0,60 - 1,59)</b> // <b>Clin 2009</b> : 2024 sujets (1 604 hommes, 420 femmes), <b>24 cas de cancer colorectal, SIR = 0,91 (0,58 - 1,35), SIR restent non significatifs selon IEC amiante et selon la durée d'exposition</b> // <b>Boulangier 2015</b> : 2024 sujets, hommes : <b>33 cas, SIR=1,27 (0,87-1,79)</b>, Femmes : <b>6 cas, SIR = 1,33 (0,49-2,91)</b>. Si durée exposition &gt;25 ans chez les hommes : <b>19 cas, SIR=1,75 (1,05-2,73)</b>. Sinon, non significatif pour les autres analyses, identiques à Clin.</p> <p><u>Clin 2011</u> : Même cohorte que celle du dessus mais <b>comparaison interne</b> / Cohorte rétrospective travailleurs exposés à l'amiante, comparaison interne, 2024 sujets, <b>25 cas cancer colorectal. RR cancer colorectal selon durée d'expo non significatif. Selon type de fibre et selon IEC non significatif. Selon AEL (average exposure level, intensité moyenne) non significative mais p de tendance significatif (&lt;3: =1 / ≥3 à &lt;9: = 3,86 (0,47-31,89) / ≥9: =7,20 (0,91-56,70))</b>.</p> <p><u>Offermans 2014</u> : 58 279 hommes en popu générale, 55-69 ans, évaluation exposition par matrice emploi exposition. Modèles avec l'ensemble des facteurs de confusion et pour cancer colorectal. RR exposé vs. non exposé = <b>0,95 (0,81-1,11). Non significatif selon durée d'exposition, durée d'exposition importante et probabilité x intensité. RR "hautement exposé" vs. "jamais hautement exposé" = 1,53 (1,00-2,34)</b>.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Risque de biais : décote car 2 études TIER 3 // Incohérence : seulement 2 populations différentes, pas de décote // Imprecision : imprecision dans une seule étude, pas de décote // Amplitude d'effet : pas de décote (une seule étude) // Dose-réponse : 2 études avec relation dose-effet mais une avec des résultats non significatifs et l'autre avec beaucoup de tests stats et des résultats pas forcément convergents, pas de surcote // Niveau de confiance final : 2, conclusion : effet détecté sur la santé, niveau de preuve : faible.</p>	-1									2	Effet détecté	Faible	
Colorectal – mortalité	2	Liddell 1997, McDonald 1993, 1980 & 1973, Ohlson 1984, Peto 1985, Pira 1999, Reid 2018, Musk 2008, Reid 2004, Armstrong 1988, Wang 2013	<p><u>Liddell 1997 + associés</u> : T3. Etude portant sur 9 780 des 11 000 ouvriers hommes, mines et moulins de chrysotile du Québec nés entre 1891 et 1920. Suivi jusqu'en 1992 par Liddell, 82% décédés, 187 cas cancer du grêle-côlon+rectum, <b>sans SMR. McDonald (1993)</b> : suivi jusque 1989, <b>73 cas</b> côlon+rectum, SMR = 0,82 (sans IC). Comparaison externe (population du Québec). Relation dose effet non étudiée (alors qu'elle l'est pour autres sites). McDonald 1980 rapportait 88 cas côlon-rectum (bizarrement plus que dans McDonald 1993) avec <b>SMR=0,78 sans IC</b>. Lien rapporté avec IEC : <b>SMR de 0,62, 0,77 et 1,11 dans les groupes d'IEC croissants</b> accumulés jusqu'à 45 ans. <b>sans test de tendance ni IC</b>. Les SMR augmentent franchement dans les groupes d'exposition cumulée croissants jusqu'à 9 ans avant le décès (Tableau 10) avec <b>SMR respectivement de 1 / 0,93 / 1,96 / 5,26 mais sans test de tendance ni IC</b> (effectifs très faibles dans quelques catég donc IC doivent être larges).</p> <p><u>Ohlson 1984</u> : Tier 3. 3 297 hommes, maintenance ferroviaire, recrutés entre 1939-1980 (Suède). Comparaison externe pour SMR. Etude des décès de 1951 à 1980. <b>20 cas</b> observés, <b>SMR=66 (sans IC)</b>, dont <b>15</b> chez les sujets avec au moins 20 ans de latence après le début de l'exposition (<b>SMR=72 sans IC</b>) avant 80 ans. Contexte de <b>healthy worker effect</b> avec mortalité basse vs. taux nationaux (<b>SMR=82 sans IC</b>). Pas seulement exposés à l'amiante.</p> <p><u>Peto 1985</u> : Tier 3. Employés usine amiante textile de Rochdale (UK). Essentiellement chrysotile (5% crocidolite de 1932 à 1968). Suivi mortalité jusqu'à 1983. Comparaison externe, nationale et régionale. <b>3 cas</b> côlon-rectum sur les <b>145 hommes</b> employés 20 ans ou + avant 1933 (<b>SMR=1,45 sans IC</b>). <b>4 cas</b> côlon-rectum chez les <b>283 femmes</b> employées 10 ans ou plus avant 1932 (<b>1,98 sans IC</b>). <b>20 cas</b> côlon-rectum chez les <b>3 211 hommes</b> de la cohorte principale : <b>SMR=0,74 sans IC</b> (calcul direct selon données publiées). Bizarrement, calcul du SMR en réunissant oesophage, estomac, côlon-rectum, larynx, rein, et autres cancers que poumon ou mésothéliome.</p> <p><u>Pira 1999</u> : Tier 3. Italie, Toscane. 4 237 travailleurs hommes, usine de production géothermique, employés entre 1950 et 1990. 977 décès analysés. Comparaison externe, nationale et régionale. Exposition évaluée avec MEE spécifique. <b>N=34 cas</b> cancer "intestines", <b>SMR= 105.4 (73.0–147.3)</b> quand population référence nationale et <b>SMR= 75.8 (52.5–105.9)</b> quand population de référence régionale.</p> <p><u>Wang 2013</u> : Tier 3. Chine. 586 hommes et 279 femmes, industrie textile aminate (exclusivement chrysotile) à partir de 1972, suivi jusqu'en 2008. 259 hommes décédés (44,2%) et 26 femmes (9,3%). Comparaison externe (nationale). <b>3 cas</b> côlon-rectum chez les <b>hommes : SMR=1,07 [0,36-3,15]</b>. 0 cas chez les femmes.</p> <p><u>Reid 2018 + associés</u> : Tier 3. Wittenoom (Australie). 6 493 hommes et 416 femmes, mine de Wittenoom (crocidolite) entre 1943 et 1966. Suivi jusqu'en 2009. Référence externe population générale Australie de</p>	-1									1			



Sites	Con fiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Cohérence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve	
			l'Ouest. Lors du suivi jusque 2000 (Reid 2004) chez les hommes, <b>49 cas</b> décès côlon-rectum (et 26 dans le sous-groupe avec données tabac) <b>SMR=131 [99-174]</b> (et <b>106 [72-155]</b> pour le groupe avec données tabac). Pas d'information consommation d'alcool mais contexte d'excès de décès par cirrhose (61 cas, SMR =2,59 [1,98-3,33]). Reid 2018 se focalise sur 3465 travailleurs nés en Australie et 1031 travailleurs nés en Italie, suivis jusqu'en 2009 (a priori uniquement hommes). Niveaux d'exposition plus élevés chez les Italiens, avec d'avantage de mésothéliome. <b>40 cas décès côlon-rectum</b> chez les Australiens <b>SMR= 1,62 [1,16-2,21]</b> et <b>12 cas</b> chez les Italiens <b>SMR= 1,07 [0,55-1,87]</b> . Toujours un excès de décès par cirrhose (SMR= 3,75 [2,58-5,26] chez les Australiens et 2,51 [1,20-4,62] chez les Italiens (absence d'information sur alcool)). >>> Risque de biais : oui car tous en Tier 3. Incohérence : pas de décote. Excès chez Reid dans son suivi le plus récent chez les Australiens (pas chez les Italiens, pourtant plus exposés), autres études négatives, mais puissance faible pour beaucoup. Peto 1985 semble rapporter un excès dans certaines sous-populations mais pas d'IC et faible N cas. Imprecision : pas de décote (même si pas d'IC et effectif faible pour plusieurs études) // Dose-réponse : pas de surcote (tendance à la relation dose-effet pour Liddell/McDonald, toutefois sans test ni IC pour les différentes classes d'IEC). Cohérence : pas de surcote même si majorité d'études négatives et on peut considérer 2 études apportant des arguments en faveur de l'association (Reid 2018; Liddell/McDonald pour la relation dose-effet malgré absence de test de tendance), résultats fluctuants. // Pas d'autre décote ou surcote // Confiance finale : 1, conclusion sur ligne en dessous.														
Colorectal – mortalité	3	Albin 1990 Lin 2014 Repp 2015	<u>Albin 1990</u> : Tier 3. Suède. 2 898 employés masculins, établissement de fabrication d'amiante-ciment, suivi jusqu'en 1986, comparaison externe avec cohorte dans 5 autres industries de la région (n= 1 233 hommes non exposés issus). Résultats sur 1 465 exposés et 762 témoins. <b>26 cas cancer</b> colorectal chez les exposés, <b>RR= 1,5 [0,7-3,0]</b> . Relation dose effet avec la dose cumulée en f/ml années, avec <b>RR = 3,4 [1,2-9,5] si exposition &gt;40 f/mL-années. Pente= 1,6 [0,2-3,1] par f/mL-année</b> , du même ordre de grandeur que pour les cancers respiratoires (1,7 [0,5-2,9] par f/ml-année). Pas de relation avec la durée d'emploi. <u>Lin 2014</u> : Tier 3. Chine. 1539 travailleurs hommes, mine de chrysotile, suivi de 1981 à 2006. Comparaison externe (nationale) et interne. 428 décès (28% de la cohorte). <b>4 cas cancer</b> côlon-rectum. <b>SMR= 1,94 [0,76-4,99]</b> . <u>Repp 2015</u> : Tier 3. Allemagne (Poméranie). Etude en population générale sur 2 072 hommes, 20-79 ans, <b>auto évaluation de l'exposition à l'amiante</b> (n=224 exposés) avec durée, tabac, IMC, hémoglobine glyquée, cholestérol. Suivi sur 11,3 ans. Résultats sur 52 décès chez les exposés et 320 non exposés. <b>3 décès cancer colorectal</b> chez les exposés et 14 chez les non exposés, <b>RR= 1,97 [0,59-6,62]. HR=2,32 [0,65-8,34]</b> après ajustement âge, niveau d'éducation et tabac. >>> Risque biais : -1 car toutes TIER 3. Imprécision : pas de décote si on prend en compte l'ensemble (même si 1 étude avec large IC) // Amplitude : pas de surcote même si plusieurs études avec SMR voisin de 2 (mais faible N cas et large IC). Dose réponse : pas de surcote même si Albin suggère relation dose effet avec exposition cumulée. Confusion résiduelle : non connue donc pas de surcote. Cohérence : discutée car 3 études avec SMR augmentés mais finalement non appliquée. // Conclusion : effet détecté, confiance finale : 2, niveau de preuve : faible.	-1								0		2	Effet détecté	faible	
Estomac – incidence	2	Barbiero 2018 Danielsen 1993 Hilt 1991 & 1985 Krstev 2005 Meurman 1994 Raffn 1996 & 1989 Reid 2018, Musk 2008, Reid 2004, Armstrong 1988 Smallyte 2004 Ulvestad 2002	<u>Barbiero 2018</u> : Tier 3, 2 488 hommes sans cancer prévalent entre 1995 et 2009, étude cohorte rétrospective, surveillance de travailleurs exposés à l'amiante, comparaison externe, <b>22 cas de cancers de l'estomac. SIR = 1,53 [0,96-2,31]</b> . <u>Danielsen 1993</u> : Tier 3. Cohorte rétrospective, soudeurs et ouvriers des chantiers navals en Norvège, calcul du N cas attendus basé sur les taux d'incidence nationaux spécifiques à 5 ans pour les hommes norvégiens pour chaque année civile de 1953 à 1990 pour la cohorte entière. Groupe de comparaison interne pour les sous-cohortes de travailleurs à risque. 4 571 sujets. <b>36 cas estomac, SIR=114 (79-157)</b> . <u>Hilt 1991 &amp; 1985</u> : Tier 3. Travailleurs exposés à l'amiante en production et maintenance dans une usine d'électrochimie (acide nitrique), Norvège. 287 hommes embauchés dans l'usine entre 1920 et 1961, dont 190 faiblement exposés et 97 fortement exposés. Augmentation non significative du risque de cancer de l'estomac avec relation durée-effet. <b>SIR = 59 [6-212]</b> pour groupe faiblement exposé ( <b>2 cas</b> ). <b>SIR = 166 [33-486]</b> chez sujets fortement exposés (3 cas). <b>SIR global = 96 [31-225] (5 cas)</b> . Pas d'ajustement sur facteurs de confusion : tabac, alcool et habitudes alimentaires + co-exposition à d'autres agents chimiques. <u>Krstev 2005</u> : Tier3. Etude cas-témoins, cas déclarés de cancers de l'estomac. Evaluation de l'exposition par entretiens individuels (activités principales, branche, durée d'exposition (1-9 ans vs. ≥10ans)). Plusieurs substances. Professions codées ISCO-1988 (classification internationale type des professions) et industries codées SIC ( <i>standard industrial classification</i> ). MEE créée par hygiéniste industriel pour évaluation exposition aux agents spécifiques comme l'amiante. Risque accru de cancer de l'estomac chez les hommes travaillant dans certaines industries (cuir, métal). Pour les personnes dont l'exposition à l'amiante est de 10 ans ou plus : association positive limite significative ( <b>23 cas et 15 témoins</b> ), <b>OR=1,9 (0,9-3,8)</b> . <u>Meurman 1994</u> : Tier 3. 736 hommes et 167 femmes travaillant dans mines, durée de suivi 39 ans,	(-1)									1				

Sites	Con fiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprecision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			<p>comparaison externe. Augmentation non significative du risque de cancer de l'estomac chez les hommes, <b>13 cas, SIR 1,42 (0,76-2,43)</b>. Groupe très exposé <b>SIR= 1,24 (0,50-2,56)</b> pour 7 cas et groupe modérément exposé <b>SIR = 1,71 (0,63-3,72)</b> pour 6 cas.</p> <p><u>Raffin 1996 &amp; 1989</u> : Tier 3. Analyse portant sur incidence et mortalité chez les hommes (n=7 996) (Raffin 1989) et incidence du cancer colorectal chez les hommes (n=7 887) et femmes (n=576) (Raffin 1996), cohorte rétrospective d'ouvriers de production d'amiante ciment (Eternit). Raffin 1989 : hommes, augmentation significative du risque de cancer de l'estomac, <b>43 cas, SIR=1,43 (1.03-1.93)</b>.</p> <p><u>Reid 2018 + associés</u> (incidence uniquement dans Reid 2004) : Tier 3. Australie, mine de Wittenoom (exposition historiques régulièrement + de 1 000 particules/cm<sup>3</sup>, crocidolite). 1 031 italiens, 3 465 australiens, employés entre 1943 et 1966, au moins 6 mois. Mortalité au 31/12/2009. Registre national des décès, registre des cancers, traçage des italiens retournés en Italie. Estimation de l'exposition individuelle (&lt;10, 10 à 50, &gt;50 f/ml/an), prise en compte tabac. Reid 2004 : SIR estomac = <b>131 (82-175)</b> avec 27 cas dans cohorte totale et = <b>131 (83-205) avec 19 cas</b> dans sous population avec données tabac.</p> <p><u>Smailyte 2004</u> : cohorte de travailleurs de 2 usines d'amiante-ciment (<i>The Daugėliai Building Products Factory</i> (A : 490 hommes et 210 femmes) et <i>The Akmenė Cement Factory</i> (B : 795 hommes et 392 femmes)). Comparaison externe. <b>Hommes : 14 cas, SIR = 0,9 (0,5-1,5). Femmes : 4 cas, SIR = 1,2 (0,4-3,2)</b>.</p> <p><u>Ulvestad 2002</u> : travailleurs usine de prod d'amiante-ciment en Norvège, 541 hommes, comparaison externe. Augmentation non significative du risque de cancer de l'estomac (<b>SIR 1,4 (0,6-2,9)</b>) pour 7 cas.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Risque de biais : décote car toutes en T3 // Pas d'autre décote ou surcote. // Niveau de confiance final 1. Conclusion sur ligne en dessous.</p>													
Estomac - incidence	3	<p><u>Boulangier 2015</u>, <u>De la Provoté 2002</u>, <u>Clin 2009</u> <u>Jansson 2005</u> <u>Offermans 2014</u> <u>Santibañez 2012</u> <u>Wu 2015, 2014 &amp; 2013</u></p>	<p><u>Boulangier 2015 + associés</u> : Tier 3. Cohorte rétrospective de travailleurs exposés à l'amiante, comparaison externe. 2024 sujets. <b>Hommes : 12 cas, SIR=1,32 (0,68-2,31). Femmes : 1 cas, SIR=0,99 (0,01-5,54)</b>. De la provoté : 2 cas, <b>SIR=5,0 (0,56-18,05)</b>. Clin : 7 cas, <b>SIR= 0,72 [0,29-1,48]</b>.</p> <p><u>Jansson 2005</u> : Tier 3, Cohorte rétrospective des travailleurs de l'industrie de la construction suédoise, 260 052 hommes inclus, comparaison interne. Incidence rate ratio (IRR) = <b>0,6 (0,1-4,2)</b> pour cancer du cardia chez les sujets fortement exposés à l'amiante (1 cas dans ce groupe). <b>Absence d'excès</b> d'adénocarcinome du cardia en lien avec l'exposition à l'amiante.</p> <p><u>Offermans 2014</u> : Tier 3, 58 279 hommes en popu générale, 55-69 ans, évaluation exposition par MEE. <b>RR</b> pour la probabilité d'exposition x intensité d'exposition en continu = <b>1,01 (1,00-1,01)</b> et pour une durée haute d'exposition (pour 10 ans) = <b>1,43 (1,10-1,86)</b>, pour <b>486 cas</b> de cancers de l'estomac.</p> <p><u>Santibañez 2012</u> : Tier 3, étude cas-témoins hospitalières, évaluation exposition par matrice. Tous type histologique de cancers de l'estomac : <b>faible exposition OR = 0,87 (0,55-1,37) sur 49 cas et forte exposition OR = 3,21 (IC) sur 15 cas</b>.</p> <p><u>Wu 2015, 2014 &amp; 2013</u> : Tier 3. Augmentation non significative du risque chez les démolisseurs de navires faisant des « petits boulots ». <b>HR=1,62 (0,97-2,71) sur 19 cas</b>.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Risque de biais : décote car toutes en TIER 3 // Imprecision : pas d'imprecision dans la majorité des études // Pas d'autre décote ni surcote. // Conclusion : effet détecté (trois résultats significatifs + d'autres qui sont positifs). Niveau de confiance final : 2. Niveau de preuve : faible.</p>	(-1)										2	Effet détecté	faible
Estomac - mortalité	2	<p><u>Amandus 1987</u> <u>Liddell 1997</u>, <u>McDonald 1993</u>, <u>1980 &amp; 1973</u> <u>Oddone 2017</u> <u>Ohlson 1984</u> <u>Peto 1985</u> <u>Pira 1999</u> <u>Reid 2018</u>, <u>Musk 2008</u>, <u>Reid 2004</u>, <u>Armstrong 1988</u> <u>Wang 2013</u></p>	<p><u>Amandus 1987</u> : USA, Montana, 575 hommes mineurs employés avant 1970 au moins 1 an. Mortalité au 31/12/1981. Population de référence = USA. Chrysotile. Estimation de l'exposition cumulée individuelle exprimée en N fibres/an, 4 groupes. 161 décès, certificats de décès. <b>2 cas estomac : SMR 124,4 [15,1 - 449,3]. Non significatif</b> quelque soit le groupe d'exposition.</p> <p><u>Liddell 1997 + associés</u> : Québec, 9 780 hommes nés 1891-1920, suivis jusqu'à mai 1992. Mines, chrysotile. Enquête téléphonique + registres décès + dossiers médicaux. 13 niveaux d'exposition. Tabac pris en compte. <b>183 cas. SMR 1,24 (1,16 pour faible exposition et 3,21 pour forte exposition). SMR=0,93</b> quand non fumeur, <b>SMR=1,89</b> quand fumeur + de 20 cigarettes/j. <b>Pas de petit p ni d'IC</b>.</p> <p><u>Oddone 2017</u> : Italie, ouvriers du fibrociment, cohorte hommes et femmes, chrysotile et crocidolite, amosite en adjuvant. 3 452 ouvriers employés de 1932 à 1992, analyse restreinte aux employés à la date du 1/1/1950 ou après, soit 2 012 ouvriers. 184 perdus de vue (9,1%), analyse des 1 818 restants. Registre des décès. Mesures exposition à partir 1981 (toujours faibles &lt;2f/cc). Suivi jusqu'à 2014. <b>Hommes : 35 cas, SMR=0,89 [0,62-1,24]</b>. Femmes : 0 cas. <b>Deux sexes : SMR =0,83 [0,58-1,16]</b>. Faible effectif, peu de cas.</p> <p><u>Ohlson 1984</u> : Suède, ouvriers fabrique/maintenance trains, chrysotile, amphibole, crocidolite. Période 1951-1980. 3297 employés. Estimation de l'exposition en 5 classes (f/ml). Sans IC. Registre national de santé et de décès. Tabac pris en compte. <b>41 cas, SMR=57 non significatif</b> quelle que soit la latence, la durée d'expo, le poste occupé, la période d'emploi.</p> <p><u>Peto 1985</u> : UK, ouvriers textile, chrysotile, suivis jusqu'à 1983, tables mortalité nationales et régionales. Mesures exposition depuis 1951 (f/ml). Sans IC. 3 cohortes : 145 hommes employés au moins 20 ans, 283 femmes employées au moins 10 ans, 3 211 hommes employés au moins 5 ans ou employés en 1933-34.</p>	(-1)										1	-	-

Sites	Con fiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Cohérence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			<p>Cohorte 1 : 4 cas, SMR=1,76. Cohorte 2 : 2 cas, SMR=1,85. Cohorte 3 : 29 cas, SMR=0,81. <b>Non significatif pour tous les cancers digestifs.</b> Article flou, intérêt 3 cohortes ?</p> <p>_Pira 1999 : Italie, ouvriers hommes du géothermique employés au moins 3 mois entre 1950 et 1990. 4 237 hommes. Registres municipaux des décès. Tables mortalité nationales et régionales. Pas de prise en compte du tabac. Estimation de l'exposition, sans mesures. <b>63 cas, SMR=125,6 [96,5-160,6].</b></p> <p><b>Reid 2018</b> + associés : Australie, mineurs de crocidolite, mine de wittenoom (exposition historiques régulièrement + de 1 000 particules/cm<sup>3</sup>). 1 031 italiens, 3 465 australiens, employés entre 1943 et 1966, au moins 6 mois. Mortalité au 31/12/2009. Registre national des décès, registre des cancers, traçage des italiens retournés en Italie. Censure à la date de dernière nouvelle. Estimation de l'exposition individuelle (&lt;10, 10 à 50, &gt;50 f/ml/an), prise en compte tabac. Tables mortalité australiennes et italiennes. Excès mortalité colorectal pour Australiens et estomac pour Italiens. Australiens : <b>21 cas, SMR=1,53 [0,94-2,33].</b> Italiens : <b>12 cas, SMR=2,13 [1,10-3,72].</b> <b>Musk 2008</b> : 6 943 mineurs, date de point 31/12/2000 ; <b>37 cas, SMR=1,71 [1,20-2,35].</b> <b>Armstrong 1988</b> : 6 506 hommes et 411 femmes. <b>SMR=1,9</b>, pas de détail, <b>pas d'IC</b>, juste cité dans le texte.</p> <p>_Wang 2013 : Chine, ouvriers du textile, chrysotile utilisé depuis 1958. Cohorte de 586 hommes et 279 femmes suivis de 1972 à 2008. Registres de décès, tables de mortalité nationales, tabac pris en compte. Mesures d'exposition (f/mm<sup>3</sup>) très supérieures aux standards. <b>Hommes : 3 cas SMR=0,43 [0,15-1,27]. Femmes : 2 cas SMR=1,92 [0,53-7,01].</b> Effectifs très faibles...</p> <p>&gt;&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car T3. Pas d'autre surcote ou décote. Niveau de confiance final : 1. Conclusion sur ligne en dessous.</p>													
Estomac – mortalité	3	<p>_Acheson 1984 _Frost 2008 _Gardner 1986 _Hein 2007, _Brown 1994 _Levin 2016 &amp; 1998 _Lin 2014 _Repp 2015</p>	<p>_Acheson 1984 : UK, cohorte de 5 969 hommes industrie d'isolant en amosite (6 722 au total), employés de 1947 à 1979, mortalité à fin 1980, SMR avec IC. 5 catégories d'exposition (pas de mesures avant 1969). Excès de mortalité par cancer poumon, plèvre et asbestose: SMR 144, p&lt;0,01. <b>Pas d'excès pour cancer estomac, 7 cas, SMR 94 non significatif.</b> Prise en compte consommation tabac à partir de 1971.</p> <p>_Frost 2008 : UK, cohorte asbestose, début 1971, volontaires, examen médical/2 ans. 31 302 travailleurs de l'amiante, suivi jusque 2005, SMR avec IC, prise en compte tabac et durée d'exposition. Registre des décès national. SMR estomac tous travailleurs : <b>133,7 [98,9-176,8], 49 cas. SMR travailleurs décapant : 176,4 [104,5-278,8], p&lt;0,05, 18 cas. Pas d'information sur l'exposition de ces travailleurs (habituellement, équipement de protections - certains travailleurs avant mise en place réglementation).</b></p> <p>_Gardner 1986 : UK, cohorte d'une fabrique de fibrociment, chrysotile, 2 167 ouvriers employés de 1941 à 1983. Mesures d'exposition à partir de 1970, en moy &lt;1f/ml. Fichier national des décès + local. Pas d'excès de mortalité par cancer bronchique. <b>Estomac : 15 cas (13,7 attendus), pas de détail SMR ni IC</b>, juste non significatif.</p> <p>_Hein 2007 + associé : USA, Caroline du Sud, 3 072 ouvriers du textile, chrysotile, employés de 1916 à 1977, suivi jusqu'en 2001. Comparaison externe USA et Caroline du sud. Estimation exposition par algorithmes, pas de prise en compte du tabac. <b>Estomac : SMR 0,97 [0,52-1,67], 13 cas (4 hommes white, 9 hommes non white, 0 femmes).</b> Brown 1994 : 3 022 ouvriers (1 229 femmes white, 1 247 hommes white, 564 hommes non white), certificats de décès, 23% femmes perdues de vue, exposition individuelle estimée en nombre de f par cm<sup>3</sup>. Augmentation SMR tous cancers. Hommes white, 3 cas estomac, <b>SMR 0,75 [0,21-1,95].</b> Hommes non white, 6 cas, <b>SMR 1,42 [0,62-2,80].</b> Femmes 0 cas.</p> <p>_Levin 2016 &amp; 1998 : USA, Texas, 1130 ouvriers conduits en amosite. Suivis jusqu'en 1993. SMR et IC. Comparaison externe USA et Texas. Excès de cancers bronchiques et mésothéliome. SMR tous cancers : 231 [183-289]. Estomac : 0 cas en 1998. Levin 2016 : <b>suivi jusqu'en 2011 : 3 cas, SMR=91 [19-265].</b></p> <p>_Lin 2014 : Chine, 1 539 mineurs, chrysotile, employés de 1958 à 1981, suivis jusqu'en 2006. Dossiers médicaux. SMR avec IC, 3 catégories d'exposition, tabac pris en compte. <b>15 cas estomac, SMR=1,50 [0,91-2,47] // Exposition catégorie 2 (5 cas) : SMR=2,39 [1,02-5,60] et exposition catégorie 3 (5 cas) : SMR=6,49 [2,77-15,20].</b></p> <p>_Repp 2015 : Allemagne, cas témoin (224 exposés et 1 848 non exposés), suivi moyen 11,3 ans, registre des décès + certificats de décès, analyse mai 2001. Excès décès toutes causes. Tous cancers : RR=1,51 [0,93-2,45]. Cancer poumon : RR=2,32 [1,01-5,33]. <b>Cancer estomac, 5 cas exposés et 10 cas non exposés : RR=4,49 [1,54-13,08].</b> Hommes uniquement. Exposition amiante et durée d'exposition auto-évaluées par questionnaire (en amont du suivi cancer).</p> <p>&gt;&gt;&gt;&gt; Décote pour risque de biais car T3. Pas d'autre décote ou surcote. Niveau de confiance final : 2. Conclusion : effet détecté car 4 études avec des résultats positifs significatifs et quelques études positives de bonne qualité. Niveau de preuve : faible</p>	(-1)										2	Effet détecté	faible
Foie – incidence	2	<p>_Barbiero 2018 _Danielsen 1993</p>	<p>_Barbiero 2018 : T3, Italie. 2 488 hommes et 96 femmes sans cancer prévalent, exposés à l'amiante (construction navale), suivi 1995-2009, étude rétrospective, registre de cancer. Comparaison externe avec population générale de la région. <b>15 cas cancer du foie, SIR=1,04 (0,58-1,71).</b></p> <p>_Danielsen 1993 : T3. Cohorte rétrospective, 4 571 travailleurs chantiers navals sur 1940-79, Norvège, suivi</p>	-1										1		

Sites	Con fiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence Inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve	
			jusque 1990, registre. Comparaison externe avec taux d'incidence nationale. <b>2 cas</b> cancer du foie, <b>SIR = 80 (8-327)</b> . Pas d'autres analyses menées sur cancer du foie. >>> Décote pour risque de biais car T3. Pas d'autre décote (imprécision seulement dans 1 étude sur 2). Pas de surcote. Niveau de confiance final : 1. Conclusion sur ligne en dessous.														
Foie – incidence	3	Boulangier 2015, De la Provoté 2002, Clin 2009	<u>Boulangier 2015</u> + associés : T3, Normandie, cohorte rétrospective de travailleurs exposés à l'amiante, comparaison externe (avec population régionale pour prise en compte indirecte des facteurs de confusion), registre de cancers. <u>Boulangier</u> : n=2024. Suivi 1978-2009. <b>Femmes, 1 cas, SIR=2,55 (0,03-14,2)</b> . <b>Hommes, 18 cas liver, SIR=1,85 (1,09-2,92)</b> . Stratification sur IEC, hommes : 3 cas <b>SIR=1,05 (0,21-3,06)</b> si IEC<80 et 15 cas <b>SIR=2,18 (1,22-3,59)</b> si IEC>80. Stratification sur durée d'exposition, hommes : 11 cas <b>SIR=2,05 (1,02-3,67)</b> si <25 ans et 7 cas <b>SIR=1,60 (0,64-3,29)</b> si >25 ans. Stratification sur niveau d'exposition : 1 cas <b>SIR=0,45 (0,01-2,51)</b> si <4 f/ml et 17 cas <b>SIR=2,26 (1,31-3,61)</b> si >4 f/ml. <u>Clin</u> : n=2024. <b>13 cas hommes et 1 cas femmes, SIR=1,61 (0,86-2,75)</b> (similaire quand hommes uniquement). Stratification sur IEC, hommes : 3 cas <b>SIR=1,38 (0,28-4,02)</b> et 9 cas <b>SIR=1,61(0,73-3,05)</b> . Stratification sur durée d'exposition, hommes : 10 cas <b>SIR=2,02 (0,96-3,71)</b> et 2 cas <b>SIR&lt;1 imprécis</b> . Stratification sur niveau d'exposition, hommes : 1 cas <b>SIR&lt;1 imprécis</b> et 11 cas <b>SIR=1,69 (0,84-3,03)</b> . <u>De la provoté</u> : foie et voies biliaires ensemble donc résultats non considérés. >>>> Décote risque de biais car T3. Pas d'autre décote. Pas de surcote. Confiance finale 2. Conclusion : pas d'effet détecté mais signal (une seule étude avec association significative mais effet robuste et N suffisant). Niveau de preuve : inadéquat avec signal.	-1										2	Pas d'effet détecté mais signal	Inadéquat avec signal	
Foie – mortalité	2	_Pira 1999	_Pira 1999 : <b>SMR=70,8 (26-154)</b> mais après ajustement pour la mortalité de la région = <b>95 (35-206)</b> . Cohorte de 3900 sujets suivis jusqu'à 40 ans, données d'exposition=faibles (autres expositions non prises en compte). >>> Décote pour risque de biais. Pas d'autre décote. Pas de surcote. Confiance finale : 1. Conclusion sur ligne en dessous.	-1											1		
Foie – mortalité	3	_Frost 2008 _Lin 2014	_Frost 2008 : <b>20 cas, SMR=126,6 (77,3-195,5)</b> , suivi sur 30 ans, comparaison avec population générale, pas d'analyse interne à la cohorte avec prise en compte de variables d'exposition, tabagisme, etc (seulement 20 cas) <u>Lin 2014</u> : <b>18 cas observés, SMR=1,15 (0,72-1,81)</b> , HR élevé et statistiquement significatif pour <b>exposition cumulée : niveau 2, HR=17,0 (2,02-36,1) et niveau 3, HR=7,6 (5,6-10,2)</b> . Analyse interne de la cohorte avec ajustement pour le tabagisme et lag de 10 ans pour l'exposition >>> Décote pour risque de biais. Pas d'autre décote. Pas de surcote. Confiance finale : 2. Conclusion : pas d'effet détecté mais un signal avec étude de Lin. Niveau de preuve : inadéquat avec signal.	-1											2	Pas d'effet détecté mais signal	Inadéquat avec signal
Intestin grêle – incidence	3	_Boulangier 2015, De la Provoté 2002, Clin 2009	<u>Boulangier 2015</u> + associés : T3, Normandie, cohorte rétrospective de travailleurs exposés à l'amiante, comparaison externe, registre de cancers. <u>Boulangier</u> : 2024 participants. Suivi 1978-2019. Femmes, 0 cas. <b>Hommes, 3 cas small intestine, SIR = 4,47 (0,90-13,1)</b> . Stratification sur catégorie ICE : 0 cas si <80 et 3 cas <b>SIR=6,50 (1,31-19,0)</b> si >80. Stratification sur durée d'exposition : 1 cas <b>SIR= 2,63 (0,03-14,6)</b> si <25 ans et 2 cas <b>SIR=6,90 (0,77-24,9)</b> si >25 ans. Stratification sur niveau d'expo : 0 cas si <4 f/mL et 3 cas <b>SIR=5,88 (1,18-17,2)</b> si >4 f/ml. <u>De la provoté</u> : suivi sur 1978-1995, 1 454 hommes et 366 femmes. Hommes, 2 cas small intestine, <b>SIR=5,0 (0,56-18,05)</b> . Femmes, 0 cas. <u>Clin</u> : 2 024 participants dont 1 604 hommes. Même population que Boulangier mais résultats légèrement différents. <b>3 cas small intestine, hommes uniquement, SIR=4,22 [0,85-12,34]</b> . Stratification sur catégorie ICE : 0 cas si <80 et 3 cas <b>SIR=6,93 [1,39-20,25]</b> si >80. Stratification sur durée d'exposition : 1 cas <b>SIR=2,49 [0,03;13,88]</b> si <25 ans et 2 cas <b>SIR=9,49 [1,07;34,26]</b> >25 ans. Stratification sur niveau d'expo : 0 cas si <4 f/mL et 3 cas <b>SIR=5,86 [1,18-17,13]</b> si >4 f/ml. >>> Décote risque de biais car T3. Décote imprécision car N cas faible et certains IC larges (en particulier pour résultats significatifs). Confiance finale 1. Une seule étude dispo donc signal uniquement. Niveau de preuve : inadéquat avec signal.	(-1)			(-1)								1	Pas d'effet détecté mais signal (dans la seule étude dispo)	Inadéquat avec signal
Intestin grêle – mortalité	2	_Oddone 2017 _Wang 2013	_Oddone 2017: 3500 travailleurs, 21% femmes. 1 cas (homme) intestin grêle. SMR=1,48 mais forte imprécision. _Wang 2013 : hommes : 1 cas observé et 0,11 attendus. Femmes : 0 cas observé contre 0,02 attendus >>> Décote risque de biais car évaluation de l'exposition et non prise en compte de facteurs de confusion. Décote imprécision car petit nombre de cas. Confiance finale : 1. Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de preuve : inadéquat.	(-1)			(-1)								1	Pas d'effet détecté	Inadéquat
Œsophag e – incidence	2	_Barbiero 2018 _Danielsen 1993 _Meurman 1994 _Reid 2018, Musk 2008, Reid 2004, Armstrong 1988	_Barbiero 2018 : T3, 2 488 hommes sans cancer prévalent entre 1995 et 2009, étude cohorte rétrospective, surveillance de travailleurs exposés à l'amiante, comparaison externe, <b>5 cas, SIR=0,92 (0,30 - 2,15)</b> . _Danielsen 1993 : T3, cohorte rétrospective de soudeurs et ouvriers de chantiers navals, comparaison externe, 4571 hommes inclus, <b>4 cas, SIR = 91 (25 - 232)</b> . _Meurman 1994 : T3, 736 hommes et 167 femmes travaillant dans mines, durée de suivi 39 ans, comparaison externe, <b>3 cas. SIR très exposé = 2,18 (0,26 - 7,88). SIR modérément exposé 1,70 (0,04 - 9,44). SIR total 1,99 (0,41 - 5,81)</b> . _Reid 2018 + associés (incidence uniquement dans Reid 2004) : Australie, mine de Wittenoom (expositions	-1											1		

Sites	Con fiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Cohérence	Autres	Niveau de con fiance finale	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			historiques régulièrement + de 1 000 particules/cm <sup>3</sup> , crocidolite). 1 031 italiens, 3 465 australiens, employés entre 1943 et 1966, au moins 6 mois. Mortalité au 31/12/2009. Registre des cancers, traçage des italiens retournés en Italie. Estimation de l'exposition individuelle (<10, 10 à 50, >50 f/ml/an), prise en compte tabac. Reid 2004, SIR oesophage = 111 (60-207) dans cohorte totale et =101 (45-224) dans population avec données tabac. >>> Risque de biais : décote car toutes les études en T3. Incohérence : pas de décote car ensemble des données non significatives. Imprécision : imprécision dans une seule étude (Meurman) donc pas de décote // Amplitude : pas de surcote car <2 sur l'ensemble des populations. Dose-réponse : 1 seule étude permet d'étudier la relation dose-effet mais non significative et IC large donc pas de surcote. Confusion résiduelle : pas de surcote car études non significatives. // Confiance finale : 1. Conclusion sur la ligne en dessous.													
Œsophage – incidence	3	Boulangier 2015, De la Provoté 2002, Clin 2009, Clin 2011, Clin 2017, Jansson 2005, Offermans 2014, Parent 2000, Santibañez 2008, Wu 2015, 2014 & 2013	<u>Boulangier 2015</u> + associés : T3, cohorte rétrospective de travailleurs exposés à l'amiante, <b>comparaison externe</b> // De La Provoté : 1 820 sujets (1454 hommes, 366 femmes), <b>16 cas, SIR = 1,29 (0,73 - 2,09)</b> // Clin : 2 024 sujets (1 604 hommes et 420 femmes), <b>22 cas, SIR = 1,60(1 - 2,42)</b> . <b>SIR restent significatifs chez les hommes (0 cas chez les femmes), significatifs dans groupe IEC à l'amiante élevé chez les hommes mais pas selon la durée d'exposition ni le niveau moyen d'exposition</b> // <u>Boulangier</u> : 2 024 sujets. <b>Hommes : 25 cas, SIR=1,67 (1,08-2,47)</b> . <b>Femmes : 0 cas. Significatif dans groupe IEC à l'amiante élevé chez les hommes mais pas selon la durée d'exposition et le niveau moyen d'exposition.</b> <u>Clin 2011</u> : T1 ou T2, même cohorte que celle du dessus mais <b>comparaison interne</b> . Cohorte rétrospective de travailleurs exposés à l'amiante, comparaison interne : 2 024 sujets, 22 cancers de l'oesophage. RR non significatifs quelque soit l'indicateur d'exposition (durée d'exposition, IEC, <i>average exposure level</i> ) . <u>Offermans 2014</u> : T3, 58 279 hommes en popu générale, 55-69 ans, évaluation exposition par matrice emploi exposition. Modèles avec l'ensemble des facteurs de confusion <b>RR exposé vs. non exposé =1,35 (0,96-1,89), modèle le plus ajusté</b> . Non significatif selon durée d'exposition ou probabilité x intensité. <b>RR hautement exposés vs. jamais hautement exposés =1,53 (1,00-2,34)</b> . Non significatif pour durée d'exposition importante (en catégorie). <b>RR pour probabilité x intensité en continu =1,01 (1,00-1,02) et pour une durée haute d'exposition (en continu par 10 ans) = 1,45 (1,00-2,10)</b> . <u>Clin 2017</u> : T1/2, cohorte ARDCO, travailleurs exposés à l'amiante inactif, 14 515 hommes, cohorte prospective, comparaison interne, 31 cas, <b>HR exposition cumulée amiante en continu =1,26 (1,00 - 1,58)</b> . <u>Jansson 2005</u> : T3, cohorte rétrospective des travailleurs de l'industrie de la construction suédoise, 260 052 hommes inclus, comparaison interne. <b>Incidence rate ratio (IRR) = 4,5 (1,4-14,3) pour adénocarcinome de l'œsophage chez les sujets fortement exposés à l'amiante (3 cas)</b> . Absence d'excès d'adénocarcinome du cardia ou de carcinome épidermoïde oesophagien en lien avec l'expo à l'amiante. <u>Parent 2000</u> : T1/2, étude cas-témoins, <b>l'exposition à l'amiante est associée à une cote élevée de cancers à cellules squameuses OR = 2,0 (1,1-3,8)</b> . <b>Mais association disparaît si prise en compte dans le modèle du charbon noir, de l'acide sulfurique, du toluène, des peintures et des composés de fer (OR = 1,7 (0,8-3,6))</b> . <b>Si prise en compte de tous les sous types histologiques : OR = 1,4 (0,8 - 2,4). Avec les autres expositions : OR = 1,4 (0,7 - 2,7)</b> . <u>Santibañez 2008</u> : T1/2, étude cas-témoins hospitalières, 147 cas de carcinome épidermoïde et 38 cas d'adénocarcinome, évaluation exposition par matrice. <b>Epidermoïde exposition faible : OR = 1,38 (0,78-2,46), exposition élevée OR = 3,42 (0,76-15,34). Adénocarcinome exposition faible : OR = 1,33 (0,53-3,92), exposition élevée OR = 3,99 (0,67-23,77)</b> . <u>Wu 2013, 2014, 2015</u> : Chine, risque de biais sur facteurs de confusion et coexpositions. Rien de significatif pour cancer oesophage dans Wu 2014. Dans Wu 2015, association positive significative entre exposition élevée et oesophage ( <b>HR 2,31 [1,00-5,41]</b> ). Mention d'une relation dose-réponse mais pas de données quantitatives. >>> Risque de biais : pas de décote car majorité études en T1 ou T2. Incohérence : pas de décote car données significatives et non significatives expliquées par designs différents. Imprécision : pas de décote selon critères // Amplitude : pas de surcote car <2 dans la majorité des études. Cohérence : pas de surcote (certes certains résultats significatifs mais pas forcément dans les mêmes groupes (histologique par exemple)). // Confiance finale : 3. Conclusion : effet détecté. Niveau de preuve : modéré.											3	Effet détecté	Modéré
Œsophage – mortalité	2	Liddell 1997, McDonald 1993, 1980 & 1973, Oddone 2017, Peto 1985, Pira 1999, Reid 2018, Musk 2008, Reid	<u>Liddell 1997</u> + associés : Tier 3. Etude portant sur 9 780 des 11 000 ouvriers ( <b>hommes</b> ) de mines et moulins de chrysotile du Québec nés entre 1891 et 1920. Suivi jusqu'en 1992 par Liddell, 82% décédés, ne décrit pas l'oesophage ( <b>32 cas cancer oesophage, sans le SMR</b> ). McDonald (1993) avec suivi jusqu'en 1989, <b>20 cas cancers oesophage, SMR = 0,73 (sans IC)</b> . Référence externe (population du Québec). Relation dose effet non étudiée (alors qu'elle l'est pour d'autres sites). Publications antérieures à 1993 <b>réunissaient estomac et oesophage</b> . <u>Oddone 2017</u> : Tier 3. Usine de fabrication de fibrociment en Lombardie (Italie). Inclusion travailleurs employés en 1950 ou après (n= 2012). Etude de mortalité de 1970 à 2014, sur 1 818 sujets tracés (1 163 hommes, 155	-1										1		



Sites	Con fiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Coherence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
		2004, Armstrong 1988 _Wang 2013	<p>femmes). Référence externe régionale (Lombardie). 1 338 décédés (73,6%). <b>7 cas</b> cancers oesophage chez les <b>hommes</b> : <b>SMR= 0,72 [0,29-1,49]</b>. <b>1 cas</b> chez les <b>femmes</b> : <b>SMR= 4,16 [0,10-23,16]</b>.</p> <p>_Peto 1985 : Tier 3. Employés d'une usine d'amiante textile de Rochdale (UK). Essentiellement chrysotile (5% crocidolite, de 1932 à 1968). Suivi de mortalité jusqu'à 1983. Réf externe (nationale et régionale). <b>0 cas</b> cancer oesophage sur les 145 hommes employés 20 ans ou plus avant 1933 (<b>SMR=0</b>). <b>0 cas</b> cancer oesophage chez les 283 femmes employées 10 ans ou plus avant 1932 (<b>SMR=0</b>). <b>11 cas</b> oesophage chez les 3211 <b>hommes</b> de la cohorte principale (6,59 attendus), <b>SMR=1,67 (recalculé, sans IC)</b>. Bizarrement calcul du SMR présenté dans tableau réunissant oesophage, estomac, côlon-rectum, larynx, rein, et autres cancers que poumon ou mésothéliome.</p> <p>_Pira 1999 : Tier 3. Italie (Toscane). 4 237 travailleurs (<b>hommes</b>) d'une usine de production géothermique, employés entre 1950 et 1990. 977 décès analysés. Référence externe nationale et régionale. Exposition évaluée avec MEE spécifique. <b>5 cas</b> cancers oesophage, SMR (référence régionale) = <b>60,7 [19,5-141,6]</b>.</p> <p>_Reid 2018 + associés : Tier 3. Wittenoom (Australie). 6 493 hommes et 416 femmes recrutés à la mine de Wittenoom (crocidolite) entre 1943 et 1966. Suivi jusqu'en 2009. Référence externe (population générale Australie de l'Ouest). Lors du suivi jusqu'en 2000 (Musk 2008) chez les hommes. <b>12 cas</b> de cancer oesophage <b>SMR = 1,20 [0,62-2,10]</b>. Pas d'information sur tabac ou consommation alcool mais contexte d'excès de décès par cirrhose (61 cas, <b>SMR cirrhose = 2,59 [1,98-3,33]</b>). Publication la plus récente (Reid 2018) focalise sur 3 465 Australiens et 1 031 travailleurs nés en Italie, suivis jusqu'en 2009. Il est observé des niveaux d'exposition plus élevés chez les Italiens, avec également davantage de mésothéliomes. Mais pas de données présentées sur cancer oesophage.</p> <p>_Wang 2013 : Tier 3. Chine. 586 hommes et 279 femmes employés de l'industrie textile aminate (exclusivement chrysotile) à partir de 1972, suivi jusqu'en 2008. 259 hommes décédés (44,2%) et 26 femmes (9,3%). Référence externe (nationale). <b>7 cas</b> oesophage chez les <b>hommes</b> : <b>SMR = 1,15 [0,61-2,59]</b>. 0 cas chez les femmes.</p> <p>&gt;&gt;&gt; Risque de biais : décote car tous en T3. Incohérence : pas de décote. Excès non significatif chez les femmes pour Oddone mais porte sur seulement 1 cas, autres études négatives, mais puissance faible. Peto 1985 semble rapporter un excès mais pas d'IC. Imprécision : non appliquée mais par contre peu de cas dans beaucoup de publications // Pas de surcote. // Confiance finale : 1. Conclusion sur la ligne en dessous.</p>													
Oesophage – mortalité	3	_Acheson 1984 _Clin 2017 _Frost 2008 _Gardner 1986 _Hein 2007, _Brown 1994 _Levin 2016 & 1998 _Lin 2014	<p>_Acheson 1984 : Tier 2. UK. Etude rétrospective de mortalité de 5 969 <b>hommes</b>. Usine de fabrication de cartons isolants en amosite+chrysotile, de 1945 à 1980 (dont 4 820 exposés amiante). Co-expo silice jusqu'en 1964 pour certains. 333 sujets décédés (7%). Comparaison externe. <b>2 cas</b> cancer oesophage, <b>SMR= 100 (sans IC)</b>.</p> <p>_Clin 2017 : Tier 1. France. Etude prospective de mortalité sur 2003-2012 de 14 515 <b>hommes</b> avec exposition amiante d'origine variable. Comparaison interne. <b>33 cas</b> cancer oesophage. Lien avec index d'exposition cumulée à l'amiante : <b>HR = 1,40 [1,12-1,75] ajusté sur tabac et latence depuis début d'exposition</b>. Résultat analogue dans l'étude d'incidence effectuée parallèlement.</p> <p>_Frost 2008 : Tier 3. UK. Suivi de mortalité de 31 302 désamineurs de 1971 à 2005. Comparaison externe. <b>16 cas</b> cancer oesophage. <b>SMR= 104,2 [59,5-169,2]</b>.</p> <p>_Gardner 1986 : Tier 3. UK. 2 167 employés d'une usine de fabrication d'amiante ciment (chrysotile quasi-exclusif) exposés entre 1941 et 1983, suivi mortalité jusqu'en 1984, comparaison externe. 384 décès chez les hommes (25,4%), 102 chez les femmes (15,5%). <b>N cas attendu cancer oesophage : 3,5. N observé : 1</b>. Très peu de cas. <b>Différence non significative</b>.</p> <p>_Hein 2007 + associé : Tier 1. Caroline du Sud (USA). Amiante textile. 3 072 travailleurs (1 807 hommes, 1 265 femmes) exposition chrysotile entre 1916 et 1977 (faible utilisation crocidolite). Suivi mortalité jusqu'en 2001. Comparaison externe. 60% sujets décédés avec cause connue. Comparaison externe (SMR, taux nationaux et locaux). <b>17 cas</b> (tous chez les <b>hommes</b>) : <b>SMR= 1,87 [1,09-2,99]</b> (référence nationale). Risque de cirrhose très bas donc consommation d'alcool supposée faible.</p> <p>_Levin 2016 &amp; 1998 : Tier 3. Texas USA. Travailleurs une usine de fabrication de tuyaux d'amiante (amosite 90%+, et diatomées, laine minérales), exposition entre 1954 et 1972. Suivi de mortalité N=1121 <b>hommes</b> jusqu'en 2011. Comparaison externe (taux nationaux). 569 décès observés, <b>3 cas</b> cancer oesophage : <b>SMR= 80 [16-234]</b>.</p> <p>_Lin 2014 : Tier 3. Chine. 1 539 travailleurs <b>hommes</b>, mine de chrysotile, suivi de 1981 à 2006. Comparaison externe (nationale) et interne. 428 décès (28% de la cohorte). <b>9 cas</b>, <b>SMR= 1,45 [0,76-2,75]</b>, sans tendance à la relation dose-effet. Comparaison interne : <b>excès significatif</b> cancer de l'oesophage <b>associé à l'exposition cumulée à l'amiante, après ajustement sur le tabac</b> (p tendance significative pour des niveaux d'exposition croissants <b>HR = 1, HR = 20 et HR = 3</b>, pas d'information sur la définition des niveaux).</p> <p>&gt;&gt;&gt; Risque de biais : pas de décote car 50% en T3. Incohérence : résultats différents (2 études positives et une 3è avec suggestion de risque augmenté dans les groupes avec exposition cumulée la plus élevée) expliqués</p>	0								0		3	effet détecté	modéré



Sites	Con fiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Cohérence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			par différences de design donc pas de décote // Dose-réponse : pas de surcote même si 1 étude chinoise suggérant relation dose effet (faible N cas ; association non linéaire, maximale pour le groupe exposition cumulée 2 et pas le groupe avec exposition cumulée max) // Cohérence : non appliquée car résultats positifs seulement ponctuels. // Décision : effet détecté, niveau de confiance final : 3, niveau de preuve : modéré.													
Pancréas – incidence	2	_Barbiero 2018	_Barbiero 2018 : T3, 2 488 hommes sans cancer prévalent entre 1995 et 2009, étude cohorte rétrospective, surveillance de travailleurs exposés à l'amiante, comparaison externe, <b>10 cas, SIR = 1,14 (0,55 - 2,10)</b> >>> Risque de biais : décote car étude en T3 // Pas d'autre décote ni surcote. // Niveau de confiance final : 1. Conclusion sur ligne en dessous.	-1										1		
Pancréas – incidence	3	_Boulangier 2015, De la Provoté 2002, Clin 2009 _Santibañez 2010	_Boulangier 2015 + associés : T3, Cohorte rétrospective de travailleurs exposés à l'amiante, comparaison externe // De La Provoté : 1 820 sujets (1 454 hommes, 366 femmes), <b>3 cas, SIR = 1,15 (0,23 - 3,37)</b> // Clin 2009 : 2 024 sujets (1 604 hommes, 420 femmes), <b>5 cas, SIR = 0,98 (0,32 - 2,29). SIR restent non significatifs selon index cumulés d'exposition à l'amiante et sexe et selon la durée d'exposition et sexe // Boulangier 2015 : 2024 sujets, hommes : 7 cas, SIR=1,24 (0,49-2,55). Femmes, 0 cas. Non significatif pour les autres analyses identique Clin.</b> _Santibañez 2010 : T3, étude cas-témoins hospitalier, 161 cas incident de cancer du pancréas hospitalisés (région d'Espagne), 455 témoins. Exposition évaluée par matrice FUNJEM. <b>Niveau exposition faible : 1,30 (0,77 - 2,18) pour 31 cas - niveau exposition élevée : 0,84 (0,22 - 3,20) pour 3 cas.</b> >>> Risque de biais : décote car études en T3. Incohérence : pas de décote car résultats tous non significatifs. Invalidité : pas de décote. Imprecision : décote car très peu de cas et IC imprécis selon critères. // Amplitude : pas de surcote car risque autour de 1. Dose-réponse : pas de surcote car les données ne permettent pas d'évaluer la dose-réponse. Facteurs de confusion résiduels : pas de surcote car études non significatives // Confiance finale : 2. Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de preuve : inadéquat.	-1										2	pas d'effet	Inadéquat
Pancréas – mortalité	2	_Liddell 1997, McDonald 1993, 1980 & 1973 _Oddone 2017 _Ohlson 1984 _Pira 1999	_Liddell 1997 + associés : Québec, 9780 hommes nés 1891-1920, suivis jusqu'en mai 1992. Mines, chrysotile. SMR sans IC. Enquête téléphonique + registres décès + dossiers médicaux. 13 niveaux d'exposition. Tabac pris en compte. <b>Pas de détail SMR pour cancer du pancréas sauf McDonald 1993 (à vérifier). 74 cas, SMR global 1,02 non significatif. SMR forte exposition : 1,34 non significatif. Pas d'IC. 4 groupes d'exposition cumulée croissante, SMR de 0,91 à 1,34 (non significatif on suppose).</b> _Oddone 2017 : Italie, ouvriers du fibrociment, cohorte hommes et femmes, chrysotile et crocidolite, amosite en adjuvant. 3 452 ouvriers employés de 1932 à 1992, analyse restreinte aux employés à la date du 1/1/1950 ou après, n=2 012 ouvriers. 184 PDV (9%), analyse des 1 818 restants. Registre des décès. Mesures d'exposition à partir 1981 (toujours faibles <2f/cc), pas d'idée sur ce qui se passe avant 1981. Suivi jusqu'en 2014. <b>Hommes 7 cas, SMR 0,44 [0,18-0,91]. Femmes 1 cas, SMR 0,66 [0,02-3,67]. SMR 2 sexes: 0,46 [0,20-0,91].</b> Cohorte de faible effectif, peu de cas. _Ohlson 1984 : Suède, ouvriers fabrique/maintenance trains, chrysotile, amphibole, crocidolite. Période 1951-1980. 3297 employés. Estimation de l'exposition en 5 classes (f/mL). SMR sans IC. Registre national de santé et de décès. Tabac pris en compte. Cancer pancréas : <b>17 cas, SMR 111, Non statistiquement significatif.</b> _Pira 1999 : Italie, ouvriers hommes du géothermique employés au moins 3 mois entre 1950 et 1990. 4 237 hommes. Registres municipaux des décès. Tables mortalité nationales et régionales. SMR avec IC. Pas de prise en compte du tabac. Estimation de l'exposition : sans mesures. Cancer pancréas : <b>15 cas SMR 136,3 [76,2-224,7].</b> >>> Décote pour risque de biais car Tier 3. Pas d'autre décote. Pas de surcote. Niveau de confiance final : 1. Conclusion sur la ligne en dessous.	(-1)										1		
Pancréas – mortalité	3	_Acheson 1984 _Hein 2007, Brown 1994 _Levin 2016 & 1998 _Lin 2014	_Acheson 1984 : UK, cohorte de 5 969 hommes industrie d'isolant en amosite (6 722 au total), employés de 1947 à 1979, mortalité à fin 1980, SMR avec IC. 5 catégories d'exposition (pas de mesures avant 1969). Excès de mortalité par cancer poumon, plèvre et asbestose : SMR 144, p<0,01. Pas d'excès pour cancer pancréas : <b>3 cas, SMR 96, non statistiquement significatif.</b> Prise en compte consommation tabac à partir de 1971. _Hein 2007 : USA, Caroline du sud, 3 072 ouvriers du textile, chrysotile, employés de 1916 à 1977, suivi jusqu'en 2001. Population de référence USA et caroline du sud). Estimation de l'exposition par des algorithmes, pas de prise en compte du tabac. SMR tous cancers : 1,27 [1,16-1,39], p<0,01 (hommes <i>white</i> 1,58 [1,37-1,80], femmes 1,14 [0,97-1,32]). <b>Pancréas : SMR 1,15 [0,71-1,75], 21 cas (9 hommes <i>white</i>, 5 hommes <i>non white</i>, 7 femmes).</b> Brown 1994 : chrysotile, 3022 (1 229 femmes, 1 247 hommes <i>white</i> , 564 hommes <i>non white</i> ), certificats de décès, 23% femmes perdues de vue, exposition individuelle estimée en nombre de f/cm <sup>3</sup> . Augmentation SMR tous cancers. Cancer pancréas : hommes <i>white</i> , 7 cas, SMR 1,46 [0,68-2,74]. Hommes <i>non white</i> , 4 cas, SMR 1,28 [0,44-2,92]. Femmes 4 cas, SMR 0,72 [0,25-1,65]. _Levin 2016 et 1998 : T3. Levin 1998, USA, Texas, 1 130 ouvriers conduits en amosite. Suivis jusqu'en 1993. SMR et IC. Population de référence USA et Texas. Excès de cancers bronchiques et mésothéliome. SMR tous cancers : 231 [183-289]. <b>Pancréas 3 cas, SMR 179 [37-523]. Levin 2016, suivi jusqu'en 2011, 9 cas, SMR 164 [75-312].</b>	-1										2	pas d'effet	inadéquat

Sites	Con fiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprecision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Cohérence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve
			<u>Lin 2014</u> : Chine, 1 539 mineurs, chrysotile, employés de 1958 à 1981, suivis jusqu'en 2006. Dossiers médicaux. SMR avec IC, 3 niveaux d'exposition, tabac pris en compte. <b>3 cas SMR 3,23 [1,10-9,49]</b> . >>> Décote pour risque de biais car 2 études en Tier 3. Pas d'autre décote. Pas de surcote. Confiance finale : 2. Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de preuve : inadéquat.													
Rectum – incidence	2	_Danielsen 1993 _Jakobsson 1994 _Meurman 1994 _Raffn 1996 & 1989	<u>Danielsen 1993</u> : T3. Cohorte rétrospective, chantiers navals, Norvège. Calcul du N cas attendus basé sur les taux d'incidence nationaux spécifiques à 5 ans pour hommes norvégiens sur chaque année de 1953 à 1990 pour la cohorte entière. Groupe de comparaison interne pour les sous-cohortes de travailleurs à risque ( <i>shipyard production workers</i> , n=3325). 4 571 travailleurs totaux. <b>SIR rectum = 90 (52-144), 17 cas rectum, quand comparaison interne.</b> <u>Jakobsson 1994</u> : T3. Etude rétrospective sur cohortes poolées, incidence et mortalité, 2 507 travailleurs exposés à amiante entre 1907 et 1977, comparé à une population de travailleurs hors amiante (n=3 965) et une popu de pêcheurs (n=8 092). Résultat rectum : <b>13 cas rectum dans groupe exposé amiante, SIR 1,87 [0,88-2,83]</b> . <u>Meurman 1994</u> : T3. 736 hommes et 137 femmes. Cohorte rétrospective, critères d'inclusion : avoir travaillé au moins 3 mois dans un des deux mines entre le 1er janvier 1953 et le 1er juillet 1967, exposition professionnelle évaluée sur durée d'exposition (au moins trois mois / au moins cinq ans) et intensité (très exposé=travailleurs mines et usines / modérément exposé = autres travailleurs). <b>Cancer rectum uniquement pour les femmes : 1 cas observé (SIR=1,52 (0,04-8,44))</b> . Rectum pas examiné chez les hommes. <u>Raffn 1996 &amp; 1989</u> : T3. Cohorte rétrospective, 8 580 personnes identifiées (7 996 hommes, 584 femmes), ethnie non précisée, ni âge. Analyse portant sur incidence cancers chez les hommes. Dans étude d'incidence portant spécifiquement sur <b>rectum chez les hommes</b> (Raffn 1996) ( <b>SIR 1,40 [1,06-1,82], n= 51 cas en tout</b> ). Chez les hommes, excès presque significatif si le délai écoulé depuis le début de l'exposition dépasse 15 ans, <b>SIR cancer du rectum (35 cas) 1,33 [0,99-1,75]</b> . Pour ceux qui ont moins de 15 ans de latence, SIR=1,48 non significatif avec 16 cas. >>> Décote pour risque de biais car majorité des publications Tier 3. Pas de surcote. Niveau de confiance final : 2. Conclusion sur la ligne suivante.	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
Rectum – incidence	3	_Gerhardsson 1992 _Paris 2017 _Wu 2015, 2014 & 2013	<u>Gerhardsson 1992</u> : T2. Etude cas-témoins, habitants de la région de Stockholm, ayant résidé en Suède au moins la moitié de leur vie, nés entre 1907 et 1946. 569 cas de cancer colorectal (sources = dossiers médicaux et registre régional des cancers), 512 contrôles sans cancer colorectal. Exclusion des sujets à haut risque (MICI, polyposes). Augmentation du risque de cancer du <b>rectum</b> pour <b>hommes</b> exposés à l'amiante ( <b>RR=2,2 (1,0-4,7)</b> ), <b>non significatif après ajustement</b> sur âge, IMC, alimentation, et activité physique ( <b>RR=1,9 (0,80-4,60)</b> ). Après ajustement sur autres expositions, <b>RR amiante = 1,2 (0,5-3,0)</b> . <u>Paris 2017</u> : T3. Cohorte prospective (rétrospective pour la caractérisation de l'exposition) ARDCO : 14 515 hommes – 12 718 hommes non décédés en 2011 et pour lesquels un questionnaire a été envoyé – 3 828 questionnaires retournés – 3 579 questionnaires complets pour les analyses ARDCO-Nut. <b>62 cas de cancers du rectum</b> . Association positive significative pour temps de latence depuis première exposition 20-40 ans ( <b>HR = 4,57 [1,14, 18,27]</b> ), <b>mais pas pour index d'exposition cumulé</b> . Après ajustement sur les facteurs nutritionnels, les chiffres ne sont pas donnés dans la publication (certains à cause de l'effectif qui était trop faible - car informations nutritionnelles disponibles dans un sous groupe uniquement). <u>Wu 2015, 2014 &amp; 2013</u> : T3. Chine. Beaucoup d'analyses en sous groupes et possibles co-expositions. 12 cas rectum pour la publication 2015, <b>HR=0,85 (0,46-1,57)</b> pour tous les postes de travail mais pas de stratification par types de postes. 10 cas dans publication 2014, selon la latence : <b>SIR=0,51 (0,25-0,94) - même observation pour le côlon</b> . >>> Décote pour risque de biais car T3. Décote pour imprécision proposée mais non appliquée. Surcote pour amplitude proposée mais non appliquée. Niveau de confiance final : 2. Conclusion : pas d'effet détecté mais signal. Niveau de preuve : inadéquat avec signal.	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	Pas d'effet détecté (mais signal)	Inadéquat avec signal
Rectum – mortalité	2	_Oddone 2017	<u>Oddone 2017</u> : T3, Italie. Mélange de fibres. 1 663 hommes et 155 femmes (1 205 et 133 décès respectivement.). <b>6 cas cancer rectum hommes : SMR=0,61 (0,22-1,32)</b> non significatif. 0 cas chez les 133 femmes décédées. Beaucoup de mésothéliomes pleuraux (74) et péritonéaux (14) et cancers bronchiques (169), donc - confiance diagnostic (population un peu étrange car niveau d'exposition à partir de 1981 <2f/mL sans précisions des années précédentes). >>> Décote pour risque biais car T3. Surcote pour facteurs de confusion résiduels proposée mais non adoptée suite discussion autour des lignes directrices. Niveau de confiance final : 1. Conclusion sur ligne en dessous.	-1							0			1		
Rectum – mortalité	3	_Acheson 1984 _Frost 2008 _Gardner 1986 _Hein 2007, Brown 1994	<u>Acheson 1984</u> : T2. 5 969 hommes inclus, 422 décédés. <b>4 cas cancer rectum, SMR=124</b> non significatif. <u>Frost 2008</u> : T3. 52 387 personnes totales (3 165 décès), retrait de l'amiante en Angleterre, <b>43 cas hommes cancer rectum, SMR=169 (122-227)</b> . Sous population avec plus de données disponibles : n=31 302, 985 décès totaux, <b>15 cas hommes cancer rectum, SMR=207 (115-341)</b> . NB : aucun effet pour le côlon + N cas proches entre rectum et côlon.	-1			0		0		0			2	pas d'effet détecté	inadéquat

Sites	Con fiance initiale	Corpus d'études	Commentaires pour le remplissage de la ligne de preuve	Risque de biais	Incohérence inexpliquée	Invalidité externe	Imprécision	Biais de publication	Amplitude de l'effet	Dose réponse	Facteurs de confusion résiduels	Cohérence	Autres	Niveau de con fiance final	Un effet sur la santé a-t-il été détecté ?	Niveau de preuve	
		_Levin 2016 & 1998 _Magnani 2008	_Gardner 1986 : T3. 1 510 hommes et 657 femmes (384 et 102 décès respectivement). <b>5 cas</b> observés pour 6,2 attendus (dans le texte), <b>non significatif</b> pour les deux sexes. _Hein 2007 + associé: T2. 1 307 hommes, <b>4 cas</b> cancer rectum (2,2 attendus total), <b>SMR 0,66 (0,08-2,38) chez les hommes white et 1,54 (0,19-5,55) chez les non white</b> . 1 265 femmes, <b>5 cas</b> cancer rectum, <b>SMR 1,77 (0,57-4,13)</b> . Deux sexes : <b>9 cas</b> observés, SMR = 1,26 (0,57-2,38) _Levin 2016 & 1998 : T3. 1 130 hommes, 569 décès totaux, <b>0 cas</b> cancer rectum (et 20 cas cancer côlon, mélange entre les deux sièges ?). Levin 1998 : 0 cas de cancer du rectum. _Magnani 2008 : T3. Italie, 2 657 hommes, 1 438 décédés, <b>8 cas</b> cancer rectum, <b>SMR=65 non significatif</b> . 777 femmes, 371 décédées, <b>9 cas</b> cancer rectum, <b>SMR=318 (145-604)</b> . >>> Décote pour risque de biais car majorité en T3. Décote pour imprécision proposée mais non appliquée. Surcote pour amplitude de l'effet proposée car 2 risques observés élevés (mais 1 chez les hommes et 1 chez les femmes + N cas problématique dans Frost) mais finalement non appliquée. // Niveau de confiance final : 2. Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de preuve : inadéquat.														
Voies biliaires – incidence	2	_Raffn 1996 & 1989	_Raffn 1996 & 1989 : T3. Analyse portant sur l'incidence et la mortalité chez les hommes (n=7996) et les femmes (n=584), cohorte rétrospective d'ouvriers de production d'amiante ciment (Eternit), Raffn 1989 <b>cancer voies biliaires 6 cas SIR =1,78 [0,65-3,88]</b> . Raffn 1996, <b>données uniquement sur cancer colorectal</b> . >>> Risque de biais : étude en T3. Incohérence : une seule étude. Imprécision : pas d'imprécision selon critères quantitatifs // Amplitude d'effet : pas de surcote car risque autour de 1. Dose-réponse : pas de surcote les données ne permettent pas d'évaluer dose-réponse. Facteurs de confusion résiduels : pas de surcote études non significatives. // Niveau de confiance final : 1. Conclusion sur ligne en dessous.	-1										1			
Voies biliaires – incidence	3	_Boulangier 2015, De la Provoté 2002, Clin 2009	_Boulangier 2015 + associés : Cohorte rétrospective de travailleurs exposés à l'amiante, comparaison externe. De La Provoté : 1 820 sujets (1 454 hommes, 366 femmes), <b>1 cas de cancer des voies biliaires SIR = 1,67 (0,02 - 9,27)</b> . Clin 2009 : 2 024 sujets (1 604 hommes et 420 femmes), <b>3 cas de cancer des voies biliaires SIR = 1,92 (0,38 - 5,60)</b> , <b>SIR restent non significatifs selon index cumulé d'exposition à l'amiante et selon la durée d'exposition</b> . Boulangier 2015 : 2024 sujets, <b>hommes 4 cas cancer SIR=2,84 (0,76-7,26) et femmes 0 cas. Non significatif pour les autres analyses</b> ; identique Clin. >>> Risque de biais : étude en T3 donc décote. Incohérence : non car un seul pool d'étude. Imprécision : décote car imprécision selon critères quantitatifs // Amplitude d'effet : pas de surcote car une seule publi ou RR>2. Dose-réponse : les données ne permettent pas d'évaluer la dose-réponse. Facteurs de confusion résiduels : pas de surcote car études non significatives. Niveau de confiance final : 1. Conclusion : pas d'effet détecté. Niveau de preuve : inadéquat.	-1			-1								1	Pas d'effet	inadéquat
Voies biliaires – mortalité	3	_Lin 2014	_Lin 2014 : T3. 2 cas observés vs. 0,29 attendus. <b>SMR=6,9 (1,89-25,15)</b> , suivi de 26 ans, pas de catégorisation selon intensité de l'exposition cumulative. Comparaison par rapport à données nationales de mortalité, pas d'ajustement autre que l'âge et le sexe. >>> Décote pour risque de biais et décote pour imprécision. Surcote pour amplitude possible mais non appliquée car un seul papier sur la ligne et imprécis (N cas très faible) // Conclusion : une seule étude dispo donc conclusion sur signal uniquement. Niveau de confiance final : 1. Niveau de preuve : inadéquat avec signal.	-1			-1								1	Pas d'effet mais signal (dans la seule étude dispo)	Inadéquat avec signal

## Annexe 12 : Lignes de preuves pour répondre à la question clé 3

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Coherence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
4	Oesophage	In utero / ingestion Rat/hamster Chrysotile Chronique	NTP 1985 NTP 1990b	<b>RATS (NTP 1985)</b> <u>Lésions non néoplasiques</u> SR : pas d'augmentation IR : pas d'augmentation <b>Tumeurs</b> SR : pas de données IR : pas de différence <b>HAMSTERS (NTP 1990b)</b> Pas de tumeur Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 espèces étudiées (rat, hamster) et même quantité de fibres administrée (1% dans nourriture) résultats concordants Note : 1	1/2 justification de la dose - NTP 1985 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1990b : pas de justification. Note : 0	NTP 1985 - T1 NTP 1990b - T1 Il existe des données sur les caractéristiques des échantillons Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
4	Oesophage	In utero / ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	NTP 1983 NTP 1988 NTP 1990a NTP 1990c	Tumeurs inexistantes dans tous les groupes et toutes les publications sauf pour le groupe femelle trémolite (2/248, soit 1%) Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 modèles animaux (rat, hamster) ; même dose ; même vecteur (alimentation) Concordance des résultats Note : +1	1/4 justification de la dose - NTP 1988 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1983, NTP 1990a et NTP 1990c : pas de justification. Note : 0	Toutes les études en T1 Qualité exposition (++) et (++) sauf pour NTP 1983 (+) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
4	Oesophage	In utero / ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	NTP 1990a	<b>Lésions néoplasiques</b> 0 dans tous les groupes <b>Lésions non néoplasiques (hyperkératose)</b> Mâles : 12% chez traités vs 10% chez contrôles Femelles : 6% chez traités vs 6% chez contrôles Pas d'effet Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	1 seule étude, avec un seul modèle animal, une seule dose et un seul type de vecteur d'administration Note : 0	Pas de justification Note : 0	Etude en T1 Qualité exposition (++) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Oesophage	Gavage/intragastrique Rat Chrysotile Chronique	Kogan 1987 Ward 1980	Kogan 1987 : pas de tumeur observée quel que soit le groupe mais pas sûr que l'oesophage a été regardé Ward 1980 : publication ne fait pas mention d'avoir regardé l'oesophage Note : 0	1 seule dose par étude Note : 0	Même espèce pour les deux études (rat); intragastrique pour les deux Concordance des résultats. Note : 0	Pas de justification de dose Note : 0	2/2 Etudes en T2a Qualité exposition (+) pour Ward et (-) pour Kogan Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Kogan : Pas de tests statistique présenté et pas de discussion sur la différence significative observée entre groupes amiante et contrôle Note : 0	Kogan : Modèle discutable et difficilement extrapolable, avec positionnement capsule dans l'extomac contenant amiante en quantité importante et à demeure. Sexe pas précisé Ward : seulement mâles, temps d'exposition et de suivi court (en semaines et non en mois) Ward : intragastrique	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 dans 1/2 étude Note : -1	1	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Cohérence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
3	Oesophage	Gavage/intragastrique Rat Amphiboles Chronique	Ward 1980	analyse du tractus gastro-intestinal en entier et histologie des tumeurs <u>Expérimentation 1</u> : 21 rats; exposition 10 semaines, chrysotile et amosite, post exposition 24 semaines - Contrôles: solution saline et pas de traitement <u>Expérimentation 2</u> : 50 rats; exposition 10 semaines, amosite, post-exposition vie entière - Ctrls: PAS de groupe contrôle <u>Expérimentation 1</u> : pas de tumeur amosite <u>Expérimentation 2</u> : pas de tumeur mentionnée Note : 0	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même méthode d'injection; même espèce Note : 0	Pas d'essai préliminaire Note : 0	T2a - Pas de biais à Q8 Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas de groupe contrôle expérimentation 1 donc pas de statistiques Note : -1	Exposition de 10 semaines seulement Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 (expérimentation 1) Note : -1	1	Pas d'effet
3	Oesophage	Ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	Bolton 1982 Gross 1974 Hilding 1981 Smith 1980	Bolton : pas de tumeur mentionnée Gross : pas de tumeur mentionnée Hilding : pas de tumeur mentionnée Smith : pas de tumeur mentionnée Pas de tumeur Note : 0	Dose-réponse Bolton: 1 dose (5mg/g margarine) Gross : 2 doses crocidolite (5 et 10 mg/L) Hilding: 2 doses (20 et 300 mg/rat/j) Smith: 3 doses (0.5, 5 et 50mg)  3 études sur 4 avec différentes doses quelques tumeurs Note : +1	Différentes espèces (1 hamster, 3 rat) Cohérence, pas de tumeur Note : +1	Gross : essai préliminaire 20 et 40 mg crocidolite (1/4) Note : 0	Bolton : T2a - Q8: fibres UICC "+" Gross : T3b - Q8: origine non précisée: "+" Hilding : T2b - Q8, seulement un "plus", mais amosite UICC "+" Smith : T2a - Q8, "+" expos caractérisée "+" Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Bolton : 25 mois Gross : durée de vie (expérimentation 2) Hilding : durée de vie Smith : durée de vie Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	3	Pas d'effet
3	Oesophage	Ingestion Rat Chrysotile Subchronique/chronique	Bolton 1982 Cunningham 1977 Gibel 1976 Gross 1974 Wagner 1975	Bolton : 0 Cunningham : 0 Gibel : 2 papillomatoses oesophagiennes Gross : 0 Wagner : 0 4/5 études ne montrent pas d'effet. Les effets décrits par Gibel ont des tumeurs bénignes Note : 0	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même espèce, même vecteur, même mode d'administration Note : 0	Justification de la dose interne pour 1/5 publications (Wagner) et 1/5 expérimentation préliminaire (Cunningham) Note : 0	Bolton : T2a Cunningham : T2a Gibel : T2a Gross : T3b Wagner : T2a 4/5 études en T2a et notées (+) pour caractérisation exposition Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Effet mesuré pertinent (tumeur) Durée de suivi vie entière pertinente pour 4/5 études 2/5 études réalisées sur mâles +femelles Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	1/5 étude avec un nombre d'animaux > 50 Note : -1	2	Pas d'effet
3	Oesophage	Ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	Hilding 1981	Pas de tumeur Note : 0	2 doses faible et élevée 20 et 300 mg Note : +1	1 seule publication avec une 1 seule espèce 1 seule manip avec mélange Note : 0	Pas de justification des doses choisies Note : 0	T2b (<T2a) Qualité exposition (+) Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Sexe non précisé, pas d'invalidité externe Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	1	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance						Confiance finale	Effet détecté ?
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Coherence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication	Autres		
3	Estomac	Ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	Hilding 1981	Pas de tumeur Note : 0	2 doses faible et élevée 20 et 300 mg Note : +1	1 seule espèce étudiée dans la publication unique de la ligne de preuve Plusieurs protocoles expérimentaux étudiés, mais avec des doses différentes non comparables et des natures de fibre différente, voire des changements de type de fibre au cours de l'expérimentation Note : 0	Pas de justification des doses choisies Note : 0	T2b (<T2a) Qualité exposition (+) Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Sexe non précisé, pas d'invalidité externe Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	2	Pas d'effet
4	Estomac	In utero/ingestion Rat/hamster Chrysotile Chronique	NTP 1985 NTP 1990b	<b>RATS (NTP 1985)</b> <u>Lésions non néoplasiques</u> Pas de différence significative entre groupes témoin et amiante, pour mâles et femelles <u>Tumeurs</u> entre 0 et <1% dans groupes témoins et amiante Pas d'effet pour fibres SR et IR <b>HAMSTERS (NTP 1990b)</b> Mâles : IR: 3/244 (cancer des cellules squameuses, carcinome in-situ, adénome papillaire); Contrôles poolés: 3/464 (cancer des cellules squameuses) Femelles: IR: pas de tumeur Mâles : SR: pas de tumeur Femelles: SR: pas de tumeur quelques tumeurs chez le rat. Pas de grande magnitude Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 espèces étudiées (rat, hamster) et même quantité de fibres administrée (1% dans nourriture) résultats concordants Note : 1	1/2 justification de la dose - NTP 1985 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1990b : pas de justification. Note : 0	NTP 1985 - T1 NTP 1990b - T1 Il existe des données sur les caractéristiques des échantillons Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
4	Estomac	In utero/ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	NTP 1983 NTP 1988 NTP 1990a NTP 1990c	Pourcentage tumeurs entre 0 et 1%. Publication notable : NTP 1988 car chez mâles trouvent un total de 6 tumeurs de type différent (soit 2,41%) contre 1 chez groupe contrôle (0,86%) et chez les femelles 4 tumeurs différentes (1,6%) vs 0 dans groupe contrôle (0%) Pas de grande magnitude	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 modèles animaux (rat, hamster) ; même dose ; même vecteur (alimentation) Concordance des résultats Note : +1	1/4 justification de la dose - NTP 1988 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1983, NTP 1990a et NTP 1990c : pas de justification. Note : 0	Toutes les études en T1 Qualité exposition (++) et (++) sauf pour NTP 1983 (+) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet



Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Cohérence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
				cependant Note : 0											
4	Estomac	In utero/ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	NTP 1990a	Lésions néoplasiques 0% chez mâles traités vs 1% chez mâles contrôle 0% chez femelles traitées vs 0% chez mâles contrôle Pas d'effet Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	1 seule étude, avec un seul modèle animal, une seule dose et un seul type de vecteur d'administration Note : 0	Pas de justification Note : 0	Etude en T1 Qualité exposition (++) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Estomac	Ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	Bolton 1982 Gross 1974 Hilding 1981 Smith 1980	Bolton : 1 tumeur maligne gastrique amosite Gross : pas d'effet sur estomac (mais sur la base d'une « autopsie détaillée » sans précision) Hilding : pas de tumeur estomac Smith : 2 hamsters avec tumeur estomac Pas de grande magnitude Note : 0	Dose-réponse Bolton : 1 dose (5mg/g margarine) Gross : 2 doses crocidolite (5 et 10 mg/L) Hilding : 2 doses (20 et 300 mg/rat/j) Smith : 3 doses (0.5, 5 et 50mg)  3 études sur 4 avec différentes doses quelques tumeurs Note : +1	Différentes espèces (1 hamster, 3 rat) Cohérence, une tumeur chez rat et hamster (deux)  Note : +1	Gross : essai préliminaire 20 et 40 mg crocidolite (1/4) Note : 0	Bolton : T2a - Q8: fibres UICC "+" Gross : T3b - Q8: origine non précisée; "+" Hilding : T2b - Q8, seulement un "plus", mais amosite UICC "+" Smith : T2a - Q8, "++" exposition caractérisée "++" Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Bolton : 25 mois Gross : durée de vie (expérimentation n 2) Hilding : durée de vie Smith : durée de vie Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	3	Pas d'effet
3	Estomac	Gavage/intragastrique Rat Chrysotile Chronique	Kogan 1987 Ward 1980	Kogan 1987 : 3 tumeurs bénignes et 3 cancers (ou 4 si on prend le préestomac) vs 0 tumeurs chez les témoins pour expérimentation 2. Ward 1980 : pas de résultat pour l'estomac Note : 0	1 seule dose par étude Note : 0	Même espèce pour les deux études (rat); intragastrique pour les deux bien que méthodes différentes Pas de réelle concordance des résultats Note : 0	Pas de justification de dose Note : 0	2/2 Etudes en T2a Qualité exposition (+) pour Ward et (-) pour Kogan Note : 0	Effets chez Kogan qu'on ne retrouve pas chez Ward. Peut être dû au temps d'exposition n et temps de suivi plus faible chez ce dernier ainsi qu'à un nombre plus faible d'animaux Pas d'incohérence Note : 0	Kogan : Pas de tests statistique présenté et pas de discussion sur la différence significative observée entre groupes amiante et contrôle Note : 0	Kogan : Modèle discutable et difficilement extrapolable, avec positionnement capsule dans l'estomac contenant amiante en quantité importante et à demeure. Sexe pas précisé Ward : seulement mâles, temps d'exposition et de suivi court (en semaines et non en mois) Ward : intragastrique directement Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 dans 1/2 étude Note : -1	1	Pas d'effet
3	Estomac	Ingestion Rat Chrysotile Subchronique/chronique	Bolton 1982 Cunningham 1977 Gibel 1976 Gross 1974	Bolton : leiomyosarcome gastrique (4% (1/24) chez traités vs 0% chez contrôle) Cunningham : pas de lésion néoplasique Gibel 1976 : pas de lésion	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même espèce, même vecteur, même mode d'administration Note : 0	Justification de la dose interne pour 1/5 publication (Wagner) et 1/5 expérimentation préliminaire	Bolton : T2a Cunningham : T2a Gibel : T2a Gross : T3b Wagner : T2a	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Effet mesuré pertinent (tumeur) Durée de suivi vie entière pertinente pour	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	1/5 étude avec un nombre d'animaux > 50 Note : -1	2	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Cohérence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
			<b>Wagner 1975</b>	néoplasique Gross 1974 : pas de lésion néoplasique Wagner : 1 leiomyosarcome mais diagnostic incertain (3%, 1/32 vs. 0 chez contrôle) 3 études sur 5 ne montrent pas d'effet, 1 étude indique 1 lésion, et 1 autre peut-être 1 lésion Pas d'effet marqué Note : 0			(Cunningham) Note : 0	4/5 études en T2a et notées (+) pour caractérisation exposition Note : 0			4/5 études 2/5 études réalisées sur mâles +femelles Note : 0				
3	Intestin grêle	Ingestion Rat Chrysotile Subchronique/chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Cunningham 1977</b> <b>Gibel 1976</b> <b>Gross 1974</b> <b>Wagner 1975</b>	Bolton : 0 tumeur Cunningham : 1 tumeur vs 1 dans contrôle Gibel : 0 tumeur Gross : 0 tumeur Wagner : 0 tumeur Note : 0	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même espèce, même vecteur, même mode d'administration Note : 0	Justification de la dose interne pour 1/5 publication (Wagner) et 1/5 expérimentation préliminaire (Cunningham) Note : 0	Bolton : T2a Cunningham : T2a Gibel : T2a Gross : T3b Wagner : T2a 4/5 études en T2a et notées (+) pour caractérisation exposition Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Effet mesuré pertinent (tumeur) Durée de suivi vie entière pertinente pour 4/5 études réalisées sur mâles +femelles Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	1/5 étude avec nombre d'animaux > 50 Note : -1	2	Pas d'effet
3	Intestin grêle	Ingestion Rat Mélanges chrysotile/amphibole Chronique	<b>Hilding 1981</b>	1 leiomyome (groupe amiante forte dose) Pas effet important Note : 0	2 doses faible et élevée 20 et 300 mg Note : +1	1 seule espèce étudiée dans la publication unique de la ligne de preuve Plusieurs protocoles expérimentaux étudiés, mais avec des doses différentes non comparables et des natures de fibre différente, voire des changements de type de fibre au cours de l'expérimentation Note : 0	Pas de justification des doses choisies Note : 0	T2b (<T2a) Qualité exposition (+) Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Sexe non précisé, pas d'invalidité externe	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	2	Pas d'effet
4	Intestin grêle	<i>In utero</i> /ingestion Rat/hamster Chrysotile Chronique	<b>NTP 1985</b> <b>NTP 1990b</b>	<b>RATS (NTP 1985) Tumeurs</b> SR : <1% sauf pour Leiomyosarcome (1%) Pas de différence significative entre les groupes IR : entre 0 et < 1% sauf pour Leiomyosarcome (1%) <b>HAMSTERS (NTP 1990b)</b> Résultats « tractus GI » : 1% dans groupe amiante et 1% ou 2% dans les groupes témoins Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 espèces étudiées (rat, hamster) et même quantité de fibres administrée (1% dans nourriture) résultats concordants Note : +1	1/2 justification de la dose - NTP 1985 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1990b : pas de justification. Note : 0	NTP 1985 - T1 NTP 1990b - T1 Il existe des données sur les caractéristiques des échantillons Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance						Confiance finale	Effet détecté ?
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Coherence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication	Autres		
4	Intestin grêle	In utero/ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	<b>NTP 1983</b> <b>NTP 1988</b> <b>NTP 1990a</b> <b>NTP 1990c</b>	Pourcentage de tumeurs nul ou très faible (1%) dans tous les groupes (mâles et femelles) et pour toutes les publications Note : 0	Pas de dose-réponse interne Note : 0	2 modèles animaux (rat, hamster) ; même dose ; même vecteur (alimentation) Concordance des résultats Note : +1	1/4 justification de la dose - NTP 1988 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1983, NTP 1990a et NTP 1990c : pas de justification. Note : 0	Toutes les études en T1 Qualité exposition (++) et (++) sauf pour NTP 1983 (+) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
4	Intestin grêle	In utero/ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	<b>NTP 1990a</b>	Lésions néoplasiques (carcinome et polypes adénomateux) Mâles : 1% chez traités vs 3% chez contrôles Femelles : 1% chez traités vs 0% chez contrôles Lésions non néoplasiques 0 dans tous les groupes Pas d'effet Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	1 seule étude, avec un seul modèle animal, une seule dose et un seul type de vecteur d'administration Note : 0	Pas de justification Note : 0	Etude en T1 Qualité exposition (++) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Intestin grêle	Gavage/intragastrique Rat Chrysotile Chronique	<b>Kogan 1987</b> <b>Ward 1980</b>	Kogan 1987 : 1 adénocarcinome dans groupe traité vs 0 dans groupe contrôle Ward 1980 : 0 tumeur dans l'intestin grêle de groupe traité et groupe contrôle Note : 0	1 seule dose par étude Note : 0	même espèce pour les deux études (rat); même si méthodologie d'administration intragastrique légèrement différente pour les deux Concordance des résultats Note : +1	Pas de justification de dose Note : 0	2/2 Etudes en T2a Qualité exposition (+) pour Ward et (-) pour Kogan Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Kogan : Pas de tests statistiques présentés et pas de discussion sur la différence significative observée entre groupes amiante et contrôle Note : 0	Kogan : Modèle discuté et difficilement extrapolable, avec positionnement capsule dans l'estomac contenant amiante en quantité importante et à demeure. Sexe pas précisé Ward : seulement mâles, temps d'exposition et de suivi court (en semaines et non en mois) Ward : intragastrique directement Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 dans 1/2 étude Note : -1	2	Pas d'effet
3	Intestin grêle	Gavage/intragastrique Rat Amphiboles Chronique	<b>Ward 1980</b>	Analyse du tractus gastro-intestinal en entier et histologie des tumeurs <u>Expérimentation 1</u> : 21 rats; exposition 10 semaines, chrysotile et amosite, post exposition 24 semaines – Contrôles: solution saline et pas de traitement <u>Expérimentation 2</u> : 50 rats; exposition 10 semaines, amosite, post-exposition vie entière- Contrôles: PAS de	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même méthode d'injection; même espèce Note : 0	Pas d'essai préliminaire Note : 0	T2a - Pas de biais à Q8 Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas de groupe contrôle expérimentation 1 donc pas de statistiques Note : -1	Exposition de 10 semaines seulement Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 (expérimentation 1) Note : -1	1	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Cohérence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
				groupe contrôle Expérimentation 1: pas de tumeur amosite Expérimentation 2: 1/48 Note : 0											
3	Intestin grêle	Ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Gross 1974</b> <b>Hilding 1981</b> <b>Smith 1980</b>	Bolton: pas de tumeur intestin grêle Gross: pas d'effet sur intestin grêle (mais sur la base d'une « autopsie détaillée » sans précision) Hilding: pas de tumeur intestin grêle Smith: pas de tumeur intestin grêle Pas de tumeur Note : 0	Dose-réponse Bolton: 1 dose (5mg/g margarine) Gross: 2 doses crocidolite (5 et 10 mg/L) Hilding: 2 doses (20 et 300 mg/rat/j) Smith: 3 doses (0.5, 5 et 50mg) 3 études sur 4 avec différentes doses quelques tumeurs Note : +1	Différentes espèces (1 hamster, 3 rat) Cohérence, pas de tumeur Note : +1	Gross: essai préliminaire 20 et 40 mg crocidolite (1/4) Note : 0	Bolton : T2a - Q8: fibres UICC "+" Gross: T3b - Q8: origine non précisée; "+" Hilding: T2b - Q8, seulement un "plus", mais amosite UICC "+" Smith: T2a - Q8, "++" exposition caractérisée "++" Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Bolton : 25 mois Gross : durée de vie (expérimentation 2) Hilding : durée de vie Smith: durée de vie Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	3	Pas d'effet
3	Côlon	Ingestion Rat Chrysotile Subchronique/chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Cunningham 1977</b> <b>Gibel 1976</b> <b>Gross 1974</b> <b>Wagner 1975</b>	Bolton : 0 tumeur Cunningham : 1 tumeur vs 2 dans contrôle Gibel : 0 tumeur Gross : 0 tumeur Wagner : 0 tumeur Note : 0	aucune relation dose-réponse dans les 5 publications Note : 0	Même espèce, même vecteur, même mode d'administration Note : 0	Justification de la dose interne pour 1/5 publication (Wagner) et 1/5 expérimentation préliminaire (Cunningham) Note : 0	Bolton : T2a Cunningham : T2a Gibel : T2a Gross : T3b Wagner : T2a 4/5 études en T2a et notées (+) pour caractérisation exposition Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Effet mesuré pertinent (tumeur) Durée de suivi vie entière pertinente pour 4/5 études 2/5 études réalisées sur mâles + femelles Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	1/5 étude avec un nombre d'animaux > 50 Note : -1	2	Pas d'effet
3	Côlon	Ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	<b>Hilding 1981</b>	Pas de tumeur Note : 0	2 doses faible et élevée 20 et 300 mg Note : +1	1 seule espèce étudiée dans la publication unique de la ligne de preuve Plusieurs protocoles expérimentaux étudiés, mais avec des doses différentes non comparables et des natures de fibre différente, voire des changements de type de fibre au cours de l'expérimentation Note : 0	Pas de justification des doses choisies Note : 0	T2b (<T2a) Qualité exposition (+) Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Sexe non précisé, pas d'invalidité externe Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	2	Pas d'effet
4	Côlon	<i>In utero</i> /ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	<b>NTP 1983</b> <b>NTP 1988</b> <b>NTP 1990a</b> <b>NTP 1990c</b>	Groupes entre 0 et 1% de tumeurs observés, dans les 4 publications. Pas d'effet Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 modèles animaux (rat, hamster) ; même dose ; même vecteur	1/4 justification de la dose - NTP 1988 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue	Toutes les études en T1 Qualité exposition (++) et (++) sauf	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi);	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Coherence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
						(alimentation) Concordance des résultats Note : +1	biologique pour une étude vie entière. NTP 1983, NTP 1990a et NTP 1990c : pas de justification. Note : 0	pour NTP 1983 (+) et (++) Note : 0		Concordance des résultats Note : 0	mâles et femelles) Note : 0				
4	Côlon	In utero/ingestion Rat Mélanges chrysotile/amphibole Chronique	NTP 1990a	Lésions néoplasiques (carcinome et polypes adénomateux) Mâles : 1% chez traités vs 0% chez contrôles Femelles : 2% chez traités vs 1% chez contrôles Lésions non néoplasiques (parasitisme) Mâles : 4% chez traités vs 3% chez contrôles Femelles : 8% chez traités vs 2% chez contrôles Pas d'effet marqué Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	1 seule étude, avec un seul modèle animal, une seule dose et un seul type de vecteur d'administration Note : 0	Pas de justification Note : 0	Etude en T1 Qualité exposition (++) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles)	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Côlon	Gavage/intragastrique Rat/souris Amphiboles Unique/aigu	Corpet 1993	Pas d'effet chez la souris Augmentation chez le rat (indépendamment de la dose) Note : 0	recherche d'une relation dose-réponse avec 3 doses dans la même étude Note : +1	1 seule étude, avec deux espèces, effets différents entre espèces Note : 0	Pas de recherche de tumeurs Pas de justification de doses ou d'essai préliminaire Note : 0	Etude en T2a et qualité exposition (+) et (+) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Faible durée de l'exposition et suivi : 1 mois. Durée en cohérence avec l'effet recherche Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 mais justifié dans le contexte de l'étude Note : 0	4	Effet
3	Côlon	Gavage/intragastrique Rat/souris Chrysotile Unique/aigu	Corpet 1993	Pas d'effet chez la souris Augmentation chez le rat (indépendamment de la dose) Note : 0	1 seule dose par espèce Note : 0	1 seule étude, avec deux espèces, effets différents entre espèces Note : 0	Pas de recherche de tumeurs Pas de justification de doses ou d'essai préliminaire Note : 0	Etude en T2a et qualité exposition (+) et (+) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Faible durée de l'exposition et suivi : 1 mois. Durée en cohérence avec l'effet recherche Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 mais justifié dans le contexte de l'étude Note : 0	3	Effet
3	Côlon	Gavage/intragastrique Rat Chrysotile Chronique	Kogan 1987 Ward 1980	Kogan 1987 : pas de tumeurs observées quelque soit le groupe mais pas sûr que foie vraiment regardé Ward 1980 : 0 tumeur dans groupe traité et groupe contrôle Note : 0	1 seule dose par étude Note : 0	même espèce pour les deux études (rat); intragastrique pour les deux Concordance des résultats mais pas sûr que côlon vraiment regardé par Kogan Note : 0	Pas de justification de dose Note : 0	2/2 Etudes en T2a Qualité exposition (+) pour Ward et (-) pour Kogan Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Kogan : Pas de tests statistiques présentés et pas de discussion sur la différence significative observée entre groupes amiante et contrôle Note : 0	Kogan : Modèle discuté et difficilement extrapolable, avec positionnement capsule dans l'estomac contenant amiante en quantité importante et à demeure. Sexe pas précisé Ward : seulement mâles, temps d'exposition et de suivi court (en semaines et non en mois) Ward : intragastrique	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 dans 1/2 étude Note : -1	1	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Cohérence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
												directement			
4	Côlon	In utero/ingestion Rat/hamster Chrysotile Chronique	<b>NTP 1985</b> <b>NTP 1990b</b>	NTP 1985 Total gros intestin Mâles : IR: 9/250 (polyypes adénomateux); IR/prélevage: 2/100 ; Contrôles: 0/85 et 3/524; significatif P<0.03/ contrôles poolés Femelles: IR: 2/250 (polype adénomateux, leiomyome); IR/prélevage: 1/99 (leiomyome); contrôles: 0/87 Mâles:SR: 4/248 (polype adénomateux, lipome, leiomyosarcome); contrôles: 1/87 (leiomyosarcome) Femelles: SR: 4/244 (3 polyypes adénomateux, 1 leiomyosarcome); contrôles 1/87 (polype adénomateux) <b>NTP 1990b</b> : pas d'effet sur le côlon  1/2 montre une augmentation significative, pas de grande magnitude Note :0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 espèces étudiées (rat, hamster) et même quantité de fibres administrée (1% dans nourriture) résultats concordants Note : +1	1/2 justification de la dose - NTP 1985 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1990b : pas de justification. Note : 0	NTP 1985 - T1 NTP 1990b - T1 Il existe des données sur les caractéristiques des échantillons Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Côlon	Gavage/intragastrique Rat Amphiboles Chronique	<b>Ward 1980</b>	Analyse du tractus gastro-intestinal en entier et histologie des tumeurs <b>Expérimentation 1</b> : 21 rats; exposition 10 semaines, chrysotile et amosite, post exposition 24 semaines - Contrôles: solution saline et pas de traitement <b>Expérimentation 2</b> : 50 rats; exposition 10 semaines, amosite, post-exposition vie entière - Contrôles: <b>PAS de groupe contrôlé</b> Expérimentation 1: pas de tumeur amosite Expérimentation 2: <b>côlon OU coecum</b> 16/48 Note : 0	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même méthode d'injection; même espèce Note : 0	Pas d'essai préliminaire Note : 0	T2a - Pas de biais à Q8 Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas de groupe contrôle expérimentation 1 donc pas de statistiques Note : -1	Exposition de 10 semaines seulement Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 (expérimentation 1) Note : -1	1	Pas d'effet
3	Côlon	Ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Gross 1974</b> <b>Hilding 1981</b> <b>Smith 1980</b>	Bolton: pas de tumeur côlon Gross : pas d'effet sur côlon (mais sur la base d'une "autopsie détaillée" sans précision) Hilding: pas de tumeur côlon Smith: pas de tumeur côlon Pas de tumeur Note : 0	Dose-réponse Bolton: 1 dose (5mg/g margarine) Gross : 2 doses crocidolite (5 et 10 mg/L) Hilding: 2 doses (20 et 300 mg/rat/j) Smith: 3 doses	Cohérence; pas de tumeurs Note : +1	Gross : essai préliminaire 20 et 40 mg crocidolite (1/4) Note : 0	Bolton : T2a - Q8: fibres UICC "+" Gross : T3b - Q8: origine non précisée; "+" Hilding : T2b - Q8, seulement un "plus", mais amosite UICC "+"	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Bolton : 25 mois Gross : durée de vie (expérimentation 2) Hilding : durée de vie Smith: durée de vie Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	3	pas d'effet



Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Coherence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
					(0,5, 5 et 50mg) 3 études sur 4 avec différentes doses quelques tumeurs Note : +1			Smith : T2a - Q8, "++" exposition caractérisée "++" Note : -1							
4	Colorectum	Ingestion Rat Chrysotile Chronique	<b>Donham 1980</b>	Développement adénome ou adénocarcinomes 7.4% pour les rats nourris à l'amiante 3.5% pour ceux nourris de fibres "contrôle" Développement de lésions non-néoplasiques plus néoplasiques 17.9% pour les rats nourris à l'amiante 13.6% pour ceux nourris de fibres "contrôle" 8.2% pour ceux nourris avec la nourriture contrôle standard 4.0% pour la nourriture contrôle standard (non statistiquement significatif à 5%) Note : 0 car tendance d'effet seulement (pas significatif à 5%) Note : 0	Pas de relation dose-réponse Note : 0	1 seule étude, avec un seul modèle animal, une seule dose et un seul type de vecteur d'administration Note : 0	Animaux avec une espérance de vie très longue, beaucoup d'animaux, dose définie par expériences préliminaires, dose 'forte' Note : 1	Etude en T1 Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Rectum	Ingestion Rat Chrysotile Subchronique/chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Cunningham 1977</b> <b>Gibel 1976</b> <b>Gross 1974</b> <b>Wagner 1975</b>	Bolton : 0 tumeur Cunningham : 1 malin tumeur vs 2 bénins dans contrôle gros intestin Gibel : 0 tumeur Gross : 0 tumeur Wagner : 0 tumeur Note : 0	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même espèce, même vecteur, même mode d'administration Note : 0	Justification de la dose interne pour 1/5 publication (Wagner) et 1/5 expérimentation préliminaire (Cunningham) Note : 0	Bolton : T2a Cunningham : T2a Gibel : T2a Gross : T3b Wagner : T2a 4/5 études en T2a et notées (+) pour caractérisation exposition Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Effet mesuré pertinent (tumeur) Durée de suivi vie entière pertinente pour 4/5 études 2/5 études réalisées sur mâles +femelles Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	1/5 étude avec un nombre d'animaux > 50 Note : -1	2	Pas d'effet
3	Rectum	Ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	<b>Hilding 1981</b>	Pas de tumeur Note : 0	2 doses faible et élevée 20 et 300 mg Note : +1	1 seule espèce étudiée dans la publication unique de la ligne de preuve Plusieurs protocoles expérimentaux étudiés, mais avec des doses différentes non comparables et des natures de fibre différente, voire des changements de	Pas de justification des doses choisies Note : 0	T2b (<T2a) Qualité exposition (+) Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Sexe non précisé, pas d'invalidité externe Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	2	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Coherence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
						type de fibre au cours de l'expérimentation Note : 0									
4	Rectum	In utero/ingestion Rat/hamster Chrysotile Chronique	NTP 1985 NTP 1990b	RATS (NTP 1985) Pas de tumeur rapportée  HAMSTERS (NTP 1990b) Pas de tumeur rapportée Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 espèces étudiées (rat, hamster) et même quantité de fibres administrée (1% dans nourriture) résultats concordants Note : 1	1/2 justification de la dose - NTP 1985 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1990b : pas de justification. Note : 0	NTP 1985 - T1 NTP 1990b - T1 Il existe des données sur les caractéristiques des échantillons Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
4	Rectum	In utero/ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	NTP 1983 NTP 1990a NTP 1990c	Très peu de tumeurs rapportées quelle que soit la publication Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 modèles animaux (rat, hamster) ; même dose ; même vecteur (alimentation) Concordance des résultats Note : +1	Pas de justification. Note : 0	Toutes les études en T1 Qualité exposition (++) et (++) sauf pour NTP 1983 (+) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
4	Rectum	In utero/ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	NTP 1990a	Pas d'observations de lésions néoplasiques ou non néoplasiques, quel que soit le groupe Pas d'effet Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	1 seule étude, avec un seul modèle animal, une seule dose et un seul type de vecteur d'administration Note : 0	Pas de justification Note : 0	Etude en T1 Qualité exposition (++) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Rectum	Gavage/intragastrique Rat Chrysotile Chronique	Kogan 1987 Ward 1980	Kogan 1987 : pas de tumeurs observées quel que soit le groupe pas de mention du rectum dans la publication Ward 1980 : 0 tumeur rectale Note : 0	1 seule dose par étude Note : 0	Même espèce pour les deux études (rat); intragastrique pour les deux Pas sûr que site inclus dans publication Note : 0	Pas de justification de dose Note : 0	2/2 Etudes en T2a Qualité exposition (+) pour Ward et (-) pour Kogan Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Kogan : Pas de tests statistique présenté et pas de discussion sur la différence significative observée entre groupes amiante et contrôle Note : 0	Kogan : Modèle discutable et difficilement extrapolable, avec positionnement capsule dans l'extomac contenant amiante en quantité importante et à demeure. Sexe pas précisé Ward : seulement mâles, temps d'exposition et de suivi court (en semaines et non en mois) Ward : intragastrique directement Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 dans 1/2 étude Note : -1	1	Pas d'effet
3	Rectum	Gavage/intragastrique Rat Amphiboles	Ward 1980	analyse du tractus gastro-intestinal en entier et histo des tumeurs Expérimentation 1 : 21 rats;	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même méthode d'injection; même espèce Note : 0	Pas d'essai préliminaire 0	T2a - Pas de biais à Q8 Note : 0	pas d'incohérence	Pas de groupe contrôle expérimentation 1 donc pas de	Exposition de 10 semaines seulement Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 (expérimentatio	1	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Coherence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
		Chronique		exposition 10 semaines, chrysotile et amosite, post exposition 24 semaines - Contrôles: saline et no treatment <u>Expérimentation 2</u> : 50 rats; exposition 10 semaines, amosite, post-exposition vie entière - Contrôles: PAS de groupe contrôle Expérimentation 1: pas de tumeur amosite Expérimentation 2: pas de tumeur mentionnée Note : 0					0	statistiques Note : -1			n 1) Note : -1		
3	Rectum	Ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Gross 1974</b> <b>Hilding 1981</b> <b>Smith 1980</b>	Bolton : pas de tumeur mentionnée Gross : pas de tumeur mentionnée Hilding : pas de tumeur mentionnée Smith : pas de tumeur mentionnée Pas de tumeur Note : 0	Dose-réponse Bolton: 1 dose (5mg/g margarine) Gross : 2 doses crocidolite (5 et 10 mg/L) Hilding: 2 doses (20 et 300 mg/rat/j) Smith: 3 doses (0.5, 5 et 50mg)  3 études sur 4 avec différentes doses quelques tumeurs Note : +1	Note : 0	Gross : essai préliminaire 20 et 40 mg crocidolite (1/4) Note : 0	Bolton : T2a - Q8: fibres UICC "+" Gross : T3b - Q8: origine non précisée; "+" Hilding : T2b - Q8, seulement un "plus", mais amosite UICC "+" Smith : T2a - Q8, "++" exposition caractérisée "++" Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Bolton : 25 mois Gross : 21 mois Hilding : durée de vie Smith: Durée de vie Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	3	pas d'effet
3	Foie	Ingestion Rat Chrysotile Subchronique/chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Cunningham 1977</b> <b>Gibel 1976</b> <b>Gross 1974</b> <b>Hasanoglu 2008</b> <b>Wagner 1975</b>	Bolton : 0 tumeur Cunningham : 7 tumeurs vs 6 dans contrôle Gibel : 4 carcinomes hépatiques dans groupe amiante vs 3 sarcomes hépatiques dans groupe talc vs 2 sarcomes hépatiques dans groupe témoin Gross : 0 tumeur Hasanoglu : 0 tumeur Wagner : 0 tumeur Note : 0	Aucune relation dose-réponse dans les 5 publications et une relation dose-réponse dans 1/6 Note : 0	Même espèce, même vecteur, même mode d'administration Note : 0	Pas de justification du choix de la dose sauf dans l'étude d'Hasanoglu (2008) Note : 0	Bolton : T2a Cunningham : T2a Gibel : T2a Gross : T3b Wagner : T2a Hasanoglu : T2a 4/6 études en T2a et notées (+) sauf Gross et Hasanoglu (-) pour caractérisation exposition Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	4/6 ont fait des statistiques Pas d'imprécision Note : 0	Effet mesuré pertinent (tumeur) Durée de suivi vie entière pertinente 2/6 études réalisées sur mâles +femelles (Hasanoglu pas précisé) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	1/6 étude avec un nombre d'animaux > 50 Note : -1	3	Pas d'effet
3	Foie	Ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	<b>Hilding 1981</b>	Pas de tumeur Note : 0	2 doses faible et élevée 20 et 300 mg Note : +1	1 seule espèce étudiée dans la publication unique de la ligne de preuve Plusieurs protocoles expérimentaux étudiés, mais avec des doses	Pas de justification des doses choisies Note : 0	T2b (<T2a) Qualité exposition (+) Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Sexe non précisé, pas d'invalidité externe Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	2	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet detecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Cohérence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
						différentes non comparables et des natures de fibre différente, voire des changement de type de fibre au cours de l'expérimentation Note : 0									
4	Foie	In utero/ingestion Rat Chrysotile Chronique	NTP 1985 NTP 1990b	<b>RATS (NTP 1985)</b> Lésions non néoplasiques Mâles : 9% vs 15% groupe contrôle Femelles : 5% vs 9% groupe contrôle <b>Tumeurs</b> Pas de différence significative entre les groupes <b>HAMSTERS (NTP 1990b)</b> 0% dans tous les groupes Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 espèces étudiées (rat, hamster) et même quantité de fibres administrée (1% dans nourriture) résultats concordants Note : +1	1/2 justification de la dose - NTP 1985 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1990b : pas de justification. Note : 0	NTP 1985 - T1 NTP 1990b - T1 Il existe des données sur les caractéristiques des échantillons Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Foie	Ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	Bolton 1982 Gross 1974 Hilding 1981 Smith 1980	Bolton : pas de tumeur mentionnée Gross : pas de tumeur mentionnée Hilding : pas de tumeur mentionnée Smith : pas de tumeur mentionnée Pas de tumeur Note : 0	Dose-réponse Bolton: 1 dose (5mg/g margarine) Gross : 2 doses crocidolite (5 et 10 mg/L) Hilding: 2 doses (20 et 300 mg/rat/j) Smith: 3 doses (0,5, 5 et 50mg) 3 études sur 4 avec différentes doses Note : +1	Différentes espèces (1 hamster, 3 rat) Cohérence, pas de tumeur Note : +1	Gross : essai préliminaire 20 et 40 mg crocidolite (1/4) Note : 0	Bolton : T2a - Q8: fibres UICC "+" Gross : T3b - Q8: origine non précisée; "+" Hilding : T2b - Q8, seulement un "plus", mais amosite UICC "+" Smith : T2a - Q8, "++" exposition caractérisée "++" Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Bolton : 25 mois Gross : durée de vie (expérimentation 2) Hilding : durée de vie Smith : durée de vie Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	3	Pas d'effet
4	Foie	In utero/ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	NTP 1983 NTP 1988 NTP 1990a NTP 1990c	Pourcentage tumeurs dans groupe traité inférieur ou égal à celui du groupe témoin correspondant, quel que soit le sexe et quel que soit la publication Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 modèles animaux (rat, hamster) ; même dose ; même vecteur (alimentation) Concordance des résultats Note : +1	1/4 justification de la dose - NTP 1988 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1983, NTP 1990a et NTP 1990c : pas de justification. Note : 0	Toutes les études en T1 Qualité exposition (++) et (++) sauf pour NTP 1983 (+) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
4	Foie	In utero/ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	NTP 1990a	Carcinome hépatocellulaire Mâles : 5% chez traités vs 8% chez contrôles Femelles : 0 dans les deux groupes Nodules néoplasiques Mâles : 5% chez traités vs 8% chez contrôles Femelles : 4% chez traitées	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	1 seule étude, avec un seul modèle animal, une seule dose et un seul type de vecteur d'administration Note : 0	Pas de justification Note : 0	Etude en T1 Qualité exposition (++) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Cohérence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprecision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
				vs 3% chez contrôles Pas d'effet Note : 0											
3	Foie	Gavage/intragastrique Rat Chrysotile Chronique	<b>Kogan 1987</b> <b>Ward 1980</b>	Kogan 1987 : pas de tumeurs observées quel que soit le groupe mais pas sûr qu'effet sur le foie ait été regardé Ward 1980 : 0 tumeur rapportée mais pas sûr qu'effet sur le foie ait été regardé Note : 0	1 seule dose par étude Note : 0	Même espèce pour les deux études (rat); intragastrique pour les deux Concordance des résultats mais pas sûr que foie vraiment regardé Note : 0	Pas de justification de dose Note : 0	2/2 Etudes en T2a Qualité exposition (+) pour Ward et (-) pour Kogan Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Kogan : Pas de tests statistique présenté et pas de discussion sur la différence significative observé entre groupes amiante et contrôle Note : 0	Kogan : Modèle discutabile et difficilement extrapolable, avec positionnement capsule dans l'extomac contenant amiante en quantité importante et à demeure. Sexe pas précisé Ward : seulement mâles, temps d'exposition et de suivi court (en semaines et non en mois) Ward : intragastrique directement Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 dans 1/2 étude Note : -1	1	Pas d'effet
3	Foie	Gavage/intragastrique Rat Amphiboles Chronique	<b>Ward 1980</b>	analyse du tractus gastro-intestinal en entier et histologie des tumeurs <u>Expérimentation 1</u> : 21 rats; exposition 10 semaines, chrysotile et amosite, post exposition 24 semaines - Contrôles: solution saline et pas de traitement <u>Expérimentation 2</u> : 50 rats; exposition 10 semaines, amosite, post-exposition vie entière – Contrôles: PAS de groupe contrôle Expérimentation 1: pas de tumeur amosite Expérimentation 2: pas de tumeur mentionnée Note : 0	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même méthode d'injection; même espèce Note : 0	Pas d'essai préliminaire Note : 0	T2a - Pas de biais à Q8 Note : 0	pas d'incohérence Note : 0	Pas de groupe contrôle expérimentation 1 donc pas de statistiques Note : -1	Exposition de 10 semaines seulement Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 (expérimentation 1) Note : -1	1	Pas d'effet
3	Voies biliaires	Ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Gross 1974</b> <b>Hilding 1981</b> <b>Smith 1980</b>	Bolton : pas de tumeur mentionnée Gross : pas de tumeur mentionnée Hilding : pas de tumeur mentionnée Smith : pas de tumeur mentionnée Pas de tumeur Note : 0	Dose-réponse Bolton: 1 dose (5mg/g margarine) Gross : 2 doses crocidolite (5 et 10 mg/L) Hilding: 2 doses (20 et 300 mg/rat/j) Smith: 3 doses (0,5, 5 et 50mg) 3 études sur 4	Différentes espèces (1 hamster, 3 rat) Cohérence, pas de tumeur Note : +1	Gross : essai préliminaire 20 et 40 mg crocidolite (1/4) Note : 0	Bolton : T2a - Q8: fibres UICC "+" Gross : T3b - Q8: origine non précisée; "+" Hilding : T2b - Q8, seulement un "plus", mais amosite UICC "+" Smith : T2a - Q8, "++"	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Bolton : 25 mois Gross : durée de vie (expérimentation 2) Hilding : durée de vie Smith: durée de vie Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	3	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet detecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Coherence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
					avec différentes doses Note : +1			exposition caractérisée "++" Note : -1							
4	Voies biliaires	<i>In utero</i> /ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	<b>NTP 1983</b> <b>NTP 1988</b> <b>NTP 1990a</b> <b>NTP 1990c</b>	NTP 1983 : pas de tumeur chez mâles et femelles (pour groupes contrôle et traité) NTP 1988 : pas de différence entre contrôles et traités pour les lésions non néoplasiques. Pas de tumeur chez mâles et femelles dans groupes contrôle et traité NTP 1990a : pas de différence entre contrôles et traités pour les lésions non néoplasiques. pas de tumeur chez mâles et femelles NTP 1990 c : pas de différence entre contrôles et traités pour les lésions non néoplasiques. chez mâles, incidence carcinome 0,4% (1/250) dans groupe traités vs 0% (0/118) dans groupe contrôle- pas de tumeurs chez femelles Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 modèles animaux (rat, hamster) ; même dose ; même vecteur (alimentation) Concordance des résultats Note : +1	1/4 justification de la dose - NTP 1988 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1983, NTP 1990a et NTP 1990c : pas de justification. Note : 0	Toutes les études en T1 Qualité exposition (++) et (++) sauf pour NTP 1983 (+) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
4	Voies biliaires	<i>In utero</i> /ingestion Rat/hamster Chrysotile Chronique	<b>NTP 1985</b> <b>NTP 1990b</b>	NTP 1983 : pas de tumeur chez mâles et femelles NTP 1990b : pas de tumeur chez mâles et femelles Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 espèces étudiées (rat, hamster) et même quantité de fibres administrée (1% dans nourriture) résultats concordants Note : +1	1/2 justification de la dose - NTP 1985 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1990b : pas de justification. Note : 0	NTP 1985 - T1 NTP 1990b - T1 Il existe des données sur les caractéristiques des échantillons Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Voies biliaires	Gavage/intragastrique Rat Amphiboles Chronique	<b>Ward 1980</b>	analyse du tractus gastro-intestinal en entier et histologie des tumeurs Expérimentation 1 : 21 rats; exposition 10 semaines, chrysotile et amosite, post exposition 24 semaines - Contrôles: solution saline et pas de traitement Expérimentation 2: 50 rats; exposition 10 semaines, amosite, post-exposition vie entière - Contrôles: PAS de groupe contrôle Expérimentation 1: pas de tumeur amosite Expérimentation 2: pas de tumeur mentionnée Note : 0	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même méthode d'injection; même espèce Note : 0	Pas d'essai préliminaire Note : 0	T2a - Pas de biais à Q8 Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas de groupe contrôle expérimentation 1 donc pas de statistiques Note : -1	Exposition de 10 semaines seulement Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 (expérimentation n 1) Note : -1	1	Pas d'effet



Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Coherence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
3	Voies biliaires	Ingestion Rat Chrysotile Subchronique/chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Cunningham 1977</b> <b>Gibel 1976</b> <b>Gross 1974</b> <b>Wagner 1975</b>	Bolton : pas de tumeur Cunningham : 0 tumeurs malignes. Lésions bénignes (cystadénome biliaire) observées 0/40 vs 2/40 chez contrôles Gibel : 0 tumeur Gross : 0 tumeur Wagner : 0 tumeur Note : 0	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même espèce, même vecteur, même mode d'administration Note : 0	Justification de la dose interne pour 1/5 publication (Wagner) et 1/5 expérimentation préliminaire (Cunningham) Note : 0	Bolton : T2a Cunningham : T2a Gibel : T2a Gross : T3b Wagner : T2a 4/5 études en T2a et notées (+) pour caractérisation exposition Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Effet mesuré pertinent (tumeur) Durée de suivi vie entière pertinente pour 4/5 études 2/5 études réalisées sur mâles +femelles Note : 0	Pas de conflit d'intérêt	1/5 étude avec un nombre d'animaux > 50 Note : -1	2	Pas d'effet
3	Pancréas	Ingestion Rat Chrysotile Subchronique/chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Cunningham 1977</b> <b>Gibel 1976</b> <b>Gross 1974</b> <b>Wagner 1975</b>	Bolton : 0 tumeur Cunningham : 1 tumeur vs 1 dans contrôles Gibel : 0 tumeur Gross : 0 tumeur Wagner : 0 tumeur Note : 0	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même espèce, même vecteur, même mode d'administration Note : 0	Justification de la dose interne pour 1/5 publication (Wagner) et 1/5 expérimentation préliminaire (Cunningham) Note : 0	Bolton : T2a Cunningham : T2a Gibel : T2a Gross : T3b Wagner : T2a 4/5 études en T2a et notées (+) pour caractérisation exposition Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Effet mesuré pertinent (tumeur) Durée de suivi vie entière pertinente pour 4/5 études 2/5 études réalisées sur mâles +femelles Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	1/5 étude avec un nombre d'animaux > 50 Note : -1	2	Pas d'effet
3	Pancréas	Ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	<b>Hilding 1981</b>	Tumeurs bénignes : adénomes 2 dans groupe « sédiment eau Lac supérieur » 1 dans groupe « résidus de taconite » 3 dans groupe « terre de diatomées » vs 0 dans groupe contrôle Effet faible mais répété pour une seule étude Note : 0	2 doses faible et élevée 20 et 300 mg Note : +1	1 seule espèce étudiée dans la publication unique de la ligne de preuve Plusieurs protocoles expérimentaux étudiés, mais avec des doses différentes non comparables et des natures de fibre différente, voire des changements de type de fibre au cours de l'expérimentation Note : 0	Pas de justification des doses choisies Note : 0	T2b (<T2a) Qualité exposition situation (+) Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Sexe non précisé, pas d'invalidité externe Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	2	Pas d'effet
4	Pancréas	In utero/ingestion Rat/hamster Chrysotile Chronique	<b>NTP 1985</b> <b>NTP 1990b</b>	<b>RATS (NTP 1985)</b> Tumeurs Pas de différence significative entre les groupes <b>HAMSTERS (NTP 1990b)</b> SR : chez mâles 7% vs 2% groupe contrôle ou 4% contrôles poolés pour adénome de cellules des îlots. Effet non significatif SR chez femelle : diminution significative (1% vs 2% ou 3%) IR : pas d'effet Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 espèces étudiées (rat, hamster) et même quantité de fibres administrée (1% dans nourriture) résultats concordants Note : +1	1/2 justification de la dose - NTP 1985 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1990b : pas de justification. Note : 0	NTP 1985 - T1 NTP 1990b - T1 Il existe des données sur les caractéristiques des échantillons Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Cohérence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
3	Pancréas	Ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Gross 1974</b> <b>Hilding 1981</b> <b>Smith 1980</b>	Bolton : pas de tumeur mentionnée Gross : pas de tumeur mentionnée Hilding : pas de tumeur mentionnée Smith : pas de tumeur mentionnée Pas de tumeur Note : 0	Dose-réponse Bolton: 1 dose (5mg/g margarine) Gross : 2 doses crocidolite (5 et 10 mg/L) Hilding: 2 doses (20 et 300 mg/rat/j) Smith: 3 doses (0,5, 5 et 50mg) 3 études sur 4 avec différentes doses Note : +1	Différentes espèces (1 hamster, 3 rat) Cohérence, pas de tumeur Note : +1	Gross : essai préliminaire 20 et 40 mg crocidolite (1/4) Note : 0	Bolton : T2a - Q8: fibres UICC "+" Gross : T3b - Q8: origine non précisée; "+" Hilding : T2b - Q8, seulement un "plus", mais amosite UICC "+" Smith : T2a - Q8, "++" exposition caractérisée "++" Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Bolton : 25 mois Gross : durée de vie (expérimentation 2) Hilding : durée de vie Smith: durée de vie Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	3	pas d'effet
4	Pancréas	<i>In utero</i> /ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	<b>NTP 1983</b> <b>NTP 1988</b> <b>NTP 1990a</b> <b>NTP 1990c</b>	Pas de différence entre groupe amiante et groupe contrôle, chez mâles et femelles A noter 1 mésothéliome (1/247) dans groupe amosite de NTP 1990a - à vérifier Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 modèles animaux (rat, hamster) ; même dose ; même vecteur (alimentation) Concordance des résultats Note : +1	1/4 justification de la dose - NTP 1988 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1983, NTP 1990a et NTP 1990c : pas de justification. Note : 0	Toutes les études en T1 Qualité exposition (++) et (++) sauf pour NTP 1983 (+) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
4	Pancréas	<i>In utero</i> /ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	<b>NTP 1990a</b>	Lésions néoplasiques (adénome cellules acineuses) Mâles : 2% chez traités vs 8% chez contrôles Femelles : 0% chez traités vs 2% chez contrôles Pas d'effet Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	1 seule étude, avec un seul modèle animal, une seule dose et un seul type de vecteur d'administration Note : 0	Pas de justification Note : 0	Etude en T1 Qualité exposition (++) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Pancréas	Gavage/intragastrique Rat Chrysotile Chronique	<b>Kogan 1987</b> <b>Ward 1980</b>	Kogan 1987 : pas de tumeur observée quelque soit le groupe mais pas sûr qu'il ait regardé le pancréas Ward 1980 : publication ne fait pas mention d'avoir regardé le pancréas Note : 0	1 seule dose par étude Note : 0	Même espèce pour les deux études (rat); intragastrique pour les deux Pas sûr que site inclus dans publication Note : 0	Pas de justification de dose Note : 0	2/2 Etudes en T2a Qualité exposition (+) pour Ward et (-) pour Kogan Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Kogan : Pas de tests statistique présenté et pas de discussion sur la différence significative observée entre groupes amiante et contrôle Note : 0	Kogan : Modèle discutable et difficilement extrapolable, avec positionnement capsule dans l'estomac contenant amiante en quantité importante et à demeure. Sexe pas précisé Ward : seulement mâles, temps d'exposition et de suivi court (en semaines et non en mois) Ward : intragastrique	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 dans 1/2 étude Note : -1	1	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Coherence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
3	Pancréas	Gavage/intragastrique Rat Amphiboles Chronique	Ward 1980	analyse du tractus gastro-intestinal en entier et histologie des tumeurs <u>Expérimentation 1</u> : 21 rats; exposition 10 semaines, chrysotile et amosite, post exposition 24 semaines - Contrôles: solution saline et pas de traitement <u>Expérimentation 2</u> : 50 rats; exposition 10 semaines, amosite, post-exposition vie entière – Contrôles : PAS de groupe contrôle Expérimentation 1: pas de tumeur amosite Expérimentation 2: 7 tumeurs/49 Note : 0	Pas de relation dose-réponse Note : 0	Même méthode d'injection; même espèce Note : 0	Pas d'essai préliminaire Note : 0	T2a - Pas de biais à Q8 Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas de groupe contrôle expérimentation 1 donc pas de statistiques Note : -1	Exposition de 10 semaines seulement Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 (expérimentation 1) Note : -1	1	Pas d'effet
4	Péritoine	<i>In utero</i> /ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	NTP 1983 NTP 1988 NTP 1990a NTP 1990c	Pas de différence entre groupe amiante et groupe contrôle, chez mâles et femelles A noter 1 mésothéliome (1/247) dans groupe amosite de NTP 1990a Note : 0	Pas de dose-réponse interne Note : 0	2 modèles animaux (rat, hamster) ; même dose ; même vecteur (alimentation) Concordance des résultats Note : +1	1/4 justification de la dose - NTP 1988 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1983, NTP 1990a et NTP 1990c : pas de justification. Note : 0	Toutes les études en T1 Qualité exposition (++) et (++) sauf pour NTP 1983 (+) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
4	Péritoine	<i>In utero</i> /ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	NTP 1990a	0 observations d'une lésion quel que soit le groupe Pas d'effet Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	1 seule étude, avec un seul modèle animal, une seule dose et un seul type de vecteur d'administration Note : 0	Pas de justification Note : 0	Etude en T1 Qualité exposition (++) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Péritoine	Gavage/intragastrique Rat Chrysotile Chronique	Kogan 1987	2 mésothéliomes dans groupe traité vs 0 dans groupe Contrôle Note : 0	1 seule dose Note : 0	1 seule étude, 1 seule espèce Note : 0	Temps d'exposition long et suivi long, sexe pas précisé, faible nombre animaux dans contrôle, pas justification de la dose Note : 0	Etude en T2a Qualité exposition (-) Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas de tests statistiques présentés et pas de discussion sur la différence significative observée entre groupes amiante et contrôle Note : 0	Modèle discutable et difficilement extrapolable, avec positionnement capsule dans l'extomac contenant amiante en quantité importante et à demeure Note : -1	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	1	Pas d'effet
4	Péritoine	<i>In utero</i> /ingestion Rat/hamster Chrysotile Chronique	NTP 1985 NTP 1990b	Pas de tumeur 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 espèces étudiées (rat, hamster) et même quantité de fibres administrée (1% dans nourriture)	1/2 justification de la dose - NTP 1985 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une	NTP 1985 - T1 NTP 1990b - T1 Il existe des données sur les caractéristiques	pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Cohérence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
						résultats concordants Note : +1	étude vie entière. NTP 1990b : pas de justification. Note : 0	des échantillons Note : 0			femelles) Note : 0				
3	Péritoine	Ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Gross 1974</b> <b>Smith 1980</b>	Bolton : pas de tumeur mentionnée Gross : pas de tumeur Smith : pas de tumeur mentionnée Note : 0	Dose-réponse Bolton : 1 dose (5mg/g margarine) Gross : 2 doses crocidolite (5 et 10 mg/L) Smith : 3 doses (0,5, 5 et 50mg) Pas de tumeur Note : +1	Cohérence mais pas de tumeur (rat et hamster) Note : +1	Gross : essai préliminaire 20 et 40 mg crocidolite (1/3) Note : 0	Bolton : T2a - Q8: fibres UICC "+" Gross : T3b - Q8: origine non précisée; "+" Smith : T2a - Q8, "++" exposition caractérisée Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Bolton : 25 mois Gross : 21 mois Smith: Durée de vie Pas d'incohérence Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	4	Pas d'effet
3	Péritoine	Ingestion Rat Chrysotile Subchronique/chronique	<b>Bolton 1982</b> <b>Cunningham 1977</b> <b>Gross 1974</b> <b>Hasanoglu 2008</b> <b>Wagner 1975</b>	Bolton : hémangiome mésentérique (18% (4/22) vs 0% (0/24)) Cunningham : 1 vs 1 dans contrôle pour Expérimentation 1 et 0 tumeur pour contrôle 2 Gross : 0 tumeur Hasanoglu : nodules lymphatiques mésentériques : résultats normaux Wagner : 0 tumeur Pas d'effet marqué sur l'ensemble des publications Note : 0		Même espèce (rat) dans toutes les publications Amianté dans eau ou nourriture Hémangiome mésentérique que l'on ne trouve que chez Bolton (18% vs 0%). Cohérence pas de tumeur Note : +1	Justification de la dose pour Cunningham et Wagner (2/5 études) Note : 0	Bolton : T2a Cunningham : T2a Gross : T3b Hasanoglu : T2a Wagner : T2a 4/5 études en T2a 3/5 études notées (+) pour caractérisation exposition : (-) pour Gross et Hasanoglu 2 tiers des études qui 'respectent' les critères Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	1 seule étude : imprécision sur le sexe étudié dans Hasanoglu (pas précisé) Note : 0	Effet mesuré pertinent (tumeur) Durée de suivi vie entière pertinente pour la plupart des études juste 1/5 études réalisées sur mâles +femelles Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	1/5 étude avec nombre d'animaux > 50 Note : -1	3	Pas d'effet
3	Péritoine (cavité péritonéale)	Ingestion Rat Chrysotile Chronique	<b>Truhaut 1989</b>	Tumeurs bénignes et malignes observées dans tous les groupes (traités et contrôles). Pas de différence significative Note : 0	3 doses (10, 60 et 360 mg/j) Note : +1	1 seul modèle et une seule espèce - sans objet Note : 0	Pas d'essai préliminaire Note : 0	Une étude en T2a Qualité exposition (+) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Imprécision dans Tableau 2 nombre de tumeurs ou nombre d'animaux avec tumeur ? Tumeurs non identifiées; autres tumeurs (nombreuses) non identifiées Note : -1	Pas d'invalidité externe particulière. Administration chronique et suivi vie entière, effet mesuré pertinent (tumeur), étude effectuée chez mâles et femelles Note : 0	Peut-être conflit d'intérêt. Universitaires, mais payés par Industrie française de l'amiante Note : -1	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	2	Pas d'effet
3	Péritoine (cavité péritonéale)	Ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	<b>Truhaut 1989</b>	Tumeurs bénignes et malignes observées dans tous les groupes (traités et contrôles). Pas de différence significative Note : 0	3 doses (10, 60 et 360 mg/j) Note : +1	1 seul modèle et une seule espèce - sans objet Note : 0	Pas d'essai préliminaire Note : 0	Une étude en T2a Qualité exposition (+) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Imprécision dans Tableau 2 nombre de tumeurs ou nombre d'animaux avec tumeur ? Tumeurs non identifiées; autres tumeurs (nombreuses)	Pas d'invalidité externe particulière. Administration chronique et suivi vie entière, effet mesuré pertinent (tumeur), étude effectuée chez	Peut-être conflit d'intérêt. Universitaires, mais payés par Industrie française de l'amiante Note : -1	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	2	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet détecté ?	
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Cohérence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication			Autres
										non identifiées Note : -1	mâles et femelles Note : 0				
4	Ovaire	In utero/ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	NTP 1983 NTP 1988 NTP 1990a NTP 1990c	Aucune augmentation du nombre de tumeurs. Compris entre 0 et 1% sauf pour le groupe Crocidolite avec 4/248 (2%) de tumeurs de cellules de la granulosa vs 1% de NTP 1988 et 3/118 (3%) pour le groupe Contrôle de NTP 1990c (vs 1% dans groupe tremolite) Note : 0	Pas de dose-réponse interne Note : 0	2 modèles animaux (rat, hamster) ; même dose ; même vecteur (alimentation) Concordance des résultats Note : +1	1/4 justification de la dose - NTP 1988 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1983, NTP 1990a et NTP 1990c : pas de justification. Note : 0	Toutes les études en T1 Qualité exposition (++) et (++) sauf pour NTP 1983 (+) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Ovaire	Ingestion Rat Chrysotile Subchronique/chronique	Gibel 1976 Wagner 1975	Pas de mention de tumeurs de l'ovaire dans les 2 publications Note : 0	Pas de dose-réponse interne mais 2 publications avec dose différente (Gibel 20mg , Wagner 100mg) facteur 5 de différence Note : 0	Même espèce (rat) dans toutes les publications Vecteur d'administration différent mais dans la nourriture pour les deux publications Dose administrée différente Note : +1	Justification de la dose interne pour 1/2 publis (Wagner 1975) Note : 0	2/2 études en T2a 2/2 études avec Qualité exposition : (+) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Effet mesuré pertinent (tumeur) Durée de suivi vie entière pertinente pour 1/2 études 2/2 études réalisées sur mâles +femelles Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	3	Pas d'effet
4	Ovaire	In utero/ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole Chronique	NTP 1990a	Lésions néoplasiques (tumeurs de cellules de la granulosa) 2% chez traitées vs 1% chez contrôles Pas d'effet Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	1 seule étude, avec un seul modèle animal, une seule dose et un seul type de vecteur d'administration Note : 0	Pas de justification Note : 0	Etude en T1 Qualité exposition (++) et (++) Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
4	Ovaire	In utero/ingestion Rat/hamster Chrysotile Chronique	NTP 1985 NTP 1990b	Pas de tumeur Note : 0	Pas de relation dose-réponse (1 seule dose testée) Note : 0	2 espèces étudiées (rat, hamster) et même quantité de fibres administrée (1% dans nourriture) résultats concordants Note : +1	1/2 justification de la dose - NTP 1985 dose la plus haute raisonnable d'un point de vue biologique pour une étude vie entière. NTP 1990b : pas de justification. Note : 0	NTP 1985 - T1 NTP 1990b - T1 Il existe des données sur les caractéristiques des échantillons Note : 0	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Pas d'invalidité externe (nombre animaux; temps de suivi; mâles et femelles) Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux > 50 Note : 0	4	Pas d'effet
3	Ovaire	Ingestion Rat/hamster Amphiboles Chronique	Hilding 1981 Smith 1980	Hilding: 1 carcinome, mais chez le contrôle Smith: 2 tumeurs bénignes ovaire (Thécome) Pas de tumeur maligne; 2 bénignes (1 étude hamster) Note : 0	Hilding: 2 doses (20 et 300 mg/rat/j) Smith: 3 doses (0.5, 5 et 50mg) Plusieurs doses mais pas de tumeur Note : +1	Cohérence pas de tumeur Note : +1	Pas d'essais préliminaires Note : 0	Hilding : T2b - Q8, seulement un "plus", mais amosite UICC Smith: T2a - Q8, "++" exposition caractérisée T2b et T2a Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Hilding: durée de vie Smith: durée de vie Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	3	Pas d'effet
3	Ovaire	Ingestion Rat Mélange chrysotile/amphibole	Hilding 1981	Pas de tumeur Note : 0	2 doses faible et élevée 20 et 300 mg Note : +1	1 seule publication avec une 1 seule espèce 1 seule manip	Pas de justification des doses choisies Note : 0	T2b (<T2a) Qualité exposition (+) Note : -1	Pas d'incohérence Note : 0	Pas d'imprécision Note : 0	Sexe non précisé, pas d'invalidité externe Note : 0	Pas de conflit d'intérêt Note : 0	Nombre d'animaux < 50 Note : -1	1	Pas d'effet

Conf. Init.	Organe	Voie/Espèce/Amiante/Exposition	Corpus	Critères augmentant la confiance				Critères diminuant la confiance					Confiance finale	Effet detecté ?
				Grande magnitude	Relation dose-réponse	Cohérence modèles/espèces	Autres	Risques de biais	Incohérence inexplicable	Imprécision	Invalidité externe	Risque de biais de publication		
		Chronique				avec mélange - sans objet Note : 0								







# anses

**CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER**

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex  
Tél : 01 42 76 40 40  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr) — @Anses\_fr