

26 mars 2021

Monographies du CIRC, Réunion 129 : Violet de Gentiane, Violet de Leucogentiane, Vert de Malachite, Vert de Leucomalachite, et Indice de Couleur Bleu Direct 218

Questions et réponses (Q&R)

La réunion pour les *Monographies du CIRC* Volume 129 : Violet de Gentiane, Violet de Leucogentiane, Vert de Malachite, Vert de Leucomalachite, et Indice de Couleur Bleu Direct 218, convoquée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) à Lyon, France, et tenue à distance en raison de la pandémie de coronavirus (COVID-19), a eu lieu du 22 février au 5 mars 2021.

Le groupe de travail composé d'[experts internationaux](#), dont 11 scientifiques de 8 pays, a évalué la cancérogénicité de cinq agents : violet de gentiane, violet de leucogentiane, vert de malachite, vert de leucomalachite, et Indice de Couleur Bleu Direct 218.

Plus d'informations sur la réunion sont disponibles sur le site web des *Monographies du CIRC* : <https://monographs.iarc.who.int/iarc-monographs-volume-129/>

Les résultats de l'évaluation ont été publiés dans un article de synthèse dans *The Lancet Oncology*¹ et seront décrits en détail dans le volume 129 des *Monographies du CIRC*, qui sera publié en 2022.

Quels sont les résultats de l'évaluation ?

Le **violet de gentiane** (CAS n° 548-62-9) a été classé dans le **Groupe 2B** (*peut-être cancérogène pour l'homme*) sur la base d'indications *suffisantes* de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire. Les indications mécanistiques étaient *limitées* et les indications *insuffisantes* quant à la cancérogénicité pour l'homme.

Le **violet de leucogentiane** (CAS n°603-48-5), un métabolite du violet de gentiane, a été classé dans le **Groupe 3** (*inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme*) car les indications quant à la cancérogénicité pour l'homme, les indications quant à sa cancérogénicité chez les animaux de laboratoire et les indications mécanistiques étaient *insuffisantes* ; aucune étude n'était disponible.

¹*Monographies du CIRC* Groupe de travail du Volume 129 (2021). *Cancérogénicité de violet de gentiane, violet de leucogentiane, vert malachite, vert de leucomalachite, et Indice de Couleur Bleu Direct 218*. *Lancet Oncol*, publié en ligne le 25 mars 2021; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00178-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00178-9)

Monographies du CIRC, Réunion 129 : Violet de gentiane, violet de leucogentiane, vert malachite, vert de leucomalachite, et Indice de Couleur Bleu Direct 218

Questions et réponses (Q&R)

Le **vert de malachite** (CAS n° 569-64-2, 14426-28-9, 2437-29-8) a été classé dans le **Groupe 3** (*inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme*) car les indications de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire et les indications mécanistiques étaient limitées et les indications quant à la cancérogénicité chez l'homme étaient *insuffisantes*.

Le **vert de leucomalachite** (CAS n° 129-73-7), un métabolite du vert de malachite, a été classé dans le **Groupe 2B** (*peut-être cancérogène pour l'homme*) sur la base d'indications *suffisantes* de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire. Les indications mécanistiques étaient limitées, et les indications quant à la cancérogénicité chez l'homme étaient insuffisantes.

L'**Indice de Couleur Bleu Direct 218** (CAS n° 28407-37-6) a été classé dans le **Groupe 2B** (*peut-être cancérogène pour l'homme*) sur la base d'indications *suffisantes* de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire. Les indications quant à la cancérogénicité chez l'homme et les indications mécanistiques étaient *insuffisantes*.

Qui est exposé à ces agents, et comment ?

Le **violet de gentiane** est utilisé comme teinture ou encre textile, comme teinture capillaire non commerciale et comme constituant d'autres cosmétiques. Il est également utilisé pour colorer des échantillons biologiques. En médecine, le violet de gentiane peut être utilisé pour traiter diverses infections bactériennes et fongiques chez l'homme et les animaux, y compris les champignons et les parasites intestinaux chez les poissons et les volailles, et les infections bactériennes et fongiques de la peau et des yeux du bétail (traitement topique). Dans de nombreux pays, les applications vétérinaires ou cosmétiques sont restreintes, et il existe une tolérance zéro pour les résidus de violet de gentiane et de vert de malachite et de leurs métabolites, le violet de leucogentiane et le vert de leucomalachite, dans les aliments destinés à la consommation humaine.

Les données disponibles sur l'exposition humaine sont rares.

Le **violet de leucogentiane** est utilisé en chimie analytique, comme réactif chromogène pour les analyses chimiques, et comme indicateur radiochromique (dans les dosimètres, pour mesurer l'exposition aux radiations). Il peut également être utilisé en médecine légale (pour renforcer les marques de sang des empreintes digitales et de chaussures). L'exposition alimentaire au violet de leucogentiane peut se produire par la consommation de poisson en cas d'utilisation de violet de gentiane en aquaculture.

Aucune donnée n'était disponible sur l'exposition humaine.

Le **vert de malachite** est utilisé comme colorant pour des matières telles que le coton, la soie, le cuir, la laine et le papier et comme colorant cosmétique semi-permanent pour les cheveux et dans les huiles

Monographies du CIRC, Réunion 129 : Violet de gentiane, violet de leucogentiane, vert malachite, vert de leucomalachite, et Indice de Couleur Bleu Direct 218

Questions et réponses (Q&R)

corporelles. Il est également utilisé comme colorant biologique et réactif clinique (dans les analyses biologiques) et comme désinfectant d'aquarium. Il peut être utilisé comme agent antifongique, antiparasitaire et antibactérien, notamment dans l'industrie de l'aquaculture.

Les données disponibles sur l'exposition humaine sont rares.

Le **vert de leucomalachite** est utilisé comme réactif en médecine légale, en chimie analytique, comme réactif chromogène pour les analyses chimiques et comme indicateur radiochromique (dans les dosimètres, pour mesurer l'exposition aux radiations). L'exposition alimentaire au vert leucomalachite peut se produire par la consommation de poisson si le vert de malachite a été utilisé en aquaculture.

Les données disponibles sur l'exposition humaine sont rares.

L'**Indice de Couleur Bleu Direct 218** est utilisé comme colorant pour la cellulose, l'acétate, le papier, les tissus, les textiles et d'autres matériaux.

Aucune donnée n'était disponible sur l'exposition humaine.

Ces agents ont-ils été évalués précédemment par le Programme des *Monographies du CIRC* ?

C'est la première fois que ces cinq agents ont été évalués par le Programme *des Monographies du CIRC*. Toutefois, le Comité Mixte d'Experts sur les Additifs Alimentaires (JECFA) de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a réalisé les évaluations des risques pour le violet de gentiane (en 2013) et pour le vert de malachite (en 2009). Aucune dose journalière admissible (DJA) n'a pu être établie par le JECFA pour le violet de gentiane et le vert de malachite, en raison de préoccupations concernant la cancérogénicité de ces composés.

Comment les évaluations faites par le CIRC et le JECFA sont-elles complémentaires ?

JECFA et les *Monographies du CIRC* ont tous les deux reconnu le potentiel cancérogène du violet de gentiane, du vert de malachite et de leurs leucométabolites.

Le Programme *des Monographies du CIRC* et le Programme du JECFA ont des champs d'application différents mais complémentaires. Le programme *des Monographies du CIRC* identifie les facteurs environnementaux qui constituent des **dangers cancérogènes** pour l'homme. Le JECFA est un comité international d'experts scientifiques administré conjointement par la FAO et l'OMS. Le JECFA évalue la sécurité des additifs alimentaires, des contaminants, des substances toxiques d'origine naturelle et des

Monographies du CIRC, Réunion 129 : Violet de gentiane, violet de leucogentiane, vert malachite, vert de leucomalachite, et Indice de Couleur Bleu Direct 218

Questions et réponses (Q&R)

résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. Le JECFA effectue des **évaluations sur les risques** et fournit des conseils essentiels à la FAO, à l'OMS et aux pays membres des deux organisations, ainsi qu'à la Commission du Codex Alimentarius.

En 2019, un Groupe consultatif indépendant convoqué par le Programme des *Monographies du CIRC* a considéré les évaluations des risques réalisées par le JECFA et a recommandé que le Programme des *Monographies du CIRC* évalue le violet de gentiane, le vert de malachite et le vert de leucomalachite avec une priorité élevée. La présente classification et l'inscription par les *Monographies du CIRC* s'étendraient à toutes les voies et tous les types d'exposition. L'évaluation des *Monographies du CIRC* s'est donc appuyée sur l'évaluation du JECFA, tout en tenant compte des nombreuses autres expositions importantes et cas d'utilisation (e.g. tels que les médicaments pour l'homme et dans une série d'autres contextes, y compris en milieu professionnel, en laboratoire et dans les produits de soins personnels, tels que les teintures capillaires). En outre, les *Monographies du CIRC* ont pris en compte toutes les nouvelles données devenues disponibles depuis les évaluations de JECFA.

Les évaluations du CIRC et du JECFA sont complémentaires. Le Programme des *Monographies du CIRC* a classé le violet de gentiane dans le Groupe 2B (*peut-être cancérigène pour l'homme*), et l'évaluation des risques du JECFA n'a pas établi de Dose Journalière Admissible (DJA) pour ce composé, en raison des préoccupations concernant sa cancérigénicité. Le Programme des *Monographies du CIRC* a classé le vert de leucomalachite (produit dans la chair des poissons traités au vert de malachite) dans le Groupe 2B (*peut-être cancérigène pour l'homme*). Ainsi, la classification des *Monographies du CIRC* soutient la détermination du JECFA selon laquelle il ne devrait pas y avoir de DJA pour le vert de malachite. L'évaluation des dangers des *Monographies du CIRC* et l'évaluation des risques du JECFA ont pris en compte les mêmes études toxicologiques que celles réalisées pour le vert de malachite.

Le rapport du JECFA sur le violet de gentiane est disponible sur <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=6189>. Le rapport du JECFA sur le vert de malachite est disponible sur <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=5872>.

Comment les indications ont-elles été examinées lors de l'évaluation des *Monographies du CIRC* ?

Lors d'une évaluation par le Groupe de travail des *Monographies du CIRC*, les experts examinent de manière critique les données scientifiques selon des critères stricts, qui mettent l'accent sur la détermination de la force des indications dont ils disposent et selon lesquelles un agent peut provoquer le cancer. Ces critères sont décrits dans le Préambule des *Monographies du CIRC*, qui est disponible ici : <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf>.

Les experts examinent de manière critique quatre types de données :

- les situations dans lesquelles les personnes sont exposées à l'agent ;
- les études épidémiologiques sur le cancer chez les personnes exposées à l'agent (données scientifiques de la cancérigénicité chez l'homme) ;

Monographies du CIRC, Réunion 129 : Violet de gentiane, violet de leucogentiane, vert malachite, vert de leucomalachite, et Indice de Couleur Bleu Direct 218

Questions et réponses (Q&R)

- les études expérimentales sur le cancer chez l'animal de laboratoire traité par l'agent (données scientifiques de la cancérogénicité chez l'animal) ; et
- les études sur le développement du cancer après exposition à l'agent (données scientifiques sur les mécanismes de cancérogénicité).

Que signifie la classification des Monographies du CIRC en termes de risque ?

La classification des *Monographies du CIRC* indique le degré d'indication qu'une substance ou un agent provoque le cancer. Le Programme des *Monographies du CIRC* cherche à identifier les dangers de cancérogènes, c'est-à-dire le potentiel qu'à l'exposition à causer le cancer ; cependant, il n'indique pas le niveau de risque de cancer associé à l'exposition à différents niveaux. Le risque de cancer associé à des substances ou agents auxquels on attribue la même classification peut être très différent, en fonction de facteurs tels que le type et l'étendue de l'exposition et l'ampleur de l'effet de l'agent à un niveau d'exposition donné.

Quelles sont les quatre catégories différentes dans lesquelles les agents sont classés par les *Monographies du CIRC* ?

Groupe 1 : L'agent est *cancérogène* pour l'homme

Cette catégorie est utilisée lorsqu'il dispose d'*indications suffisantes* de cancérogénicité chez l'homme. En d'autres termes, on dispose d'*indications convaincantes* qu'un agent provoque le cancer chez l'homme. L'évaluation est le plus souvent fondée sur des études épidémiologiques qui montrent le développement de cancers chez les personnes exposés. Un agent peut également être classé dans le Groupe 1 lorsque l'on dispose d'*indications suffisantes* de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire, et d'*indications fortes* chez l'homme exposé selon lesquelles l'agent présente une ou plusieurs caractéristiques clés des cancérogènes.

Groupe 2 :

Cette catégorie comprend des agents pour lesquels on dispose d'une grande variété d'indications de cancérogénicité chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. A l'une des extrêmes, on trouve des agents pour lesquels les indications de cancérogénicité positives mais pas concluantes pour l'homme. A l'autre extrême, on trouve des agents pour lesquels on ne dispose pas de données concernant l'homme mais pour lesquels on dispose des indications *suffisantes* de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire. Deux sous-catégories, spécifiant différents niveaux d'indications, ont été créées.

Groupe 2A : L'agent est *probablement* cancérogène pour l'homme.

On emploie cette catégorie lorsqu'on dispose d'*indications limitées* de cancérogénicité chez l'homme et soit des indications *suffisantes* de cancérogénicité chez l'animal, soit des indications mécanistiques fortes, qui démontrent que l'agent présente des caractéristiques clés des cancérogènes. La mention indication *limitée* de cancérogénicité signifie qu'une association positive a été observée entre

Monographies du CIRC, Réunion 129 : Violet de gentiane, violet de leucogentiane, vert malachite, vert de leucomalachite, et Indice de Couleur Bleu Direct 218

Questions et réponses (Q&R)

l'exposition à l'agent et l'apparition d'un cancer, mais que d'autres explications pour ces observations (techniquement appelées "hasard", "biais" ou "facteurs de confusion") n'ont pas pu être exclues. Cette catégorie peut également être utilisée lorsque les indications quant à la cancérogénicité chez l'homme sont *insuffisantes*, mais qu'il existe des indications *suffisantes* de cancérogénicité chez l'animal et des indications mécanistiques *fortes* dans des cellules ou des tissus humains.

Groupe 2B : L'agent est *peut-être* cancérogène pour l'homme

On emploie généralement cette catégorie lorsque seulement l'une des évaluations suivantes a été décidée par le Groupe de travail des *Monographies du CIRC* :

- indications *limitées* de cancérogénicité chez l'homme
- indications *suffisantes* de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire
- indications mécanistiques *fortes*, démontrant que l'agent présente des caractéristiques clés des cancérogènes.

Groupe 3 : L'agent est *inclassable* quant à sa cancérogénicité pour l'homme.

Le plus souvent cette catégorie est employée lorsque les indications de cancérogénicité sont *insuffisantes* chez l'homme, que les indications de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire sont *limitées* (ou *insuffisantes*) et que les indications mécanistiques sont *limitées* (ou *insuffisantes*). Des indications *limitées* de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire signifie que les données disponibles suggèrent un effet cancérogène mais ne sont pas concluantes.

Monographies du CIRC, Réunion 129 : Violet de gentiane, violet de leucogentiane, vert malachite, vert de leucomalachite, et Indice de Couleur Bleu Direct 218

Questions et réponses (Q&R)

Les différentes catégories d'évaluation de la force des indications sont présentées dans le tableau suivant.

Indication de cancérogénicité chez l'homme	Indication de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire	Indications mécanistiques	Evaluation
Suffisante			Cancérogène (Groupe 1)
	Suffisante	Forte (expositions humaines)	
Limitée	Suffisante		Probablement cancérogène (Groupe 2A)
Limitée		Forte	
	Suffisante	Forte (lignées cellulaires ou tissus)	
		Forte (catégorie mécanistique)	Peut-être cancérogène (Groupe 2B)
Limitée			
	Suffisante		
		Forte	Inclassable (Groupe 3)
	Suffisante	Forte (ne fonctionne pas chez l'homme)	
Toutes les autres situations non énumérées ci-dessus			

Quelles sont les recommandations du CIRC sur la base des résultats de cette réunion ?

Le CIRC est un centre de recherche qui évalue les données sur les causes du cancer mais ne délivre pas de recommandations sanitaires. Cependant, les évaluations faites par les *Monographies du CIRC* sont souvent prise en considération pour les politiques nationales et internationales, les lignes directrices et les recommandations pour réduire les risques de cancer.

Vous pouvez trouver plus d'informations sur le processus d'évaluation des *Monographies du CIRC* ici : https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/QA_ENG.pdf