



14 juillet 2023

Les Monographies du CIRC évaluent la cancérogénicité de l'aspartame, du méthyleugénol et de l'isoeugénol

Questions et Réponses (FAQ)

La réunion pour le Volume 134 des *Monographies du CIRC* sur l'évaluation de la cancérogénicité de l'aspartame, du méthyleugénol et de l'isoeugénol a eu lieu au Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) à Lyon, France, du 6 au 13 juin 2023.

Le Groupe de travail de 25 [experts internationaux](#) (incluant un Invité spécialiste) de 12 pays différents a évalué la cancérogénicité de l'aspartame, du méthyleugénol et de l'isoeugénol.

De plus amples informations sur la réunion sont disponibles sur le site internet des *Monographies du CIRC* : <https://monographs.iarc.who.int/iarc-monographs-volume-134/>.

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 134 des Monographies du CIRC, qui sera publié en 2024.

Les questions et réponses (FAQ) ci-dessous portent exclusivement sur les résultats de l'évaluation du méthyleugénol et de l'isoeugénol.

En ce qui concerne l'aspartame, les résultats de l'identification du danger par le CIRC et de l'évaluation du risque réalisée par la suite par le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) ont été publiés dans une communication conjointe. Pour plus d'informations, voir les [Actualités du CIRC](#) et la page [Chroniques](#) sur l'aspartame.

Quels sont les résultats de l'évaluation du méthyleugénol ?

Le **méthyleugénol** a été classé comme *probablement cancérogène pour l'homme* (Groupe 2A) sur la base :

- d'indications *insuffisantes* concernant le cancer chez l'homme (aucune étude n'était disponible) ;
- d'indications *suffisantes* de cancer chez l'animal de laboratoire (sur la base d'une augmentation de l'incidence des néoplasmes malins ou d'une combinaison appropriée de néoplasmes malins et bénins chez deux espèces) ; et
- d'indications mécanistiques *fortes* dans des systèmes expérimentaux, y compris des souris humanisées, et étayées par des études chez l'homme.

1 Riboli E, Beland FA, Lachenmeier DW, Marques MMSD, Phillips D, Schernhammer E, et al. (2023). Carcinogenicity of aspartame, isoeugenol, and methyleugenol. *Lancet Oncol*, Publication en ligne le 13 juillet 2023 ; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00341-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00341-8)



Quels sont les résultats de l'évaluation de l'isoeugéno ?

L'isoeugéno a été classé comme *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B) sur la base :

- d'indications *insuffisantes* concernant le cancer chez l'homme (aucune étude n'était disponible) ;
- d'indications *suffisantes* de cancer chez l'animal de laboratoire (sur la base d'une augmentation de l'incidence des néoplasmes malins ou d'une combinaison appropriée de néoplasmes bénins et malins chez deux espèces) ; et
- d'indications mécanistiques *insuffisantes* dans les systèmes expérimentaux.

Tableau 1. Résumé des classifications du méthyleugéno et de l'isoeugéno dans les *Monographies du CIRC* Volume 134.

Agent	Flux d'indications			Situation générale
	Cancer chez l'homme	Cancer dans les systèmes expérimentaux	Indications mécanistiques (caractéristiques clés des cancérogènes)	
Méthyleugéno	<i>Insuffisantes</i>	<i>Suffisantes</i>	<i>Fortes</i>	Groupe 2A
Isoeugéno	<i>Insuffisantes</i>	<i>Suffisantes</i>	<i>Insuffisantes</i>	Groupe 2B

Que signifient les classifications en Groupe 2A ou Groupe 2B ?

Groupe 2 : Cette catégorie comprend des agents pour lesquels il existe un faisceau d'indications concernant le cancer chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. A l'une des extrémités se trouvent les agents pour lesquels les indications concernant le cancer chez l'homme sont positives mais non concluantes. A l'autre extrémité se trouvent les agents pour lesquels il n'existe pas d'indications chez l'homme, mais pour lesquels il existe des indications suffisantes de cancer chez l'animal de laboratoire. Il existe deux sous-catégories, qui indiquent des niveaux d'indication différents.

Groupe 2A : L'agent est *probablement cancérogène pour l'homme*. Cette catégorie est utilisée dans trois scénarios différents :

1. Lorsqu'il existe des indications *limitées* de cancer chez l'homme et des indications *suffisantes* de cancer chez l'animal de laboratoire (« indications *limitées* de cancer chez l'homme » signifie qu'une association positive a été observée entre l'exposition à l'agent et le cancer, mais que d'autres explications pour les observations, techniquement appelées « chance », « biais » ou « confusion », n'ont pas pu être exclues avec une confiance raisonnable) ;
2. Lorsqu'il existe des indications *limitées* de cancer chez l'homme et des indications mécanistiques *fortes* ;
3. Lorsqu'il existe des indications *suffisantes* de cancer chez l'animal de laboratoire et des indications mécanistiques *fortes* dans les cellules primaires ou tissus humains.



Ces scénarios peuvent également se produire simultanément au sein d'une classification du Groupe 2A.

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

Cette catégorie est utilisée lorsque les indications de cancer chez l'homme sont *limitées* et que les indications de cancer chez l'animal de laboratoire sont moins que suffisantes. Elle peut également être utilisée lorsque les indications concernant le cancer chez l'homme ne permettent pas de tirer une conclusion (on parle d'indications *insuffisantes*) mais qu'il existe des indications *suffisantes* pour le cancer chez l'animal de laboratoire ou des indications mécanistiques *fortes*.

Ces agents ont-ils déjà été évalués par le programme des Monographies du CIRC ?

Le **méthyleugénol** a été précédemment évalué par le programme des *Monographies du CIRC* en 2013 comme *peut-être cancérigène pour l'homme* (Groupe 2B)² sur la base d'indications *insuffisantes* de cancer chez l'homme et d'indications *suffisantes* de cancer chez l'animal de laboratoire. Le JECFA a procédé à une évaluation des risques du méthyleugénol et l'a inscrit sur la liste des agents aromatiques (en 1981). Aucune dose journalière admissible (DJA) n'a été établie.

L'**isoeugénol** a été évalué pour la première fois par le programme des *Monographies du CIRC*. L'agent a été répertorié comme agent aromatisant par le JECFA (en 2003), avec « aucun problème de sécurité aux niveaux d'ingestion actuels ». Aucune dose journalière admissible (DJA) n'a été établie.

Pourquoi le méthyleugénol et l'isoeugénol ont-ils été évalués ?

Le Groupe consultatif chargé de recommander des priorités pour les *Monographies du CIRC* pour la période 2020–2024³ a recommandé que le méthyleugénol et l'isoeugénol soient évalués en priorité par le programme des *Monographies du CIRC*.

Cette recommandation se fonde sur la disponibilité de nouvelles données mécanistiques et d'indications supplémentaires de cancer chez les rongeurs depuis la précédente évaluation des *Monographies du CIRC* (en 2013) pour le méthyleugénol, et sur de nouvelles données relatives au cancer chez les rongeurs pour l'isoeugénol.

² IARC (2013). Some chemicals present in industrial and consumer products, food, and drinking-water. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 101:1–553. Disponible à : <https://publications.iarc.fr/125>

³ IARC (2019). Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs during 2020–2024. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible à : https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/10/IARCMonographs-AGReport-Priorities_2020-2024.pdf



La réévaluation du méthyleugénol s'est-elle appuyée sur une nouvelle étude ou indication clé ?

Un essai biologique de deux ans réalisé par le *National Toxicology Program* (NTP)⁴ aux Etats-Unis a été réévalué à l'aide des critères les plus récents décrits dans la mise à jour du Préambule aux *Monographies du CIRC*⁵.

En outre, des indications mécanistiques solides sont désormais disponibles, montrant que le méthyleugénol induit des adduits à l'ADN et une génotoxicité chez l'animal de laboratoire, et confirmées par des études chez l'homme⁶.

L'évaluation de l'isoeugénol s'est-elle appuyée sur une nouvelle étude ou indication clé ?

On peut citer comme étude clé un essai biologique⁷ réalisé par le NTP sur une période de deux ans montrant que l'isoeugénol induit des tumeurs du foie chez les souris.

Qui est exposé au méthyleugénol et à l'isoeugénol et comment ?

Le **méthyleugénol** appartient à une classe de substances chimiques volatiles d'origine végétale appelées phénylpropènes. Il s'agit d'un composé aromatique et parfumant présent naturellement dans les huiles essentielles de diverses plantes. La population générale est exposée, le plus souvent à de faibles niveaux, par l'ingestion d'aliments ou par voie cutanée lors de l'utilisation de produits de soins personnels. Le méthyleugénol est utilisé dans les cosmétiques et les produits de soins personnels, ainsi qu'en tant qu'appât pour les insectes. Son utilisation en tant qu'agent aromatique a récemment été interdite dans l'Union européenne (UE) et aux Etats-Unis. Il est encore présent dans divers aliments et produits de consommation en raison de sa présence naturelle dans certaines herbes et épices.

4 National Toxicology Program (2000). NTP toxicology and carcinogenesis studies of methyleugenol (CAS No.93-15-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 491:1–412.

5 IARC (2019). Preamble to the IARC Monographs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible à : <https://monographs.iarc.who.int/wpcontent/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf>.

6 Tremmel R, Herrmann K, Engst W, Meinel W, Klein K, Glatt H, et al. (2017). Methyleugenol DNA adducts in human liver are associated with SULT1A1 copy number variations and expression levels. Arch Toxicol. 91:3329–39.

7 National Toxicology Program (2010). Toxicology and carcinogenesis studies of isoeugenol (CAS No. 97-54-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 551:1–178.



L'**isoeugénol** appartient à la même classe de substances chimiques volatiles d'origine végétale que le méthyleugénol, mais il est utilisé principalement comme huile essentielle parfumée. On le trouve dans diverses épices et herbes et dans la fumée de bois. L'isoeugénol est ajouté aux aliments, aux cosmétiques, aux produits ménagers, aux aliments pour animaux et aux médicaments vétérinaires. Les travailleurs impliqués dans la synthèse de l'isoeugénol ou dans la manipulation de produits contenant de l'isoeugénol, ainsi que les pompiers, peuvent être exposés par voie cutanée et/ou par inhalation. L'isoeugénol est « généralement reconnu comme sûr (GRAS) » par la Food and Drug Administration aux Etats-Unis pour une utilisation dans les aliments. Dans l'UE (2003/15/CE), la concentration maximale autorisée dans un produit cosmétique fini est de 0,02 %, sauf pour les produits oraux.

Quelles sont les localisations cancéreuses associées à l'exposition au méthyleugénol ?

Chez l'animal de laboratoire, l'exposition au méthyleugénol et à l'isoeugénol est principalement associée à des tumeurs du foie.

Quel est le risque pour les consommateurs exposés aux parfums ? Doivent-ils s'inquiéter ?

Le CIRC est un organisme de recherche qui produit et évalue des données relatives aux causes du cancer, mais ne formule pas de recommandations en matière de santé. Cependant, les évaluations réalisées par le programme des *Monographies du CIRC* sont souvent utilisées comme base pour les politiques nationales et internationales, les directives et les recommandations visant à réduire les expositions afin de prévenir le cancer.

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

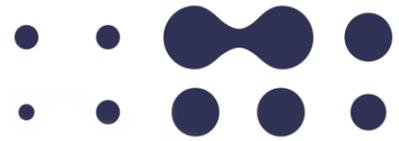
La classification des *Monographies du CIRC* désigne le degré d'indication qu'une substance ou un agent provoque le cancer. Le programme des *Monographies du CIRC* cherche à identifier les dangers cancérigènes, c'est-à-dire le potentiel qu'a l'exposition à causer le cancer. Cependant, la classification n'indique pas le niveau de risque de cancer associé à l'exposition à différents niveaux ou dans différents scénarios. 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.

Sur la base de ces évaluations, quelles sont les recommandations du CIRC ?

Le CIRC est un centre de recherche qui produit et 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 prises en considération pour les politiques nationales et internationales, les directives 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/IARCMonographs-QA-FR.pdf>.



Pour plus d'informations, veuillez contacter

Véronique Terrasse, Equipe Communication, au +33 (0)6 45 28 49 52, à l'adresse terrassev@iarc.who.int ou com@iarc.who.int.

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) fait partie de l'Organisation mondiale de la Santé. Sa mission est de coordonner et de mener des recherches sur les causes du cancer humain et les mécanismes de la cancérogenèse, et de mettre au point des stratégies scientifiques pour la lutte contre le cancer. Le Centre participe à la recherche épidémiologique et à la recherche en laboratoire et diffuse des informations scientifiques par le biais de publications, de réunions, de cours et de bourses d'études. Si vous souhaitez que votre nom soit retiré de notre liste de distribution des communiqués de presse, veuillez écrire à com@iarc.who.int.