



**HAL**  
open science

# Estimation du risque de cancer pour les consommateurs d'extrait de feuilles entières non décolorées d'Aloe vera

Laurine Le Visage

## ► To cite this version:

Laurine Le Visage. Estimation du risque de cancer pour les consommateurs d'extrait de feuilles entières non décolorées d'Aloe vera. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03958329

**HAL Id: dumas-03958329**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03958329>**

Submitted on 26 Jan 2023

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

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

**UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année 2021-2022

**THÈSE**

**pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 7 Janvier 2022

par

*Madame LE VISAGE Laurine*

Né(e) le 15 Août 1995 à Rouen (76)

***Estimation du risque de cancer pour les consommateurs  
d'extrait de feuilles entières non décolorées d'Aloe vera***

Président du jury : *Pr. VERITE Philippe,*

*Professeur de Chimie Analytique, Département Pharmacie, UFR  
Santé Rouen*

Membres du jury : *Pr. VERITE Philippe*

*Dr. LANGRAND Jérôme,*

*Praticien Hospitalier, Chef de service du Centre Antipoison et de  
Toxicovigilance de Paris, Hôpital Fernand Widal, AP-HP*

*Pr. MONTEIL Christelle,*

*Professeure de Toxicologie, Département Pharmacie, UFR Santé  
Rouen*



**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**



# Liste actualisée des enseignants-chercheurs de l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

I - MEDECINE
--------------

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie



## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ (détachement)</b>	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine <b>SAULNIER</b>	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Virologie

Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël DAOUHARS

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

#### **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSOONE	Toxicologie

#### **ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
-----------------	----------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdelham <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*





## Table des matières

Remerciements	3
Liste actualisée des enseignants-chercheurs de l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen ....	7
Table des matières .....	17
Liste des illustrations .....	18
Liste des tableaux .....	19
Liste des acronymes.....	20
1. Contexte de l'étude .....	21
2. Introduction .....	22
2.1. Identité de l' <i>Aloe vera</i> .....	22
2.2. Composition de la plante d' <i>Aloe vera</i> .....	23
2.3. Réglementation de l' <i>Aloe vera</i> et de ses extraits.....	23
2.3.1. Réglementation des extraits d' <i>Aloe vera</i> .....	23
2.3.2. Développement de normes de qualité.....	24
3. Utilisation, Occurrence et Exposition.....	25
3.1. Occurrence et Utilisation .....	25
3.1.1. Utilisations médicinales et pharmaceutiques.....	25
3.1.2. Utilisation alimentaire .....	26
3.1.3. Utilisation en cosmétique .....	26
3.2. Exposition humaine .....	27
3.2.1. Méthode d'évaluation du potentiel d'exposition et Estimation de l'exposition orale	27
3.2.2. Catégories d'exposition.....	27
3.2.3. Estimation de la dose orale d'extrait non-dilué de feuilles entières non-décolorées	30
3.2.4. Scénario d'exposition : Estimation de l'absorption orale.....	31
4. Méthode.....	34
4.1. Identification des études .....	34
4.2. Sélection de l'étude .....	35
5. Résultats .....	39
5.1. Sélection de l'étude .....	39
5.2. Résultats chez le rat mâle.....	41
5.3. Résultats chez le rat femelle .....	42
5.4. Pouvoir cancérogène.....	44
6. Conclusion : Caractérisation du risque.....	45



6.1. Calcul du risque de cancer .....	45
7. Discussion.....	47
7.1. Discussion de l'estimation de l'exposition .....	47
7.2. Discussion de l'estimation du pouvoir cancérigène.....	47
7.3. Evaluation de l'estimation du risque.....	48
7.4. Gestion des risques et/ou applications et orientations futures .....	48
Bibliographie .....	50
Annexes .....	53
SERMENT DE GALIEN .....	107

## Liste des illustrations

Figure 1: Coupe transversale d'une feuille d' <i>Aloe vera</i> .....	22
Figure 2 : Utilisations médicinales de l' <i>Aloe vera</i> .....	25
Figure 3 : Représentation d'un facteur de pente de cancer dans le BMDS Multistage Cancer Model .....	36
Figure 4 : Recommandation par le logiciel BMDS 3 pour le choix du modèle dichotomique ....	38
Figure 5 : Comparaison des courbes représentant les données de chaque modèles chez le rat mâle. ....	42
Figure 6 : Comparaison des courbes représentant les données de chaque modèle chez le rat femelle. ....	44

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Scénarios d'exposition pour l'extrait de feuille entière d' <i>Aloe vera</i> partiellement ou non-décolorée.....	32
Tableau 2 : Scénario d'estimation de l'extrait non-dilué de feuilles entières non décolorées d' <i>Aloe vera</i> provenant de la consommation de certaines préparations de jus d' <i>Aloe vera</i> . ....	33
Tableau 3 : Dose journalière moyenne (mg/kg pc/jour) d'extrait de feuilles entières non-décolorées d' <i>Aloe vera</i> pour les groupes de rats mâles et femelles F344/N dans l'étude de 2-ans.....	40
Tableau 4 : Sorties par le logiciel des paramètres des modèles MSTD1 et MSTD2 chez le rat mâle afin de sélectionner le meilleur modèle pour estimer le pouvoir cancérigène. ....	41
Tableau 5 : Paramètres issus du logiciel BMDS concernant les modèles du premier, second et troisième degré chez les groupes de rats femelles. ....	43
Tableau 6 : Facteurs de pente de cancer chez l'homme et l'animal dérivés des études chez le rat femelle. ....	45
Tableau 7 : Résumé des données issues de l'estimation de l'exposition et des calculs de dose-réponse.....	46

## Liste des acronymes

<b>AIC</b>	Akaike Information Criterion
<b>BMD</b>	Benchmark Dose
<b>BMDL</b>	Benchmark Dose Lower Bound
<b>BMDS</b>	Benchmark Dose Software
<b>BMR</b>	Benchmark Response
<b>bw<sub>a</sub></b>	animal body weight
<b>bw<sub>h</sub></b>	human bodyweight
<b>CalEPA</b>	California Environmental Protection Agency
<b>CAS RN</b>	Chemical Abstracts Service Registry Number
<b>CIC</b>	Carcinogen Identification Committee
<b>CSF</b>	Cancer Slope Factor = Cancer potency
<b>CSF<sub>a</sub></b>	Animal cancer slope factor
<b>CSF<sub>h</sub></b>	Human cancer slope factor
<b>CTES</b>	Cancer Toxicology and Epidemiology Section
<b>DIY</b>	Do-it yourself
<b>ECHA</b>	European Chemicals Agency
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ER</b>	Extra Risk
<b>HID</b>	Hazard Identification Document
<b>IARC</b>	International Agency for Research on Cancer
<b>IASC</b>	International Aloe Science Council
<b>IASC QSB</b>	IASC Quality Standard Board
<b>IUPAC</b>	International Union of Pure and Applied Chemistry
<b>LADD</b>	Lifetime Average Daily Dose
<b>LC</b>	Labor Code
<b>MSTD</b>	Multistage model degree
<b>NCTR</b>	National Center for Toxicology Research
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NIEHS</b>	National Institute of Environmental Health Sciences
<b>NTP</b>	National Toxicology Program
<b>NTP TR</b>	National Toxicology Program Technical Report
<b>OEHHA</b>	Office of Environmental Health Hazard Assessment
<b>OTC</b>	Over the counter
<b>Prop. 65</b>	Proposition 65
<b>RCHAB</b>	Reproductive and Cancer Hazard Assessment Branch
<b>RTES</b>	Reproductive Toxicology and Epidemiology Section
<b>UNII</b>	Unique Ingredient Identifier
<b>US EPA</b>	US Environmental Protection Agency
<b>US FDA</b>	US Food and Drug Administration
<b>WHO</b>	World Health Organization

## 1. Contexte de l'étude

En 2015, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé "l'extrait de feuilles entières d'*Aloe vera*" comme agent du "groupe 2B", indiquant qu'il est possiblement cancérigène pour l'homme (CIRC, Monographie Volume 108) après que des études animales aient démontré la cancérigénicité de l'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* (Boudreau, 2013 ; NTP TR 577, 2013).

En Californie, la législation de l'État exige que certaines substances identifiées comme cancérigènes pour l'homme ou l'animal par le CIRC soient répertoriées comme étant connues pour provoquer le cancer. L'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* a été ajouté, par l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), à la liste de la Proposition 65 selon le mécanisme de "Labor Code (LC)" spécifié dans le Code de santé et de sécurité de Californie. Cette liste est entrée en vigueur le 4 décembre 2015<sup>1</sup>.

La consommation et l'utilisation d'aliments et de produits dits "naturels", y compris ceux contenant de l'*Aloe vera* et des extraits d'*Aloe vera*, suscitent un intérêt croissant depuis plusieurs dizaines d'années. Depuis que l'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* a été identifié comme possible cancérigène, les consommateurs et les entreprises s'inquiètent des dangers et des risques de cancer liés à la préparation et à la consommation d'*Aloe vera*.

Le terme "non-décoloré" fait référence à un extrait d'*Aloe vera* n'ayant pas subi d'étape de décoloration, étape consistant à mélanger à de l'*Aloe vera* préfiltré un charbon actif afin d'éliminer les composés anthraquinoniques et ainsi purifier l'extrait d'*Aloe vera* obtenu.<sup>23</sup>

Cette thèse présente les résultats d'un exemple d'évaluation dose-réponse utilisant l'extrait de feuilles entières d'*Aloe vera* non décolorées comme agent cancérigène pour lequel la puissance cancérigène est déterminée. Les résultats de cette évaluation dose-réponse sont ensuite utilisés dans un exemple d'évaluation des risques pour caractériser un risque théorique de cancer résultant de la consommation d'extrait non-dilué de feuilles entières non-décolorées d'*Aloe vera* pour un certain scénario d'exposition.

---

<sup>1</sup> OEHHA Aloe vera, non-decolorized whole leaf: <https://oehha.ca.gov/chemicals/aloe-vera-whole-leaf-extract>

<sup>2</sup> IASC - [Processing methods for Aloe Vera leaf](#)

<sup>3</sup> The Process of De-Colorization: [https://www.youtube.com/watch?v=GiaYsjO2Nhk&feature=emb\\_logo](https://www.youtube.com/watch?v=GiaYsjO2Nhk&feature=emb_logo)

## 2. Introduction

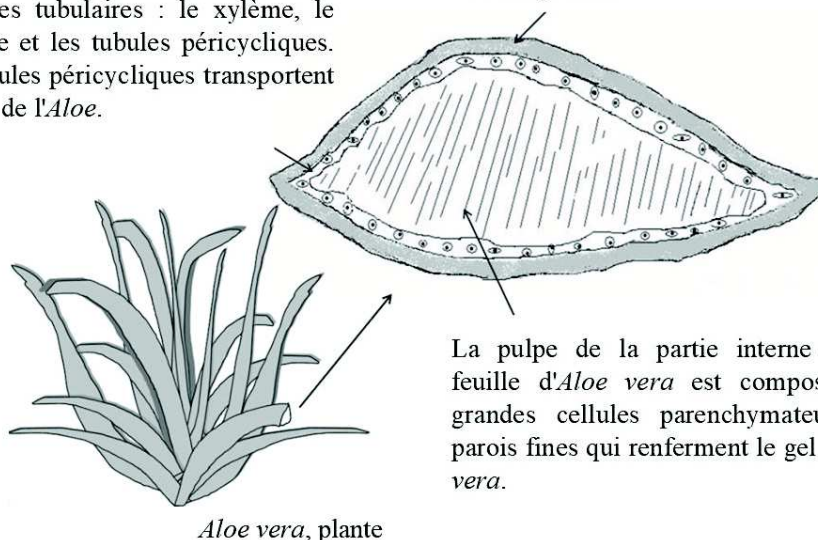
### 2.1. Identité de l'*Aloe vera*

Le genre *Aloe* comprend plus de 500 espèces (Liu 2013), dont la plus commune est l'*Aloe barbadensis* Miller. L'*Aloe vera* est une plante xérophile à feuilles succulentes qui peut s'adapter pour survivre dans des environnements contenant peu d'eau. Chaque plante est constituée de 15 à 30 feuilles et chaque feuille peut mesurer 25 cm.

Les feuilles d'*Aloe vera* sont utilisées depuis des siècles pour leurs propriétés médicinales. La feuille est composée de trois parties distinctes : l'écorce, le latex et le gel (Figure 1). Le latex et le gel, sont couramment utilisés dans les produits de consommation tels que les produits cosmétiques, alimentaires ou en compléments.

Le périmètre de la pulpe de la feuille d'*Aloe vera* est constitué de faisceaux vasculaires de trois sortes de structures tubulaires : le xylème, le phloème et les tubules péricycliques. Les tubules péricycliques transportent le latex de l'*Aloe*.

L'écorce verte ou cuticule de la plante *Aloe vera* est constituée de plusieurs couches dans lesquelles se trouvent des chloroplastes.



La pulpe de la partie interne de la feuille d'*Aloe vera* est composée de grandes cellules parenchymateuses à parois fines qui renferment le gel d'*Aloe vera*.

*Aloe vera*, plante

**Figure 1:** Coupe transversale d'une feuille d'*Aloe vera* (CIRC Monographie, Vol. 108)

Afin de limiter la confusion autour du terme « *Aloe vera* » dans la littérature scientifique comme dans les produits de consommation, le CIRC et l'IASC ont résumé la définition des termes couramment utilisés dans l'industrie de l'*Aloe vera* (Annexe – Tableau II).

Malgré ces moyens de communication il est important de noter que la confusion persiste et qu'en absence de réglementation officielle peu de produits sur le marché mentionne la teneur exacte d'*Aloe vera* ou de ses extraits dans leur composition.

## 2.2. Composition de la plante d'*Aloe vera*

Les feuilles d'*Aloe vera* contiennent de nombreux composés, notamment des polysaccharides, des acides gras, des vitamines, des anthrones, des anthraquinones, etc. La quantité de ces composés est très variable selon la partie de la feuille. Le gel contient une grande quantité d'eau, de glucides et d'acides organiques. Les principaux composés phénoliques contenus dans le latex sont les anthrones, les anthraquinones et les chromones (Upton, 2012).

L'aloïne est le principal composé chimique de la famille des anthrones et anthraquinones présent dans le latex de l'*Aloe vera* (CIRC Monographie, Vol. 108). L'aloïne est un composé amer, de couleur jaune-brune, qui contribue au profil organoleptique du latex. Ce composé est connu pour être un agent cathartique, utilisé pour stimuler l'évacuation intestinale. L'aloïne a été classé par l'Agence Européenne des produits chimiques (ECHA) comme un composé irritant pour la peau, les yeux suite à des expositions orales et inhalatoires<sup>4</sup>.

## 2.3. Réglementation de l'*Aloe vera* et de ses extraits

La réglementation de l'*Aloe vera* est très variée et souvent spécifique à un type d'application.

Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) précise que l'*Aloe vera* "*peut être utilisé sans danger comme arôme dans les aliments*". Jusqu'en 2002, la FDA autorisait également l'utilisation de l'*Aloe vera* comme un laxatif, disponible en vente libre. Cependant, dans le cadre d'un nouvel examen, il a été déterminé qu'il n'y avait pas suffisamment de données de sécurité fiables pour que l'*Aloe vera* reste considéré comme "*généralement reconnu comme sûr et efficace*" pour cette utilisation. A la suite de ce nouvel examen la FDA a exigé que tous les produits laxatifs en vente libre à base d'*Aloe vera* soient retirés du marché américain.

L'Agence Américaine de Protection de l'Environnement (US EPA) a classé le gel d'*Aloe vera* comme une substance de la liste 3 "*inerte of unknown toxicity*", et a inscrit le gel d'*Aloe vera* comme ingrédient inerte des produits pesticides.

### 2.3.1. Réglementation des extraits d'*Aloe vera*

En 2015, le CIRC a classé l'extrait de feuilles entières d'*Aloe vera* non-décoloré comme "*possiblement cancérigène pour l'homme*" (groupe 2B) sur la base de preuves suffisantes dans les données des animaux de laboratoire pour la cancérigénicité de l'extrait de feuilles entières d'*Aloe vera* (Boudreau, 2013 ; NTP TR 577, 2013). À la suite de cette décision, le 4 Décembre 2015,

---

<sup>4</sup> <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/57809>

l'OEHHA de la CalEPA a déterminé que "*l'extrait de feuilles entières non décolorées d'Aloe vera*" remplissait les conditions pour être inscrit sur la liste de la Proposition 65, liste des substances connues par l'État pour provoquer le cancer.

L'Union européenne est également en train de réglementer certains extraits d'*Aloe vera*. En Mars 2020, la Commission Européenne a publié un projet de règlement interdisant l'utilisation de certaines substances obtenues à partir de plantes d'*Aloe vera* comme ingrédients dans les produits et compléments alimentaires. Plus précisément, le projet propose que les dérivés d'hydroxy anthracène, y compris l'Aloe émodyne, et les extraits d'*Aloe vera* qui contiennent ces substances soient ajoutés à la liste des substances et ingrédients interdits figurant à l'annexe III, partie A, du règlement (CE) n° 1925/2006, qui régit l'adjonction de vitamines et de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires.<sup>5</sup>

### 2.3.2. Développement de normes de qualité

En plus de la surveillance réglementaire, des entités telles que l'IASC ont élaboré des normes de qualité pour répondre aux préoccupations concernant la toxicité des constituants de l'*Aloe vera*. Le Quality Standard Board (QSB) de l'IASC a établi plusieurs limites maximales en fonction du mode d'exposition à l'*Aloe vera*. Ces limites permettent aux fabricants de recevoir une étiquette de l'IASC qui confirme le respect des normes fixées pour la qualité et de la sécurité de leurs produits. Le QSB de l'IASC pour l'*Aloe vera* est applicable uniquement aux matières premières utilisées dans les produits et non aux produits finis.

Pour les utilisations alimentaires, l'IASC QSB a établi une limite maximale de 10ppm pour le mélange Aloïne A et B dans les produits contenant de l'*Aloe vera*. D'un autre côté, un tableau des niveaux acceptables d'arômes naturels, publié par The Flavor and Extract Manufacturer's Association, indique qu'un niveau acceptable d'extrait d'*Aloe vera* est compris entre 5 à 2000 ppm. Aucune distinction n'est donnée pour la partie de la plante ou le type d'extrait de plante utilisé pour produire l'extrait utilisé comme additif d'arôme (Duke, 1994).

Cependant, de nombreux produits sur le marché contenant du jus d'*Aloe vera* recommandent des doses comprises entre 60 et 240 ml de jus par jour<sup>6</sup>. Ces jus peuvent contenir différents niveaux d'anthraquinones, en fonction de la présence et de l'efficacité de l'étape de décoloration/filtration.

---

<sup>5</sup> <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/fc00cb2c-5e26-11ea-b735-01aa75ed71a1>

<sup>6</sup> <https://www.amazon.com/Lily-Desert-Juice-Fluid-Ounce>

### 3. Utilisation, Occurrence et Exposition

#### 3.1. Occurrence et Utilisation

##### 3.1.1. Utilisations médicinales et pharmaceutiques

L'*Aloe vera* est utilisé en médecine depuis des centaines d'années, principalement dans les cultures asiatiques et africaines. C'est une plante à laquelle on attribue de nombreux effets curatifs (Figure 3). Elle est souvent utilisée comme traitement de premier secours pour des blessures mineures telles que les petites coupures et les piqûres d'insectes (Edwards, 2015). Elle est également utilisée en application topique pour des problèmes de peau tels que le psoriasis et les éruptions cutanées. Cependant, il n'existe pas de données cliniques qui démontrent ces résultats (OMS 1999, Monographie du CIRC, vol. 108).

L'extrait sec d'*Aloe vera* peut également être utilisé pour traiter la constipation, un exemple d'application pharmaceutique des propriétés laxatives des anthraquinones présentes dans l'*Aloe vera*. Cette information est étayée par des données cliniques de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (monographie du CIRC, vol. 108).

L'*Aloe vera* a également été largement utilisé comme agent anti-inflammatoire ; des études sur les rats (Sahu, 2013) ont montré une réduction significative de l'inflammation aiguë mais pas de l'inflammation chronique. L'*Aloe vera* a également des applications en médecine vétérinaire avec une utilisation comme laxatif et en application topique comme les crèmes pour chiens, chats et autres animaux pour des propriétés anti-démangeaisons ainsi qu'un effet désinfectant et calmant pour les coupures, blessures et éraflures (Javed, 2014).

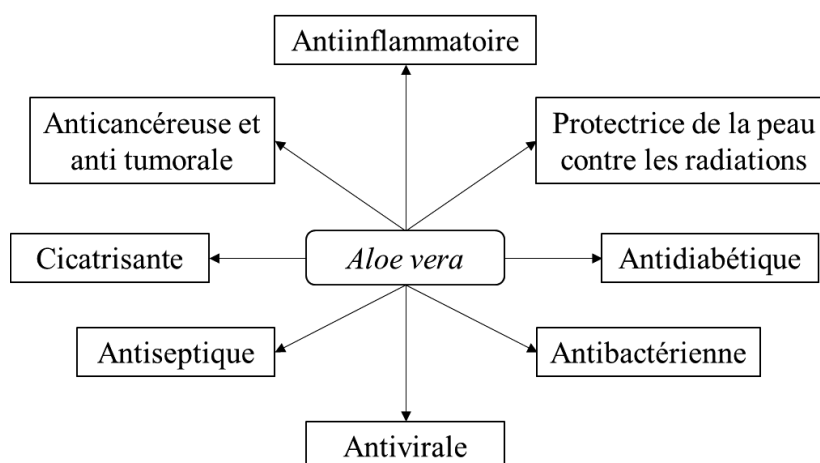


Figure 2 : Utilisations médicinales de l'*Aloe vera* (Sahu, 2013)



### 3.1.2. Utilisation alimentaire

La présence de l'*Aloe vera* dans les produits alimentaires est de plus en plus prononcée en raison de la popularisation croissante des prétendus bienfaits (Eshun, 2004). En 2002, la FDA américaine a approuvé la consommation orale de jus d'*Aloe vera* comme complément alimentaire aux États-Unis. La Commission européenne, dans l'annexe 1 du règlement n° 1831/2003, a placé l'*Aloe vera* parmi les composés aromatisants de l'industrie alimentaire (Javed,2014).

L'*Aloe vera* peut être utilisé dans l'industrie alimentaire pour la conservation des aliments ainsi que pour la protection antimicrobienne. Il est largement utilisé dans les produits alimentaires tels que les boissons diététiques, le yaourt, la crème glacée et les produits de confiserie (Chandegara, 2013). Dans les produits alimentaires, la forme d'*Aloe vera* utilisée peut varier sous forme de gel, d'extrait sec ou de concentré (Eshun, 2004 ; Javed, 2014). Cela rend parfois plus difficile l'identification de la partie de la plante utilisée et des risques éventuels associés à cette plante.

### 3.1.3. Utilisation en cosmétique

Étant donné les propriétés émollientes, hydratantes et apaisantes de l'*Aloe vera* (Eshun, 2014), l'*Aloe vera* et les extraits d'*Aloe vera* sont largement utilisés dans les produits de soins personnels et certaines préparations dermatologiques. Les formulations contenant de l'*Aloe vera* comprennent une large gamme d'hydratants, de nettoyeurs, de shampoings, de savons et de désinfectants pour les mains. L'*Aloe vera* est également utilisé dans les écrans solaires, le maquillage et d'autres produits de beauté tels que les crèmes antirides, les déodorants, les dentifrices (Javed, 2014).

En Asie et aux États-Unis, des extraits d'*Aloe vera* sont incorporés dans les lotions de rasage pour aider à guérir les micro abrasions et les coupures mineures (Eshun, 2004). Des extraits d'*Aloe vera* sont également incorporés dans les traitements contre l'acné pour réduire l'inflammation (Sahu, 2013).

Après la revue de la diversité des usages pharmaceutiques jusqu'aux usages alimentaires, et compte-tenu de la classification de l'*Aloe vera*, il semble pertinent de définir les conditions réelles d'expositions au produit en vue de réaliser une évaluation des risques pour la santé.

## 3.2. Exposition humaine

### 3.2.1. Méthode d'évaluation du potentiel d'exposition et Estimation de l'exposition orale

L'évaluation de l'exposition<sup>7</sup> comprend généralement quatre grandes étapes :

- La définition des questions d'évaluation,
- La sélection ou le développement des modèles conceptuels et mathématiques,
- La collecte des données ou la sélection et l'évaluation des données disponibles,
- Et la caractérisation de l'exposition.

Les modèles d'évaluation des risques de cancérogénicité sont généralement basés sur le principe que le risque est proportionnel à la dose cumulée au cours de la vie. Pour les scénarios d'exposition humaine sur toute la durée de la vie, la mesure de l'exposition utilisée pour l'évaluation des risques cancérogènes a donc été l'apport journalier moyen estimatif à vie. Cet apport est une estimation de la dose journalière d'un agent cancérogène pendant toute la vie d'un individu.

### 3.2.2. Catégories d'exposition

Compte tenu des multiples utilisations de l'*Aloe vera* décrites précédemment, de l'omniprésence de la plante ainsi que de la grande disponibilité commerciale des produits contenant de l'*Aloe vera* et des extraits d'*Aloe vera*, le risque d'exposition humaine à l'*Aloe vera* est considérable. Cela inclut l'exposition professionnelle et celle des consommateurs à des extraits de feuilles entières d'*Aloe vera* non-décolorées. Cependant, les expositions sont susceptibles de se produire dans une moindre mesure lors de l'utilisation ou de la consommation de produits commerciaux soumis à une surveillance qui impose des normes ou des contrôles de qualité, telles que les réglementations pharmaceutiques, alimentaires, cosmétiques ou les certifications par des tiers, comme celles proposées par l'IASC.

#### Exposition professionnelle

Pour répondre à la demande des consommateurs et des entreprises en matière d'*Aloe vera* et d'extraits d'*Aloe vera*, il existe une culture extensive d'*Aloe vera*, dont une grande partie est ensuite soumise à des étapes de traitement et de raffinage (y compris le lavage, la décoloration). La plante, les extraits, les intermédiaires et les produits finaux doivent également être emballés et transportés. Cependant, aucune étude spécifique sur l'exposition professionnelle n'a été identifiée.

---

<sup>7</sup> EPA : [Guidelines for Carcinogen Risk Assessment](#)

Les voies d'exposition pertinentes pour les travailleurs comprennent l'exposition cutanée (qui peut résulter du contact ou de la manipulation) et l'ingestion (qui peut résulter du contact indirect main-bouche après une exposition cutanée). L'utilisation de contrôles techniques et de mesures de protection individuelle (comme l'obligation de porter des gants) dans certains environnements de travail peut atténuer l'ampleur de ces expositions.

### Exposition des consommateurs

Les utilisateurs individuels des diverses préparations commerciales d'*Aloe vera* décrites précédemment peuvent être directement exposés à une certaine quantité d'extrait d'*Aloe vera* non-décoloré. Ces expositions directes résultent de scénarios tels que l'application topique de produits cosmétiques et de soins personnels ou la consommation d'aliments et de boissons contenant de l'*Aloe vera* ou des extraits d'*Aloe vera*. La quantité d'extrait d'*Aloe vera* non décoloré présent dans ces préparations dépend des procédés utilisés par un fabricant de produits donné et ses fournisseurs. L'utilisation de produits commerciaux fabriqués en conformité avec les certifications d'assurance qualité réduira l'exposition potentielle à l'extrait d'*Aloe vera* non-décoloré. L'examen des données fournies par les moteurs de recherche les plus utilisés sur le web (Google®, Firefox®...), tenant compte de la sélection des produits sur les 3 premières pages de recherche<sup>8</sup>, a permis de démontrer que seule une minorité des produits indique que l'*Aloe vera* a été soumis à une étape de décoloration ou affiche une certification d'un tiers, comme le label IASC.

Les personnes sont plus susceptibles d'être exposées à un extrait d'*Aloe vera* non décoloré lors de l'utilisation de préparations dites "faites-maison", suivant des tutoriels très répandus qui montrent aux utilisateurs comment préparer des boissons, des crèmes hydratantes et d'autres produits de ce type. Le problème avec ces vidéos est que les préparations ne sont pas faites par des professionnels ou des personnes qui connaissent le sujet de l'*Aloe vera* et qui de ce fait n'enlèvent pas le latex de l'*Aloe vera*. Il en résulte des préparations, destinées à la fois à une application topique et à une consommation alimentaire, qui contiennent un extrait d'*Aloe vera* non décoloré. L'exposition à de telles préparations est très préoccupante.

Qu'un individu utilise un produit commercial ou une préparation domestique d'*Aloe vera*, les principales voies d'exposition sont l'exposition cutanée et l'ingestion. Aucune donnée concernant une utilisation par inhalation n'a été portée à notre connaissance dans ce travail et les méthodes utilisées pour fabriquer soi-même son produit n'ont pas été jugées à risque d'exposition. L'utilisation régulière ou répétée de ces produits peut entraîner une exposition importante à l'extrait

---

<sup>8</sup> « 75 % des personnes ne vont jamais après la première page des moteurs de recherche, et 59 % ne visitent qu'un seul résultat. » <https://blog-fr.orson.io/web-marketing/100-statistiques-sites-internet-2018>

de feuilles entières non-décolorées d'*Aloe vera*. Pour ces deux voies d'exposition dominantes, les scénarios impliquant l'ingestion devraient entraîner des "doses" d'exposition relativement plus importantes. En effet, la quantité de "dose" d'exposition résultant d'un scénario d'exposition cutanée sera atténuée par des facteurs tels que le degré de pénétration et d'absorption, qui dépend des propriétés physico-chimiques du composé, la formulation du véhicule (par exemple, une lotion) dans lequel l'extrait d'*Aloe vera* est présent, ainsi que plusieurs facteurs liés à la peau elle-même.

En 2012, le rapport annuel du Nutrition Business Journal indiquait que l'*Aloe vera* était le 20<sup>e</sup> complément alimentaire le plus vendu aux États-Unis, avec des ventes atteignant 72 millions de dollars en 2011 (monographie du CIRC, vol. 108). Selon une évaluation des données de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), entre 2007 et 2010, 0,1 % des Américains ont déclaré avoir consommé des compléments alimentaires à base d'*Aloe vera*. Les produits qui peuvent contenir des extraits de feuilles entières d'*Aloe vera* non décolorées peuvent être utilisés plus ou moins fréquemment par la population générale, et il existe peu d'instructions sur l'étiquette qui indiquent une restriction d'utilisation (par exemple, contre-indiqué pour les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes ou qui allaitent).

Cependant, il existe certains groupes pour lesquels une utilisation plus fréquente de l'*Aloe vera*, et donc un potentiel d'exposition est prévu. Par exemple, selon des études menées dans la communauté hispano-américaine entre 2006 et 2017, environ 30 à 90 % des adultes interrogés ont indiqué qu'ils avaient consommé des médicaments à base de plantes ou des suppléments au cours de l'année précédente (Kiefer, 2014 ; Malika, 2017). Parmi les adultes hispano-américains ayant déclaré une telle consommation, 23 % à 50 % ont déclaré avoir consommé de l'*Aloe vera* (Malika, 2017 ; Kiefer, 2014 et Ortiz, 2006). Les descriptions des études ne permettent pas de déterminer la composition exacte de l'*Aloe vera*. Cependant, une autre étude réalisée sur les populations hispaniques basées au Mexique et à la frontière mexicaine des États-Unis (Rivera, 2008) a identifié que près de 75% des herbes et plantes médicinales consommées par la population d'El Paso étaient sous forme brute.

### 3.2.3. Estimation de la dose orale d'extrait non-dilué de feuilles entières non-décolorées d'*Aloe vera*

Comme mentionné dans la section précédente, certains individus consomment régulièrement des préparations d'*Aloe vera*. Les scénarios d'exposition les plus préoccupants sont ceux dans lesquels un individu consomme de l'extrait non-dilué de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera*, en particulier dans les préparations "faites-maison" dans lesquelles l'étape de décoloration n'est pas incorporée. Certains jus d'*Aloe vera* commerciaux qui ne mentionnant pas, sur leurs étiquettes, d'étape de décoloration, de processus de filtration et/ou de limite de teneur en anthraquinone peuvent également exposer les individus à un extrait non-dilué de feuilles entières non-décolorées d'*Aloe vera*.

Dans les deux cas, il y a consommation directe, et donc ingestion, d'un extrait d'*Aloe vera* qui peut être constitué en partie ou en totalité d'un extrait de feuille entière non-décolorée.

L'estimation de l'exposition par ingestion nécessite des informations sur la concentration de la substance dans le milieu ingéré, la dose ingérée, la fréquence de consommation et la durée de l'exposition. En tenant compte des informations disponibles sur le produit ou des instructions de préparation et des conseils de consommation, il est possible d'estimer une absorption orale d'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera*. Cette estimation ne tient pas compte de l'exposition due à l'ingestion non alimentaire, qui nécessite des informations sur la fréquence du contact main-bouche ou objet-bouche pendant le processus.

Dans un examen des produits commerciaux représentatifs de jus d'*Aloe vera* de plusieurs marques, seule une minorité d'entre eux indiquent que l'*Aloe vera* a été soumis à une étape de décoloration ou affichent une certification d'une tierce partie telle que le label de l'IASC, mais même ceux-ci ne divulguent généralement pas la quantité exacte d'Aloïne restant dans la composition (c'est-à-dire normalement moins de 10ppm selon l'IASC). Par conséquent, il est supposé que certains produits commerciaux peuvent ne pas être considérés comme un extrait de feuilles entières d'*Aloe vera* entièrement décoloré.

En ce qui concerne les produits faits maison, les témoignages, les vidéos ou les blogs qui présentent des conseils et des recettes pour faire des boissons ou des gels utilisent principalement des feuilles d'*Aloe vera* crues mais comprennent très rarement des étapes pour filtrer ou purifier le jus d'*Aloe vera* entier. Lorsque des étapes sont recommandées, elles consistent le plus souvent à rincer ou à faire tremper la feuille d'*Aloe vera* crue dans de l'eau pendant 10 à 15 minutes pour éliminer la "partie jaune", également appelée "latex", ou à filtrer le jus (après avoir mélangé le latex et le gel)

avec des passoires ou des collants. Ces procédures ne sont pas équivalentes à un processus de décoloration industriel et ne permettent pas d'éliminer correctement les anthraquinones.<sup>91011</sup>

#### 3.2.4. Scénario d'exposition : Estimation de l'absorption orale

L'estimation présentée ci-dessous est basée sur les informations relatives à l'utilisation de l'*Aloe vera*, telles que déterminées à partir de sources publiques, notamment des blogs, des tutoriels et des témoignages. Ces documents portent sur la préparation puis la consommation de produits à base d'extraits de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* ou de préparation qui pourrait contenir un extrait de feuilles entières non décolorées.

Le scénario choisi est basé sur un régime de consommation de jus d'*Aloe vera* (qui, dans de nombreuses recettes, est un extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* non dilué) d'une durée d'un mois, couramment promu dans un but de santé. Le choix a été fait d'estimer l'exposition à l'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* pour les personnes ingérant ces produits pour un usage spécifique dans un délai prescrit plutôt que d'estimer une dose orale maximale pour les utilisateurs habituels. Le scénario choisi est donc plus pertinent pour un plus grand nombre de personnes susceptibles de consommer ces produits.

Les hypothèses suivantes sont faites après avoir examiné ces sources publiques. En raison des bienfaits de l'*Aloe vera* cités dans ces articles, la consommation d'extrait non-dilué de feuilles entières non-décolorées d'*Aloe vera* devrait se produire au moins une fois par les lecteurs, un grand nombre de ces personnes suivant probablement le régime communément recommandé de consommation de jus d'*Aloe vera* pendant au moins un mois. Il s'agit peut-être d'une sous-estimation, car certaines de ces mêmes sources indiquent que ce type de traitement peut être répété plusieurs fois par an, voire quotidiennement, pour promouvoir la santé et le bien-être.

On suppose que cette consommation est limitée aux adultes, mais il est possible que certains enfants soient exposés par voie orale, comme le mentionnent certains jus d'*Aloe vera* et concentrés de jus d'*Aloe vera* sur le marché, qui indiquent que les conditions d'utilisation sont adaptées aux "adultes et aux enfants de plus de 13 ans".

L'approche de l'estimation de l'exposition présentée ci-dessous a été choisie pour permettre l'évaluation du risque pour une estimation de l'exposition plus faible que le scénario d'exposition

---

<sup>9</sup> How to Best Prepare and Eat Aloe Vera (2014, 2.1 million views): [https://www.youtube.com/watch?v=TkGM\\_xTR8rI](https://www.youtube.com/watch?v=TkGM_xTR8rI)

<sup>10</sup> How to eat Aloe Vera (2016, 3.5 million views): [https://www.youtube.com/watch?v=x\\_6\\_ytHS4IA](https://www.youtube.com/watch?v=x_6_ytHS4IA)

<sup>11</sup> Aloe vera, la plante "miraculeuse" - [www.regenere.org](http://www.regenere.org) (French, 2016, 1.3 millions views): <https://www.youtube.com/watch?v=QKQ8wSdcHbc>

le plus défavorable. Cette approche est conforme aux orientations de l'US EPA qui soutiennent une estimation du risque qui évite les estimations qui dépassent la distribution réelle.<sup>12</sup>

Dans cette approche, deux scénarios d'exposition ont été déterminés :

- Scénario 1 : Supposant un régime d'un mois (entre 18 et 70 ans) avec une consommation quotidienne : moyenne d'un mois d'utilisation quotidienne au cours d'une vie
- Scénario 2 : Supposant la répétition annuelle (à partir de 18 ans) de ce régime d'un mois avec une consommation quotidienne : moyenne de 52 mois d'utilisation quotidienne au cours d'une vie

**Tableau 1** : Scénarios d'exposition pour l'extrait de feuille entière d'*Aloe vera* partiellement ou non-décolorée

	Fréquence d'utilisation à l'âge adulte*	Total des jours d'utilisation	Pourcentage d'utilisation sur la durée de vie**
Scénario 1 : régime mensuel	1 mois/ an soit 31 jours /an	31 jours	31 jours / 25,550 jours = 0.12%
Scénario 2 : régime vie entière	52-mois × 31 jours	1, 612 jours	1,612 jours / 25,550 jours = 6.31%

\* En supposant une durée de vie estimée à 70 ans, il y a 52 ans de vie adulte.

\*\* En supposant une durée de vie estimée à 70 ans, cela peut être exprimé en nombre de jours : 70 ans x 365 jours/an = 25 550 jours.

<sup>12</sup> [https://www.epa.gov/sites/default/files/2013-09/documents/cancer\\_guidelines\\_final\\_3-25-05.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2013-09/documents/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf)

**Tableau 2** : Scénario d'estimation de l'extrait non-dilué de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* provenant de la consommation de certaines préparations de jus d'*Aloe vera*.

Paramètre	Unité	Valeur	Source
A. Consommation quotidienne d'extrait non-dilué de feuilles entières non-décolorées d' <i>Aloe vera</i> provenant de préparations de jus d' <i>Aloe vera</i> .	g/j	59.0 à 70.8	Supposant une consommation quotidienne de 59 ml de préparation de jus non-dilué et non-décoloré d' <i>Aloe vera</i> . La portion est basée sur les portions types suggérées à partir de l'examen des produits (plusieurs produits recommandent jusqu'à 235 ml par jour) ; convertie en utilisant les gammes de densité rapportées de 1 à 1,2 g/ml.
B. Poids corporel	kg	70	Poids corporel par défaut (OEHHA)
C. Pourcentage d'utilisation sur la durée de vie entière pour le Scénario 1 (Tableau 1)	sans unité	0.12%	= Tableau V
D. Pourcentage d'utilisation sur la durée de vie entière pour le Scénario 2 (Tableau 1)	sans unité	6.31%	= Tableau V
E. Dose journalière moyenne consommée sur exposition vie entière pour le Scénario 1 (Tableau 1)	mg/kg-j	1 à 1.2	= $(A \times C / B) \times (1000 \text{ mg} / 1 \text{ g})$
F. Dose journalière moyenne consommée sur exposition vie entière pour le Scénario 2 (Tableau 1).	mg/kg-j	53.2 à 63.8	= $(A \times D / B) \times (1000 \text{ mg} / 1 \text{ g})$

Pour les scénarios choisis (Tableau V), en moyenne, un utilisateur qui choisit de consommer quotidiennement une préparation de jus d'*Aloe vera* non-dilué et non-décoloré pendant un mois est exposé à une dose quotidienne moyenne sur toute sa vie comprise entre 1 et 1,2 milligramme d'extrait de feuille entière d'*Aloe vera* non décolorée par kilogramme de poids corporel (Tableau II).

En choisissant de répéter ce régime de consommation d'un mois chaque année, un individu est exposé à une dose quotidienne moyenne sur toute sa vie de 53,2 à 63,8 milligrammes d'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* par kilogramme de poids corporel.

La même approche peut être déposée pour d'autres scénarios, par exemple dans un scénario où l'on suppose qu'une personne pourrait consommer la dose quotidienne recommandée pendant une seule journée sur une période vie entière, cette personne aurait quand même ingéré une dose équivalente à une moyenne sur toute la vie d'environ 30 microgrammes par kilogramme de poids corporel par jour.



## 4. Méthode

### 4.1. Identification des études

La recherche documentaire a été effectuée sur PubMed en utilisant le modèle suivant :

(“chemical”[tiab] OR “Other names for the chemical including the scientific name”[tiab])  
AND (cancer[*sb*]) AND (animals[*mh*] NOT humans[*mh*])\*

\*[*tiab*] = title/abstract; [*sb*] = subject; [*mh*] = mesh

Ce modèle correspond à la recherche, dans les titres et abstracts, du terme [*Aloe vera*] et de ses synonymes officiels. Les critères « cancer », « animaux » et « non humains » sont ajoutés afin de cibler les articles souhaités (à savoir, article traitant d'*Aloe vera* et de cancer dans les populations animales).

Les synonymes officiels du terme [*Aloe vera*] ont été trouvés sur le site web de l'EPA Dashboard et sur PubChem. La période de recherche de nouvelles études s'est étendue du 1er janvier 2013 (01/01/2013) au 20 Août 2020 (20/08/2020).

Parmi les 78 études ressorties de la base de données, seules 4 ont été sélectionnées car elles répondaient aux critères de sélection à savoir : étude in vivo, imputation possible de l'agent dans la découverte d'un cancer, étude sur la toxicité et/ou la cancérogénicité de l'agent, etc. Les études exclues traitaient majoritairement de l'*Aloe vera* comme un agent cicatrisant dans des pathologies dermatologiques ou étaient des études in vitro.

Parmi ces 4 études figuraient les études utilisées lors de la rédaction de la monographie originale du CIRC. Les études inclues dans cette monographie sont les dernières en date au moment de la parution de cette thèse de ce fait, elles ont également été incluses dans la sélection.

Au total, huit études animales (Annexes – Tableau VII) portant sur la cancérogénicité de différentes parties de l'*Aloe vera* ont été identifiées. Six études ont été examinées dans le volume 108 de la monographie originale du CIRC (NTP TR 553, 2010 ; Boudreau, 2013) et deux proviennent d'une recherche documentaire approfondie (NTP TR 577, 2013).

## 4.2. Sélection de l'étude

L'étude de Boudreau (2013) et le NTP TR 577 (2013) rapportent les données des mêmes études dans lesquelles de l'*Aloe vera* a été administré à des rats F344/N et des souris B6C3F1 mâles et femelles par l'intermédiaire d'eau de boisson pendant 104 semaines. Une augmentation significative de l'incidence des adénomes et des carcinomes du gros intestin chez les rats mâles et femelles a été démontrée pour chacun des groupes de concentration d'extraits de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera*. Il n'y a pas eu de résultats significatifs concernant une augmentation de l'incidence des tumeurs chez les souris mâles ou femelles appuyant le fait que ces études ne sont pas adaptées à l'analyse de la relation dose-réponse.

Le NTP TR 553 (2010) a été conçu pour tester l'hypothèse spécifique de "savoir si l'application topique de crèmes contenant des extraits de plantes d'*Aloe vera* ou de crèmes contenant de l'Aloe-emodine augmenterait la photo-cancérogénicité de la lumière solaire simulée". Il a été déterminé que ce rapport était un test de cancérogénicité inadéquat en raison des limites de la conception et de la durée de l'étude.

La haute qualité des NTP TR est considérée dans la communauté scientifique comme la référence en matière d'études sur les animaux. Les données de pathologie néoplasique et les données de survie du NTP TR 577 (2013) ont été utilisées pour le calcul du pouvoir cancérigène<sup>13</sup>. Comme les données sur la consommation d'extrait de feuilles entières non-décolorées d'*Aloe vera* ont été arrondies dans le NTP TR 577 (2013), il a été décidé que les valeurs plus exactes présentées dans l'étude de Boudreau (2013) seraient utilisées pour la modélisation.

Les conclusions présentées dans les différents documents sont toutes cohérentes par rapport aux différences significatives observées dans l'incidence du cancer, en particulier concernant le total des adénomes et carcinomes du gros intestin chez les rats mâles et femelles.

## 4.3. Modélisation du facteur de pente du cancer

Depuis plus de 30 ans, la modélisation "n-1 multistage" est le modèle recommandé pour l'évaluation du risque de cancer. Le logiciel Benchmark Dose Software - Version 3<sup>14</sup> (BMDS 3.1.2, 2019-11-08) est un logiciel utilisé par l'US EPA et d'autres agences pour l'évaluation des risques liés aux polluants et aux substances toxiques. Le BMDS, mentionné plus loin dans le document, sera référencé comme "logiciel".

---

<sup>13</sup> Evaluation of the Chronic Toxicity and Carcinogenicity of Aloe Vera Whole Leaf Extract in F344/NCTR Rats Exposed via Dosed Water

<sup>14</sup> <https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-software-bmds-version-30>

Un facteur de pente du cancer (CSF) est une extrapolation linéaire de la courbe dose-réponse basée sur les résultats d'études réelles. L'extrapolation de l'augmentation du risque de cancer à partir d'une exposition à vie à une substance (Figure 3) permet à l'utilisateur d'estimer la dose ou l'exposition à une substance qui augmente le risque de cancer à un niveau donné, comme par exemple "un sur un million". Le risque de cancer est exprimé en  $(\text{mg}/\text{kg}/\text{jour})^{-1}$ .

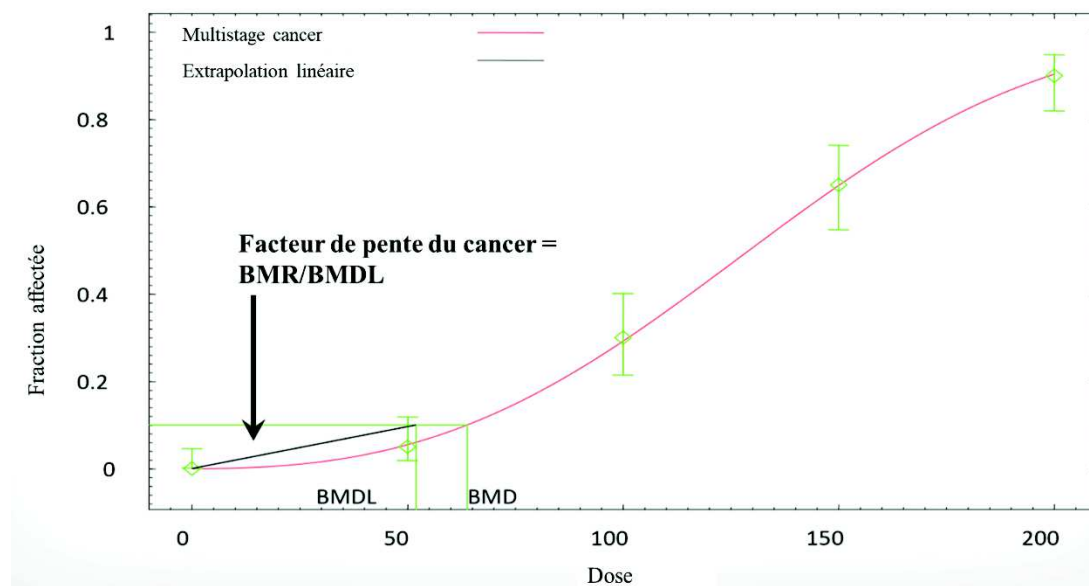


Figure 3 : Représentation d'un facteur de pente de cancer dans le BMDS Multistage Cancer Model (extrait du BMD Training Webinars – Cancer Models<sup>15</sup>). BMR: Benchmark Response. BMDL: Benchmark Dose Lower Bound

L'évaluation du risque de cancer est une évaluation sans seuil car tout niveau d'exposition aux cancérigènes peut créer une réponse. Plusieurs facteurs sont pris en compte dans la modélisation, notamment l'approche et le modèle d'évaluation des risques appropriés pour s'adapter aux données. Toutes ces caractéristiques ainsi que les données de l'étude sont entrées dans le logiciel pour effectuer l'analyse en suivant l'organigramme de modélisation du logiciel.

Les données sur l'incidence des tumeurs sont dichotomiques : un individu ou un animal a la tumeur d'intérêt ou ne l'a pas. La courbe dose-réponse du cancer est supposée suivre une réponse monotone, c'est-à-dire que le risque de cancer augmente avec l'exposition (il ne peut y avoir de diminution du risque à une exposition plus élevée). Par conséquent, les paramètres du modèle estimés par le logiciel sont limités à une valeur positive pour assurer la monotonie.

Dans la modélisation du risque de cancer, un risque supplémentaire ou réponse de référence par défaut (BMR) est pris en considération, il prend généralement la valeur de 5 %. Les données

<sup>15</sup> <https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-software-bmds-version-27-training-webinars#modules>

résultant d'autres calculs (dose journalière moyenne, nombre effectif, incidence) sont incorporées dans le modèle.

Une fois que l'incidence de cancer par groupe de traitement est entrée dans le logiciel, une analyse dichotomique utilisant le modèle restreint à plusieurs étapes est effectuée. Les modèles à plusieurs degrés du 1er degré au degré n-1 sont adaptés aux données, où n est égal au nombre de groupes de l'étude, y compris le groupe de contrôle. Sur la base des modèles n-1 générés, le modèle le mieux adapté est choisi. En fonction de critères spécifiques, le logiciel peut placer chaque modèle dans l'un des trois différents bacs suivants : viable, douteux et inutilisable. Une fois que tous les modèles MSTD de l'analyse ont été placés dans l'un de ces trois bacs de qualité différente, il est recommandé de choisir un modèle du bac de la plus haute qualité en fonction des critères BMDL (Benchmark Dose Lower Bound) ou AIC (Akaike Information Criterion) définis dans le guide technique 2012 de l'EPA (voir ci-dessous pour une explication des critères BMDL et AIC)<sup>16</sup>.

Bien que le logiciel soit capable de suggérer un modèle recommandé, l'utilisateur doit en fin de compte choisir un modèle et peut choisir de ne pas être d'accord avec l'autodétermination du logiciel (BMS 3.1.1 Guide de l'utilisateur). Par conséquent, certains critères de sélection vont être expliqués pour comprendre comment le modèle est choisi (Figure 4).

---

<sup>16</sup> [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark\\_dose\\_guidance.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf)

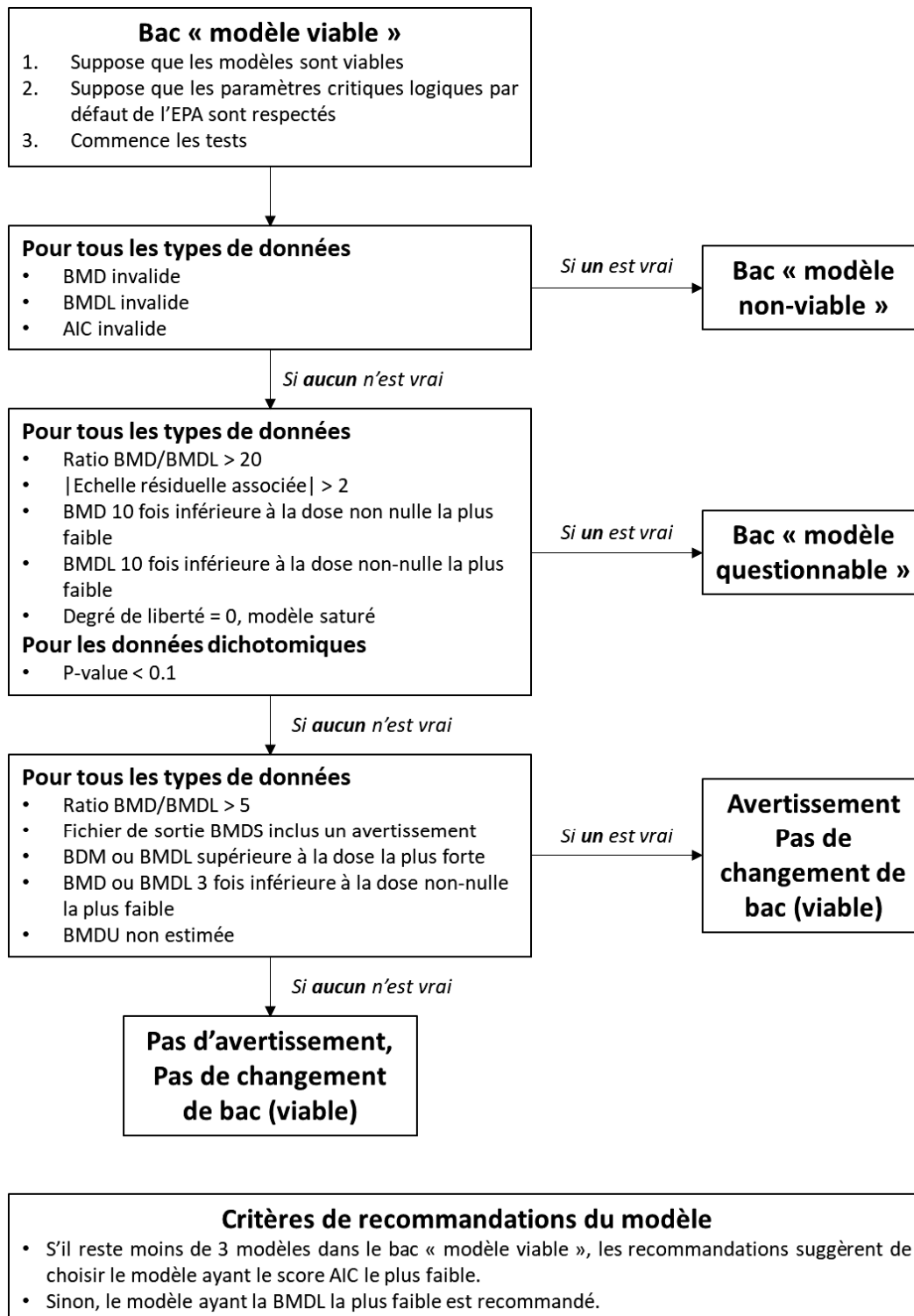


Figure 4 : Recommandation par le logiciel BMDS 3 pour le choix du modèle dichotomique (Adapté et traduit du guide utilisateur BMDS 3.1.1).

Le logiciel fournit une p-value pour mesurer l'adéquation globale avec les données. Une petite valeur indique un mauvais ajustement. Pour les modèles n-1 multistage liées à l'évaluation du risque de cancer, un niveau de signification de  $\alpha = 0,05$  est utilisé. Si la p-value est inférieure à 0,05, le modèle sera placé dans la catégorie des modèles douteux.

Un autre outil qui peut être utilisé est l'échelle résiduelle correspondant à la différence absolue entre les données réelles et la valeur estimée sur la base de la courbe pour chaque point de données. Plus la courbe passe par les points donnés par l'incidence des tumeurs pour chaque groupe de traitement, plus l'échelle résiduelle associée sera petite ; ainsi, une faible valeur indique que le modèle s'adapte bien aux données. La convention veut que l'échelle résiduelle inférieure à 2 en valeur absolue représentent un ajustement adéquat. Une valeur égale à zéro signifie un ajustement exact à ce point.

Un utilisateur effectuera également une inspection visuelle de la courbe du modèle à plusieurs niveaux pour déterminer quel modèle à plusieurs niveaux correspond le mieux. La courbe doit passer à proximité de chaque point du groupe de traitement, comme le montre l'exemple de la Figure 3 de la section 4.3 "Modélisation du facteur de pente du cancer".

Le modèle qui serait recommandé et choisi par le logiciel est généralement celui qui correspond le mieux aux données réelles. Si plus de deux modèles correspondent aux données, le BMDL ou l'AIC sont utilisés pour déterminer celui à choisir. L'AIC est lié à l'ajustement du modèle, et lorsque l'on compare plusieurs modèles ajustés aux mêmes données, le modèle ayant l'AIC le plus bas est généralement le meilleur modèle d'ajustement. Le choix du modèle avec la BMDL la plus basse est une approche de protection de la santé : alors que le BMR reste fixé à 0,05, les valeurs de BMDL les plus basses correspondent à des facteurs de pente de cancer plus élevés.

## 5. Résultats

### 5.1. Sélection de l'étude

Comme indiqué précédemment, des études de cancérogénicité à long terme sur l'administration d'extraits de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* chez les rongeurs ont été menées par le NTP TR 577 (2013) et rapportées par Boudreau (2013).

Pendant 104 semaines, des groupes de 48 mâles et 48 femelles de rats F344/N ont été répartis au hasard et ont reçu un extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* dans l'eau de boisson aux concentrations suivantes 0, 0,5 %, 1,0 % ou 1,5 % (wt/wt). Les doses journalières moyennes d'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* dans l'eau potable sont présentées dans le Tableau 3.

Une augmentation significative de l'incidence du total des adénomes et carcinomes du gros intestin a été signalée pour les groupes de rats mâles et femelles de 1 % et 1,5 % par rapport aux témoins. La survie des rats mâles et femelles traités était similaire à celle des témoins. La survie des rats

femelles traités par l'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* à 1,5 % a diminué de manière significative par rapport au groupe témoin. Cependant, la mortalité dans le groupe n'est pas importante. L'utilisation du nombre effectif permet de prendre en compte de manière adéquate les animaux morts avant la fin de l'étude (cf. ci-dessous « nombre effectif »).

Tableau 3 : Dose journalière moyenne (mg/kg pc/jour) d'extrait de feuilles entières non-décolorées d'*Aloe vera* pour les groupes de rats mâles et femelles F344/N dans l'étude de 2-ans (adapté de Boudreau 2013).

	Concentration d'extrait de feuilles entières non-décolorées d' <i>Aloe vera</i> dans l'eau de boisson (wt./wt.)			
	0.0%	0.5%	1.0%	1.5%
F344/N Rats mâles	0	250	620	1130
F344/N Rats femelles	0	330	730	1280

### Nombre effectif

Le nombre effectif correspond à un nombre ajusté, dépendant de l'apparition de la première tumeur. Ce nombre se base sur le principe que, si un animal est mort avant la date de la première apparition de la tumeur, il n'a pas vécu assez longtemps pour développer la tumeur, et, est donc exclu des incidences utilisées dans le calcul du pouvoir cancérigène. Le nombre effectif ne dépend pas du groupe de traitement mais est spécifique à chaque sexe. Le nombre effectif est également spécifique pour chaque site de tumeur (Gold, 1984, annexe 7, e, p. 302).

Chez les rats mâles, la première tumeur du gros intestin a été signalée au jour 444 chez un rat du groupe de traitement à 1,5 %. Chez les rats femelles, la première tumeur du gros intestin a été signalée le jour 476 chez un rat du groupe de traitement à 1,5 %. Aucune tumeur du gros intestin n'a été signalée dans les groupes de contrôle ou dans le groupe de traitement à 0,5 % chez les rats mâles et femelles.

Le nombre d'animaux inscrits dans chaque groupe de traitement était de 48 animaux par groupe. La date la plus ancienne de la première tumeur pour chaque groupe de sexe est utilisée, ainsi que les données sur la survie individuelle des animaux, et chaque animal mort avant la date d'incidence de la première tumeur est exclu du dénominateur, pour obtenir le nombre effectif. Le nombre effectif est maintenant utilisé comme dénominateur dans l'incidence de la tumeur (Annexe – Thèse Tableau IX). Cette dernière, exprimée en nombre effectif, est utilisée dans le logiciel pour calculer le pouvoir cancérigène.

## 5.2. Résultats chez le rat mâle

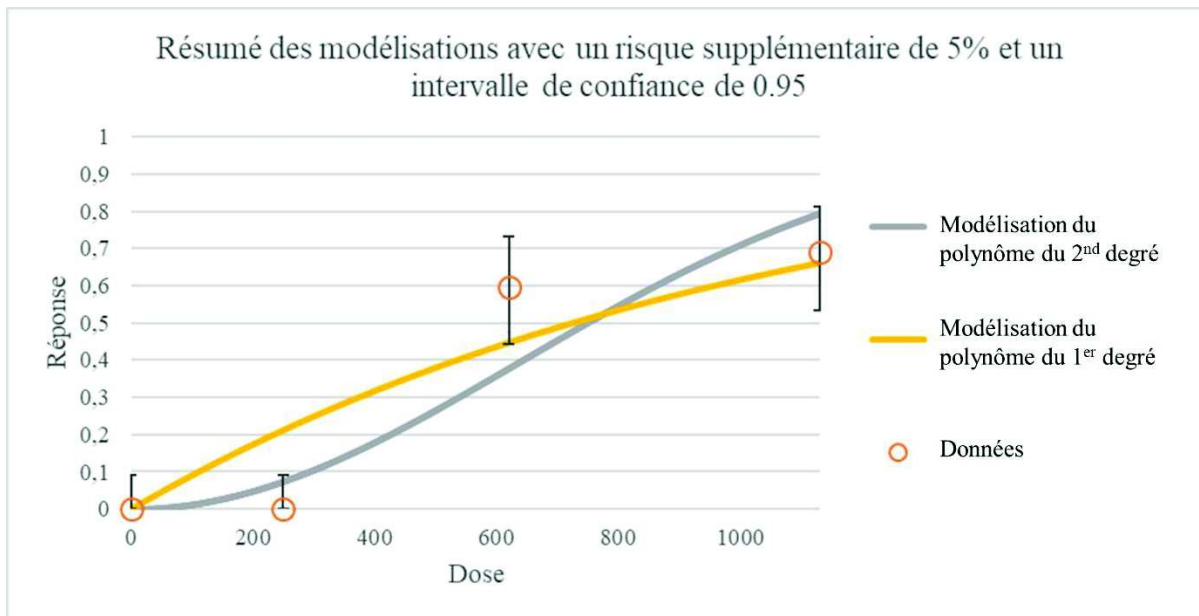
Dans un premier temps, une analyse des données du groupe de rats mâles a été effectuée. Les résultats ont montré qu'aucun des modèles de degrés multiples (MSTD) n'était viable pour des calculs ultérieurs. Le paramètre supplémentaire autorisé dans le polynôme du 3<sup>e</sup> degré atteint une limite et reste non estimé, de ce fait, le polynôme du 3<sup>e</sup> degré est identique à la modélisation du polynôme du 2<sup>e</sup> degré. Seuls les modélisations du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>e</sup> degré sont analysées dans le Tableau 4.

Le tableau 4 présente les sorties du logiciel concernant les modèles du premier et du second degré (MSTD1, MSTD2) pour les rats mâles, ces critères sont utilisés pour sélectionner le meilleur modèle pour estimer le pouvoir cancérigène. Par exemple, dans ce tableau, la p-value est radicalement inférieure à 0,05 pour chaque modèle ce qui indique un mauvais ajustement du modèle aux données. De plus, en regardant l'aspect visuel des courbes, il apparaît que l'inspection visuelle n'est pas bonne (Figure 5).

**Tableau 4** : Sorties par le logiciel des paramètres des modèles MSTD1 et MSTD2 chez le rat mâle afin de sélectionner le meilleur modèle pour estimer le pouvoir cancérigène.

	Modélisation polynôme du 1 <sup>er</sup> degré	Modélisation polynôme du 2 <sup>nd</sup> degré
P-value	0.0001719	0.0009643
Echelle résiduelle	-0.000856102	-1.958829302
BMDL	43.40635	94.61262
AIC	150.4986223	140.4405892
Facteur de pente	0.001151905	0.000528471
BMDS recommandations	Questionnable	Questionnable
Commentaires du logiciel BMDS	<p>“ <i>p-value &lt; 0.1</i>  <i>BMD 3 fois inférieure à la dose non-nulle la plus faible</i>  <i>BMDL 3 fois inférieure à la dose non-nulle la plus faible</i> ”</p>	<p>“ <i>p-value &lt; 0.1</i> ”</p>





**Figure 5 :** Comparaison des courbes représentant les données de chaque modèle chez le rat mâle.

Une des causes possibles à l'inadéquation des modèles est que l'incidence des tumeurs du gros intestin augmente fortement, passant de 0 cas dans le groupe de contrôle et le groupe de traitement à 0,5% à 28 cas dans le groupe de traitement à 1%. Lorsque la qualité globale de l'ajustement est médiocre, il est recommandé d'abandonner le groupe recevant la dose la plus élevée qui peut avoir un impact négatif sur l'ajustement dans la région de la courbe où la dose est faible<sup>17</sup>. L'analyse est alors répétée sans les données relatives à la dose maximale.

Les résultats de la nouvelle analyse montrent encore que les modèles MSTD1 et MSTD2 sont toujours placés dans la case douteuse parce que la valeur p-value est inférieure à  $\alpha = 0,05$ . Comme le recommandent les étapes du logiciel, si aucun des modèles ne convient, il est préférable de consulter un statisticien. Par conséquent, l'analyse a montré que les données relatives aux rats mâles se sont avérées inadaptées à l'évaluation de la dose-réponse.

### 5.3. Résultats chez le rat femelle

Alors que le niveau significatif traditionnellement utilisé pour la modélisation des données des essais biologiques sur le cancer est  $\alpha = 0,05$ , le logiciel a mentionné que la p-value pour le modèle du 1er degré est inférieure à  $\alpha = 0,1$  ; cette valeur est couramment utilisée pour la modélisation des données non cancéreuses et le logiciel la signale par défaut. L'échelle résiduelle du groupe de dose proche de la BMD est supérieure à 2 en valeur absolue ; ces critères expliquent pourquoi le logiciel

<sup>17</sup> [https://clu-in.org/conf/tio/bmds/slides/BMDS\\_Dichotomous\\_Models.pdf](https://clu-in.org/conf/tio/bmds/slides/BMDS_Dichotomous_Models.pdf)

a placé le modèle dans le bac douteux. Pour les modèles du second et du troisième degré, les critères de sélection sont validés par le logiciel (Tableau 5).

Comme mentionné dans l'organigramme du logiciel, étant donné que le nombre proposé de BMDL par les modèles restant dans le bac « viable » est inférieure à 3, il est recommandé de sélectionner la BMDL du modèle ayant l'AIC le plus bas. Par conséquent, le modèle du second degré est choisi à la place du modèle du troisième degré. De plus, en examinant l'aspect visuel des courbes, il apparaît que la courbe du modèle de troisième degré tend à être similaire à la courbe du modèle de second degré (Figure 6). Le modèle du second degré sera sélectionné et utilisé pour procéder à l'extrapolation linéaire.

Tableau 5 : Paramètres issus du logiciel BMDS concernant les modèles du premier, second et troisième degré chez les groupes de rats femelles.

	Modélisation polynôme du 1 <sup>er</sup> degré	Modélisation polynôme du 2 <sup>nd</sup> degré	Modélisation polynôme du 3 <sup>ème</sup> degré
P-value	0.065378419	0.57961075	0.340028546
Echelle résiduelle	-2.043380362	-1.20390939	-1.095833761
BMDL	140.6667653	270.8256079	271.5976952
AIC	109.1838525	101.3084294	103.2228144
Facteur de pente	0.00035545	0.000184621	0.000184096
BMDS recommandations	Questionnable	Viable - Recommandé	Viable - Alternative
Commentaires du logiciel BMDS	“p-value < 0.1  Echelle résiduelle  > 2”	AIC la plus faible	Aucun

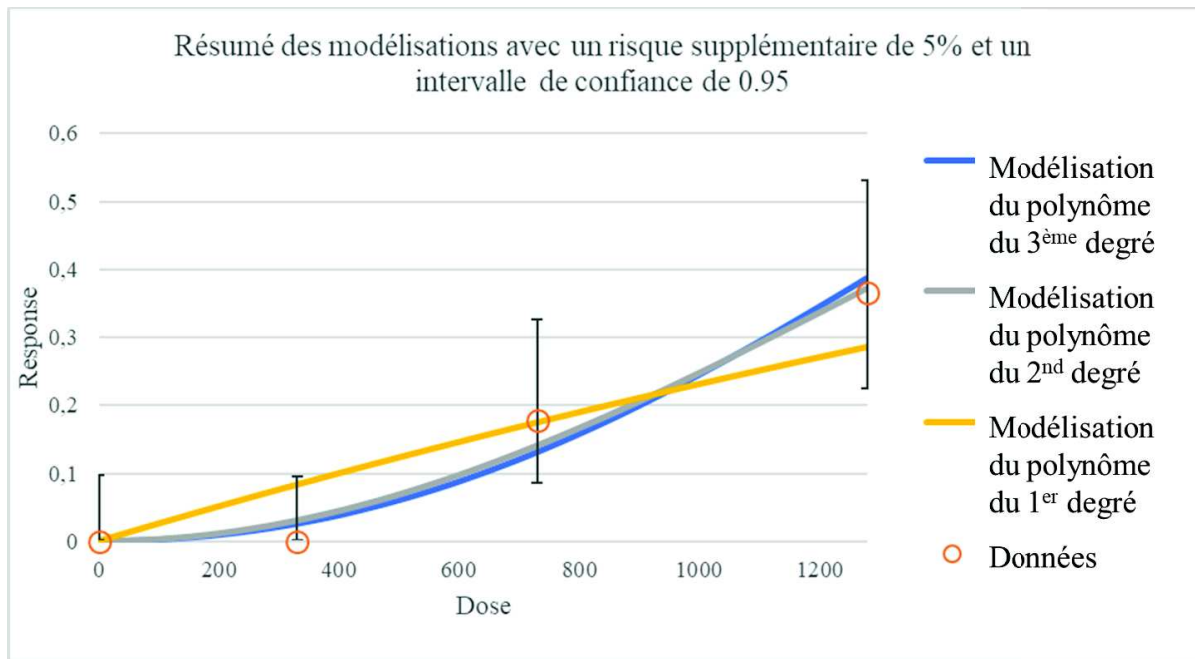


Figure 6 : Comparaison des courbes représentant les données de chaque modèle chez le rat femelle.

Sur la base des éléments et paramètres évoqués ci-dessus et de l'élimination de l'analyse des rats mâles, le modèle MSTD2 des données des rats femelles a été choisi pour être utilisé dans la prochaine étape du calcul du pouvoir cancérigène.

#### 5.4. Pouvoir cancérigène

Le facteur de pente de cancer (CSF : Cancer Slope Factor), également appelé pouvoir cancérigène, est utilisé pour estimer le risque de développer un cancer associé à l'exposition à une substance chimique cancérigène. Pour estimer le facteur de pente de cancer chez l'homme (CSF<sub>h</sub>), le facteur de pente du cancer chez l'animal (CFS<sub>a</sub>) est multiplié par un facteur d'échelle interspécifique : un rapport entre le poids corporel humain par défaut (bw<sub>h</sub>) et le poids corporel de l'animal d'essai (bw<sub>a</sub>) à la puissance 1/4.

$$CSF_h = CSF_a \times \left(\frac{bw_h}{bw_a}\right)^{\frac{1}{4}}$$

Les caractéristiques des animaux, le modèle choisi et les données provenant des logiciels et des calculs sont résumés dans le Tableau XIII. Le NTP TR 577 (2013) indique un poids corporel moyen des femelles de rats dans le groupe de contrôle d'environ 276,7 grammes ou 0,2767 kilogramme. Le CSF<sub>a</sub> fourni par le logiciel est de 0,000184621 (mg/kg/jour)<sup>-1</sup>, et arrondi à 3 chiffres significatifs est de 0,000185 (mg/kg/jour)<sup>-1</sup>. Le pouvoir cancérigène chez l'homme est calculé comme suit :

$$CSF_h = 0.000185 \times \left( \frac{70}{0.2767} \right)^{\frac{1}{4}} = 0.000737809 = 0.00074 \text{ (mg/kg pc/jour)-1}$$

Le pouvoir cancérogène chez l'homme a été déterminé à 0,00074 mg/kg/jour et sera utilisé pour déterminer le risque de cancer.

Tableau 6 : Facteurs de pente de cancer chez l'homme et l'animal dérivés des études chez le rat femelle (NTP TR 577, 2013).

Sexe, espèce	Femelle, rat
Poids corporel (kg)	0.2767
Choix du modèle final	MSTD2
CSF <sub>a</sub> arrondi à 3 chiffres significatifs(mg/kg/jour)-1	0.000185
CSF <sub>h</sub> arrondi à 2 chiffres significatifs (mg/kg/jour)-1	0.00074

## 6. Conclusion : Caractérisation du risque

La caractérisation des risques est la dernière étape du processus de l'évaluation des risques, dans lequel les évaluations individuelles et les conclusions des étapes précédentes (identification des dangers, évaluation de l'exposition et dose-réponse) sont intégrées pour prédire la fréquence et la gravité des effets chez les humains exposés dans des conditions similaires dans un ou plusieurs scénarios d'intérêt. Une déclaration de caractérisation des risques intègre aussi généralement une discussion sur l'incertitude dans l'évaluation des risques.

Pour la cancérogénicité, la probabilité qu'un individu développe un cancer au cours de sa vie a été historiquement estimée en multipliant le facteur de pente du cancer (par exemple, (mg/kg/jour)-1) pour la substance par la dose journalière chronique (moyenne sur 70 ans) (par exemple, mg/kg/jour).

### 6.1. Calcul du risque de cancer

Pour rappel, les deux scénarios d'exposition choisis et calculés précédemment sont : l'un supposant un régime de consommation quotidienne d'un seul mois au cours d'une vie et l'autre supposant la répétition annuelle de ce régime de consommation quotidienne d'un mois au cours d'une vie.

L'estimation de l'exposition reflète la consommation d'une préparation de jus d'*Aloe vera* (fait-maison ou commerciale) qui consiste en un extrait non-dilué de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera*. Après avoir effectué les calculs d'estimation de l'exposition pour les scénarios choisis, il apparaît qu'un utilisateur qui consomme un tel jus d'*Aloe vera* non dilué et non décoloré pendant un seul mois ou qui répète ce régime de consommation d'un mois chaque année à l'âge adulte, peut

être exposé à une dose quotidienne moyenne au cours de sa vie de 1 à 1,2 milligramme et de 53,2 à 63,8 milligrammes d'extrait de feuilles entières non-décolorées d'*Aloe vera* par kilogramme de poids corporel. Les données utilisées dans le calcul du risque de cancer sont résumées et présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Résumé des données issues de l'estimation de l'exposition et des calculs de dose-réponse.

Estimation de l'exposition (mg/kg-jour)	
Régime de consommation quotidienne d'un seul mois	1 - 1.2
Répétition annuelle d'un régime de consommation quotidienne d'un mois	53.2 - 63.8
Calculs de dose-réponse (mg/kg/jour)-1	
Pouvoir cancérigène chez l'Homme	0.00074

Un intervalle de risque de cancer pour la consommation d'un extrait non-dilué de feuilles entières non-décolorées d'*Aloe vera* est calculée en utilisant la valeur la plus faible déterminée dans le régime de consommation d'un seul mois comme valeur d'exposition la plus faible et la valeur la plus élevée déterminée dans le régime de consommation d'un mois répétée annuellement multipliée par le pouvoir cancérigène chez l'homme:

$$Cancer\ Risk = Exposure\ estimation\ scenario \times Cancer\ Potency$$

L'intervalle de risque de cancer obtenu est le suivant :  $[7,4 \times 10^{-4} ; 4,7 \times 10^{-2}]$ , ce qui signifie que les personnes consommant 1 mg/kg-jour d'extrait non-dilué de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* présentent une augmentation de  $7,4 \times 10^{-4}$  du risque de cancer, c'est-à-dire environ 7 personnes sur 10 000 exposées pouvant développer un cancer au cours de leur vie.

Les personnes consommant 63,8 mg/kg-jour d'extrait non-dilué de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* présentent une augmentation de  $4,7 \times 10^{-2}$  du risque de cancer, soit environ 5 personnes sur 100 exposées pouvant développer un cancer au cours de leur vie.

## 7. Discussion

### 7.1. Discussion de l'estimation de l'exposition

En ce qui concerne les enquêtes menées sur les didacticiels, les témoignages et les blogs avec des millions de vues, pour l'estimation de l'exposition, il est important de noter que l'estimation devrait représenter les habitudes de consommation de personnes réelles utilisant un extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* non dilué.

Certaines incertitudes existent, qui doivent être prises en compte avec l'exposition moyenne sur toute la durée de vie de l'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* non dilué. Il est notamment difficile de déterminer si la composition du produit contient cette forme d'*Aloe vera* en l'absence de réglementation gouvernementale. Par exemple, de nombreux jus et concentrés de jus d'*Aloe vera* ne précisent pas dans leur composition si une étape de décoloration adéquate a été effectuée ou non dans leur processus.

Cependant, il est clair que certaines préparations domestiques peuvent exposer les consommateurs à des extraits de feuilles entières non décolorés. Les hypothèses faites pour estimer l'exposition ont tenté d'être représentatives de la population générale mais, comme mentionné précédemment, il est possible que l'estimation de l'exposition pour les utilisateurs types ait été surestimée, bien qu'il y ait certainement des individus qui consomment prétendument de l'*Aloe vera* non dilué encore plus fréquemment que ce qui est considéré dans nos estimations.

### 7.2. Discussion de l'estimation du pouvoir cancérigène

Le travail présenté dans cette thèse est le premier à proposer un exemple d'évaluation dose-réponse utilisant l'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* comme agent cancérigène pour lequel le pouvoir cancérigène est déterminé.

Les données des études (Boudreau, 2013 ; NTP TR 577, 2013) utilisées pour déterminer le pouvoir cancérigène pour la consommation orale d'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* (section 4. Méthodes) sont des études « gold-standard », qui restent les seules études animales démontrant des résultats pertinents.

En outre, les études sur d'autres voies d'exposition comme l'exposition cutanée (NTP TR 553, 2010) n'ont pas démontré de lien de cause à effet avec l'application de différents types d'*Aloe vera* (gel, décoloré, extrait de feuille entière) et l'incidence du cancer. Il n'est donc pas possible à l'heure actuelle d'évaluer le pouvoir cancérigène pour l'application cutanée ou d'autres voies d'exposition.

### 7.3. Evaluation de l'estimation du risque

L'estimation du risque est composée des deux entités précédentes : l'estimation de l'exposition et l'estimation du pouvoir cancérigène. Elle combine donc les forces et les incertitudes mentionnées ci-dessus.

Les normes établies par des organismes tels que l'EPA des États-Unis classent les risques acceptables comme étant ceux qui sont inférieurs ou égaux à  $1 \times 10^{-6}$ . Dans cette première estimation du risque de cancer, le risque de cancer se situe entre  $7 \times 10^{-4}$  et  $5 \times 10^{-2}$ , ce qui est nettement supérieur aux limites acceptables. De ce fait, ces estimations démontrent qu'il existe un risque de développer un cancer en consommant les régimes mentionnés ci-dessus avec des préparations contenant des extraits non dilués de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera*. Le risque existe également pour les personnes qui consommeraient de manière plus régulière et/ou plus importante ces mêmes produits.

La présente thèse évalue le risque de développer un cancer associé à la consommation orale d'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* non dilué. Cette approche pourrait également être utilisée pour évaluer le risque lié à la consommation orale d'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera* dilué. Les données disponibles n'ont pas permis de déterminer le risque de cancer pour d'autres voies d'exposition, qui pourraient être estimées grâce à des données et des informations supplémentaires.

En 2016, une revue bibliographique<sup>18</sup> mettait à jour les effets indésirables de l'*Aloe vera* a été publiée. Au pouvoir cancérigène de l'*Aloe vera* et de certains de ces composants, s'ajoutent des troubles digestifs (diarrhée, pseudo mélanose colique...); hypokaliémie, possible insuffisance rénale, ainsi que photo toxicité et réactions d'hypersensibilité.

L'utilisation de compléments alimentaires, de jus ou de produits à base de plantes sont censés être sûrs, efficaces et de qualité approprié. Leur nature chimique complexe rend parfois difficile l'évaluation de leur efficacité et de leur sécurité. L'existence de ces effets indésirables et de leurs conséquences sur la santé, en parallèle de l'utilisation croissante de telles substances, prouvent l'intérêt de mener des investigations plus poussées sur les produits disponibles sur le marché.

### 7.4. Gestion des risques et/ou applications et orientations futures

Cette thèse n'aborde pas la gestion des risques. L'évaluation et la gestion des risques sont des processus indépendants ; cependant, les deux sont nécessaires pour évaluer, quantifier et atténuer

---

<sup>18</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6349368/pdf/nihms-1001951.pdf>

les impacts d'un danger chimique tel que l'extrait d'*Aloe vera* non décoloré. La gestion des risques consiste à décider si un risque doit être pris en compte et comment le gérer. Ce processus prend en compte les facteurs économiques et environnementaux ainsi que la santé humaine et le bien-être des populations. La gestion peut impliquer des réponses à la fois réglementaires et non réglementaires. La gestion des risques implique aussi généralement une certaine forme de communication des risques, qui permet un échange d'informations sur les risques (sanitaires ou environnementaux) entre différents groupes tels que les évaluateurs de risques, les gestionnaires, les médias, les groupes intéressés et le public.

Pour garantir la santé de la population en général, il est essentiel de fournir des informations sur les risques associés à l'exposition orale à l'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera*. Des règlements pourraient être établis concernant l'étiquetage des produits commerciaux contenant de l'*Aloe vera* afin de garantir la clarté de leur composition (par exemple, si l'*Aloe vera* a été entièrement décoloré). Il existe également un risque important pour les personnes qui préparent et consomment leurs propres "jus" et "extraits" d'*Aloe vera* fait-maison.



## Bibliographie

- [1] Boudreau, M. D., & Beland, F. A. (2006). An evaluation of the biological and toxicological properties of *Aloe barbadensis* (miller), *Aloe vera*. *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 24(1), 103-154.
- [2] Boudreau, M. D., Mellick, P. W., Olson, G. R., Felton, R. P., Thorn, B. T., & Beland, F. A. (2013). Clear evidence of carcinogenic activity by a whole-leaf extract of *Aloe barbadensis* miller (*aloe vera*) in F344/N rats. *Toxicological sciences*, 131(1), 26-39.
- [3] Boudreau, M. D. (2013). “Nondecolorized” Qualifier Is a Misnomer for the *Aloe vera* Whole Leaf Extract Test Material. *Toxicological sciences*, 133(2), 343-343.
- [4] Chandegra, V. K., & Varshney, A. K. (2013). *Aloe vera* L. processing and products: A review. *International Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 3(4), 492-506.
- [5] Committee of Experts on Cosmetic Products (2008). *Aloe* extracts with anthraquinones. Active ingredients used in cosmetics: safety survey. Strasbourg, France: Council of Europe Publishing; pp. 9–27.
- [6] Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (2007). Final report on the safety assessment of *Aloe Andongensis* Extract, *Aloe Andongensis* Leaf Juice, *aloe Arborescens* Leaf Extract, *Aloe Arborescens* Leaf Juice, *Aloe Arborescens* Leaf Protoplasts, *Aloe Barbadensis* Flower Extract, *Aloe Barbadensis* Leaf, *Aloe Barbadensis* Leaf Extract, *Aloe Barbadensis* Leaf Juice, *aloe Barbadensis* Leaf Polysaccharides, *Aloe Barbadensis* Leaf Water, *Aloe Ferox* Leaf Extract, *Aloe Ferox* Leaf Juice, and *Aloe Ferox* Leaf Juice Extract. *International journal of toxicology*, 26 Suppl 2, 1–50. <https://doi.org/10.1080/10915810701351186>
- [7] Dentali, S. (2013). “Nondecolorized” Essential Qualifier for NTP *Aloe vera* Study Material. *Toxicological sciences*, 133(2), 342-342.
- [8] Duke, J. A., & Beckstrom-Sternberg, S. M. (1994). “Acceptable” Levels of Flavoring Ingredients. *Developments in Food Science*, 34, 741-741.
- [9] Edwards, S. E., da Costa Rocha, I., Williamson, E. M., & Heinrich, M. (2015). *Phytopharmacy: An evidence-based guide to herbal medicinal products*. John Wiley & Sons.
- [10] Eshun, K., & He, Q. (2004). *Aloe vera*: a valuable ingredient for the food, pharmaceutical and cosmetic industries—a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 44(2), 91-96. Page 46 of 47

- [11] Gold, L. S., Sawyer, C. B., Magaw, R., Backman, G. M., De Veciana, M., Levinson, R., et al. (1984). A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays. *Environmental Health Perspectives*, 58, 9-319.
- [12] Haber, L. T., Strawson, J. E., Maier, A., Baskerville-Abraham, I. M., Parker, A., & Dourson, M. L. (2001). Noncancer risk assessment: principles and practice in environmental and occupational settings. *Patty's Toxicology*, 89-132.
- [13] Javed, S. (2014). *Aloe vera* gel in food, health products, and cosmetics industry. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 41, pp. 261-285). Elsevier.
- [14] Kiefer, D., Bradbury, E. J., & Tellez-Girón, P. (2014). A pilot study of herbal medicine use in a Midwest Latino population. *WMJ: official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 113(2), 64.
- [15] Liu, P., Chen, D., & Shi, J. (2013). Chemical Constituents, Biological Activity and Agricultural Cultivation of *Aloe vera*. *Asian Journal of Chemistry*, 25(12).
- [16] Malika, N. M., Desai, A. K., & Belliard, J. C. (2017). Herbal use and medical pluralism among Latinos in Southern California. *Journal of community health*, 42(5), 949-955.
- [17] NHANES (2010). National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2010). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention.
- [18] National Toxicology Program. (2010). Photocarcinogenesis study of *Aloe vera* [CAS NO. 481-72-1 (Aloe-emodin)] in SKH-1 mice (simulated solar light and topical application study). National Toxicology Program technical report series, (553), 7.
- [19] National Toxicology Program. (2013). Toxicology and carcinogenesis studies of a nondecolorized whole leaf extract of *Aloe barbadensis miller* (*Aloe vera*) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, 577, 1-266.
- [20] Ortiz, B. I., & Clauson, K. A. (2006). Use of herbs and herbal products by Hispanics in South Florida. *Journal of the American Pharmacists Association*, 46(2), 161-167.
- [21] Reynolds, T. (Ed.). (2004). *Aloes: the genus Aloe*. CRC press.
- [22] Rivera, J. O., Ortiz, M., González-Stuart, A., & Hughes, H. (2008). Bi-national evaluation of herbal product use on the United States/Mexico border. *Journal of herbal pharmacotherapy*, 7(3-4), 91-106. Page 47 of 47

- [23] Sahu, P. K., Giri, D. D., Singh, R., Pandey, P., Gupta, S., Shrivastava, A. K., et al. (2013). Therapeutic and medicinal uses of *Aloe vera*: a review. *Pharmacology & Pharmacy*, 4(08), 599.
- [24] Upton, R. (2012). The American herbal pharmacopoeia-The marriage of traditional herbalism and classical pharmacognosy. *Planta Medica*, 78(11), AL7.
- [25] WHO (1999), *Aloe and Aloe vera gel*. WHO Monographs on selected medicinal plants. Vol. 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization; pp. 33–49

# Estimating cancer risk for consumers of *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract

## Table of Contents

1. Study context
2. Introduction
  - 2.1. Identity of *Aloe vera*
    - 2.1.1. Issues in Terminology
  - 2.2. Composition of *Aloe vera*
    - 2.2.1. General composition of *Aloe vera*
    - 2.2.2. Aloin A
    - 2.2.3. Processing methods for *Aloe vera* leaf
  - 2.3. Regulation of *Aloe vera* and *Aloe vera* Extracts
    - 2.3.1. Regulation of *Aloe vera*
    - 2.3.2. Regulation of *Aloe vera* extracts
    - 2.3.3. Development of quality standards
3. Use, Occurrence and Exposure
  - 3.1. Occurrence and Use
    - 3.1.1. Medicinal and pharmaceutical uses
    - 3.1.2. Food use
    - 3.1.3. Cosmetic use
  - 3.2. Exposure
    - 3.2.1. Methods for Evaluation of Exposure Potential and Estimation of Oral Exposure
    - 3.2.2. Types of Exposure
    - 3.2.3. Estimated Oral Intake of Undiluted *Aloe vera* Non-decolorized Whole Leaf Extract
4. Methods
  - 4.1. Identification of studies
  - 4.2. Selection of study
  - 4.3. Cancer Slope Factor modeling
  - 4.4. BMDS flowchart

5. Results
  - 5.1. Study Selection
    - 5.1.1. Effective number
  - 5.2. Male Rats Analysis
    - 5.2.1. All data analysis
    - 5.2.2. Exclusion of the higher dose group
  - 5.3. Female Rats Analysis
  - 5.4. Cancer Potency
6. Risk Characterization
  - 6.1. Cancer risk calculation
  - 6.2. Risk level
7. Discussion
  - 7.1. Discussion of exposure estimates
  - 7.2. Discussion of cancer potency estimate
  - 7.3. Evaluation of risk estimate
  - 7.4. Risk Management and/or Applications and Future Directions
  - 7.5. Briefing sheet

## References

## List of Tables

Table I: Registry numbers of relevant forms of Aloe

Table II: Definition of terms commonly used in the Aloe Industry (Adapted from IARC Monograph, Vol. 108)

Table III: Compounds identified in *Aloe vera* leaf (Upton 2012)

Table IV: Selected chemical information of Aloin

Table V: Exposure scenarios for *Aloe vera* non-decolorized or ‘partially decolorized’ whole leaf extract

Table VI: Scenario Estimate of Exposure to Undiluted *Aloe vera* Non-decolorized Whole Leaf Extract from Consumption of Certain *Aloe vera* Juice Preparations

Table VII: Summary of *Aloe vera* studies reviewed in the IARC Monograph Volume 108 and evaluated for study quality by the thesis author.

Table VIII: Average daily intake (mg/kg bw/day) of *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract for F344/N male and female groups of rats in the 2-year study. (Adapted from Boudreau 2013)

Table IX: Effective number correction of the incidence of neoplasms in the large intestine of male and female F344/N rats administered *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract in the drinking water for 2-years (Adapted from Boudreau 2013)

Table X: BMDS output of the parameters of MSTD1 and MSTD2 male rats models used to select the best model to estimate the cancer potency.

Table XI: BMDS output of the parameters of MSTD1 and MSTD2 male rats models used to select the best model to estimate the cancer potency.

Table XII: BMDS output of the parameters of MSTD1, MSTD2 and MSTD3 female rat models used to select the best model to estimate the cancer potency.

Table XIII: Animal and human cancer slope factors derived from the female rat study (NTP TR 577, 2013).

Table XIV: Data summary from exposure estimation and dose-response calculations

## List of Figures

Figure 1: Cross-section through an *Aloe vera* leaf (IARC Monograph, Vol. 108)

Figure 2: Aloin A and B present in the latex from *Aloe vera* (Vol. 108, IARC Monograph)

Figure 3: Example process flow diagram for *Aloe vera* leaf processing to the finished product stage (Adapted from IASC – Processing methods for *Aloe vera* leaf).

Figure 4: Medicinal uses of *Aloe vera* (Sahu, 2013)

Figure 5: Representation of a cancer slope factor in BMDS Multistage Cancer Model (extracted from BMD Training Webinars – Cancer Models)

Figure 6: Flowchart of BMDS 3 dichotomous model recommendation logic using EPA default logic assumptions (Adapted from BMDS 3.1.1 user guide).

Figure 7: Curves outline and groups' data of each model for comparison between male rats MSTD1 and MSTD2.

Figure 8: Curves outline and groups' data of each model for comparison between new male rats MSTD1 and MSTD2 models.

Figure 9: Curves outline, BMD and BMDL of each model for comparison between female rats MSTD1 and MSTD2 models.

## 1. Study context

In 2015, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified “whole leaf extract of *Aloe vera*” a “Group 2B” agent, indicating that it is possibly carcinogenic to humans (Monograph Volume 108) after animal studies demonstrated the carcinogenicity of *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract (Boudreau, 2013; NTP TR 577, 2013). In California, state law requires that certain substances identified as human or animal carcinogens by IARC be listed as known to cause cancer. *Aloe vera* non-decolorized, whole leaf extract was added, by OEHHA, to the Prop. 65 List under the LC mechanism specified in California Health and Safety Code section 25249.8(a), which incorporates California LC section 6382(b)(1) into Prop. 65. This listing was effective December 4, 2015.

There has been an increasing interest in consumption and use of “natural” foods and products, including those containing *Aloe vera* and *Aloe vera* extracts. In the years since *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract has been identified as a carcinogen, consumers and businesses have concerns about the preparation of *Aloe vera* that represents the hazard indicated by the listing and the ensuing cancer risks. The “non decolorized” term refers to an extract of *Aloe vera* that did not undergo a decolorization step, which consists of mixing prefiltered *Aloe vera* with an activated carbon to remove anthraquinoid compounds and purify the resulting *Aloe vera* extract.

This thesis presents the results of an example dose-response assessment using *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract as the carcinogen for which potency is determined. The results of this dose-response assessment are then utilized in an example risk assessment to characterize a theoretical cancer risk resulting from consumption of undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract for a certain exposure scenario.

## 2. Introduction

### 2.1. Identity of *Aloe vera*

Table I: Registry numbers of relevant forms of Aloe

<b>Aloe</b>	
CAS Registry Number (CAS-RN) <sup>19</sup>	8001-97-6
FDA Unique Ingredient Identifier (UNII)	ZY81Z83H0X
ECHA List Number ( <i>but named as “Pharmaceutical natural products, aloe</i> ) <sup>20</sup>	616-790-0
<b>Aloe, ext.</b>	
CAS-RN <sup>21</sup>	84837-08-1
ECHA List Number <sup>22</sup>	284-293-2
<b>Aloe barbadensis extract</b>	
CAS-RN <sup>23</sup>	85507-69-3
ECHA List Number ( <i>but named as “Aloe vera, ext.”</i> ) <sup>24</sup>	287-390-8
<b>Aloe barbadensis Mill., extract</b>	
CAS-RN <sup>25</sup>	94349-62-9
ECHA List Number ( <i>but named as “Aloe barbadensis, ext.”</i> ) <sup>26</sup>	395-181-2

Although the Aloe genus includes more than 500 species (Liu 2013), the term “*Aloe vera*” most commonly refers to the Aloe barbadensis Miller plant (Table I). Aloe barbadensis Miller is a leaf-succulent xerophyte plant that can adapt itself for surviving in environments with little liquid water. Each plant can have 15 to 30 leaves and each leaf can measure 25-cm. *Aloe vera* leaves have been used for centuries for their medicinal effects. The leaf is composed of three distinct parts: the rind, latex, and gel (Figure 1). Two of these parts, the latex, and the gel, are commonly used in consumer products as well as in certain foods and supplements.

<sup>19</sup> <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/8001-97-6>

<sup>20</sup> <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.117.571>

<sup>21</sup> <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/84837-08-1>

<sup>22</sup> <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.076.603>

<sup>23</sup> <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/85507-69-3>

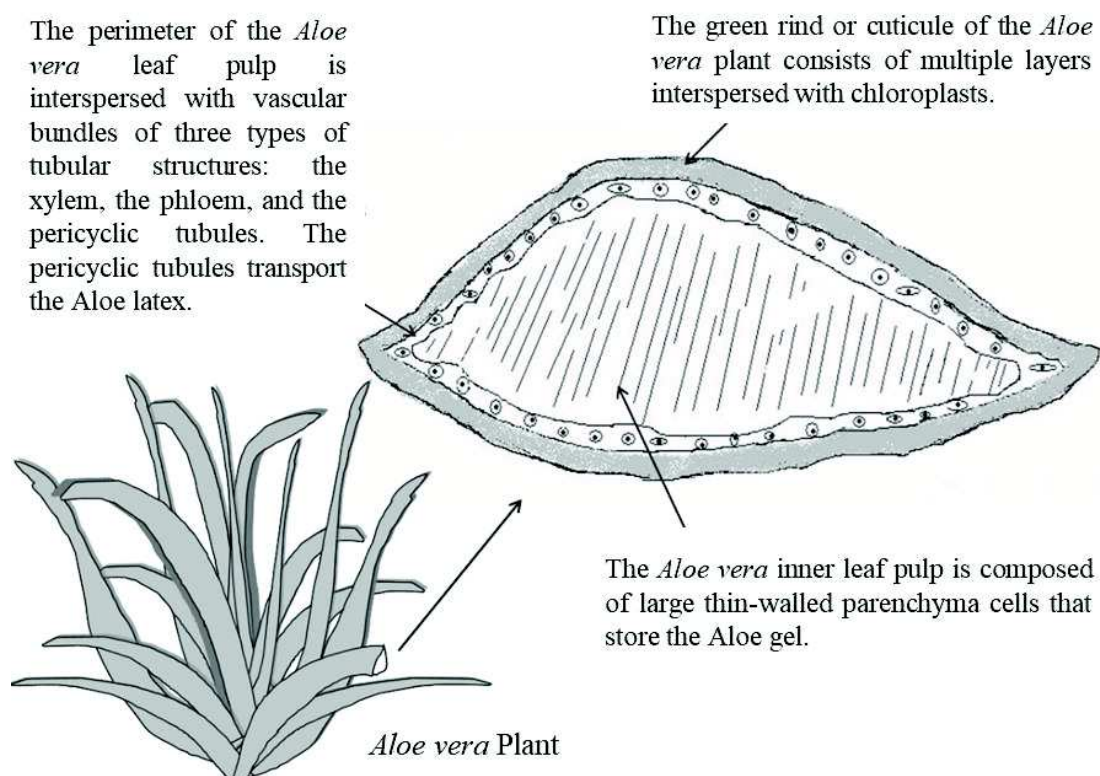
<sup>24</sup> <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.079.418>

<sup>25</sup> <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=aloe%20vera#details>

<sup>26</sup> <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.095.577>



The *Aloe vera* latex, which is bitter in taste and yellow in color, is located under the strong cutinized epidermis of the leaves known as the rind. This latex contains a high concentration of anthraquinone compounds and has been used as a medicinal purgative. The second compound used is the *Aloe vera* gel, which is a clear mucilaginous substance, produced in the inner central zone of the leaf. This *Aloe vera* gel has been used to treat burns and other wounds (IARC Monograph, Vol. 108).



**Figure 1:** Cross-section through an *Aloe vera* leaf (IARC Monograph, Vol. 108)

### 2.1.1. Issues in Terminology

When Boudreau study (2013) and NTP TR 577 (2013) were first published, the title of the report was written as “*Clear Evidence of Carcinogenic Activity by a Whole Leaf Extract of Aloe barbadensis Miller (Aloe vera) in F344/N*” without mentioning the “non-decolorized” part of *Aloe vera*. Subsequent to these publications, a not-for-profit trade organization, the International Aloe Science Council (IASC), wrote letters to editor asking for the requalification of the terms used to describe the type of *Aloe vera* used in animal testing (Boudreau 2013, letter to the editor; Dentali

2013, letter to the editor) in order to avoid confusion between “decolorized” *Aloe vera* products from the industry and “non-decolorized” *Aloe vera*.

Since there is substantial confusion around the term “*Aloe vera*”, in scientific literature as well as in products on the market, IASC and IARC have summarized the definition of terms commonly used in the aloe industry to help the identification of *Aloe vera* preparations (Table II).

**Table II:** Definition of terms commonly used in the Aloe Industry (Adapted from IARC Monograph, Vol. 108)

<b>Term</b>	<b>Definition</b>
Leaf	The part of the <i>Aloe vera</i> plant used in commerce, where processing begins without stripping off the rind
Whole leaf	Historically used to describe products derived from the entire leaf that were filtered/purified. This terminology is currently used on products or about raw material where the entire leaf is used as a starting ingredient to create <i>Aloe vera</i> juice. However, use of this terminology without adequate additional descriptors is not recommended.
Decolorized whole leaf	A process, usually involving filtration with activated charcoal, which binds the compounds and adsorbs them in order to purify the liquid aloe mass.
Inner leaf	Plant part used to describe the clear, central parenchymatous tissues of the aloe leaf.
Aloe latex	Brown, yellow-brown, or occasionally red exudate found between the rind and inner leaf. Also called “sap”, it contains several constituents, but most notably anthraquinones.
Anthraquinone	An organic compound primarily found in the aloe latex; whose structure serves as the basic building block for several naturally occurring plant pigments. The substance is commonly used for laxative purposes.
Gel	Liquid product typically derived from the inner leaf.
Juice	Liquid product derived from <i>Aloe vera</i> leaf [the IARC Working Group noted that the term “juice” is used arbitrarily and may either apply to products from the latex or from the gel].

## 2.2. Composition of *Aloe vera*

### 2.2.1. General composition of *Aloe vera*

*Aloe vera* leaves contain numerous compounds including polysaccharides, fatty acids, vitamins, amino acids, minerals, sugars, chromones, organic acids, enzymes, lipids, anthrones and anthraquinones (Table III). The quantity of these compounds varies greatly depending on the part of the leaf. The inner contents, known as the gel, contains a large amount of water, carbohydrates, and organic acids. The major phenolic compounds within the latex are anthrones, anthraquinones, and chromones. These compounds can be removed by a decolorization process (see below section 2.2.3) (Upton, 2012).

Anthrone C-glycosides aloins A and B (also known as barbaloin) account for 10%–25% dry weight of the latex (Boudreau and Beland 2006). Chromones include aloesin and aloeresin A, which, together with barbaloin, are regarded as the most prominent constituents of aloe latex. A number of other anthrones, which are mostly derivatives of barbaloin, are reported in aloe vera leaf latex (Reynolds 2004). Among the anthraquinones, the most notable is aloe-emodin. (Upton 2012).

**Table III:** Compounds identified in *Aloe vera* leaf (Upton 2012)

<b>Poly-saccharides</b>	<b>Anthrones and anthraquinones*</b>	<b>Fatty Acids</b>	<b>Vitamins</b>	<b>Amino Acids</b>	<b>Minerals</b>
Acetylated glucomannan	Aloe-emodin	Capric acid	β-Carotene	Arginine	Potassium
Acidic galactan	Aloin A and B (barbaloin)	Lauric acid	Vitamin B1	Aspartic acid	Sodium
Mannans	Isobarbaloin	Myristic acid	Vitamin B2	Glutamic acid	Copper
Glucmannans	7-Hydroxyaloin	Penta-decanoic acid	Vitamin B6	Serine	Zinc
Arabino-galactan	Homonataloin	Palmitic acid	Vitamin C	Histidine	Chromium
Arabinans	Chrysophanol	Margaric acid	Choline	Lysine	Selenium

Glucogalactomannan	Anthranol	Stearic acid	Vitamin D	Threonine	Aluminum
Cellulose	Chrysophanol glucoside	Palmitoleic acid	Vitamin E ( $\alpha$ -tocopherol)	Valine	Magnesium
Pectins	Aloesaponarin I & II	Hexadecadienoic acid	Folic acid	Methionine	Calcium
Polyuronide	Helminthosporin	Oleic acid	Vitamin K	Leucine	Manganese
<b>Sugars</b>	Tetrahydroanthracene glycoside	Linoleic acid	Niacinamide	Isoleucine	Chlorine
Glucose	Anthracene	Linolenic acid	<b>Enzymes</b>	Phenylalaline	Sulfur
Mannose	Emodin	<b>Organic acids</b>	Amylase	Tryptophane	Iron
Arabinose	<b>Chromones*</b>	Malic acid	Oxidase	Histidine	<b>Lignins</b>
Rhamnose	Aloesin	Succinic acid	Catalase	Hydroxyproline	<b>Lipids</b>
Fructose	p-Coumaroylaloesin	Lactic acid	Lipase	Glutamine	Cholesterol
Sucrose	Isorabaichromone	p-Coumaric acid	Alkaline phosphatase	Proline	Campesterol
Xylose	Feruloylaloesin	Salicylic acid	Cellulase	Alanine	Sitosterol
Glucuronic acid	Aloeresin A, B, C & D	Uronic acid	Alliinase	Tyrosin	Triglycerides
Fucose	Aloesone	Uric acid	Glyoxalase	Cystine	Lupeol
Galacturonic acid	<b>Flavonoids</b>	Cinnamic acid	<b>Lectins</b>	Asparagine	Campherenol
<b>Tannins</b>	Quercetin	Fumaric acid	Aloctin I & II	Glycine	<b>Saponins</b>

\* Anthrones, anthraquinones, and chromones comprise most of the contents of the exudate which is obtained from the vascular-bundle sheath's aloitic cells. These compounds are also present in whole unfiltered leaf juice products.

### 2.2.2. Aloin A

Aloin is the major component of anthrone and anthraquinone in the *Aloe vera* latex, which is a component of whole leaf extract. Aloin is a mixture of two diastereomers: Aloin A (Table IV), the major component, also known as Barbaloin and Aloin B, known as Isobarbaloin (Figure 2) (IARC Monograph, Vol. 108).

Aloin is a bitter, yellow-brown colored compound that contributes to the organoleptic profile of *Aloe vera* latex. Aloin is known as a cathartic agent, which is used to stimulate the bowels evacuation. Aloin has been classified by the European Chemicals Agency (ECHA) as an irritant compound for skin, eye, oral exposure, and inhalation exposure.<sup>27</sup>

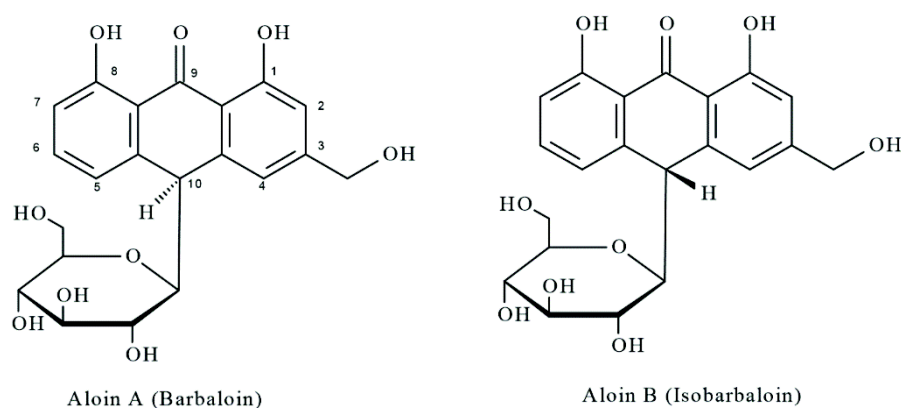


Figure 2: Aloin A and B present in the latex from *Aloe vera* (Vol. 108, IARC Monograph)

Table IV: Selected chemical information of Aloin<sup>28</sup>

<b>Name</b>	Aloin
<b>IUPAC</b>	(10S)-1,8-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-10-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]-10H-anthracen-9-one
<b>Systematic Name</b>	3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]-10H-anthracen-9-one
<b>Synonyms</b>	Barbaloin Aloin A
<b>CAS RN</b>	8015-61-0
<b>Molecular Formula</b>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>

<sup>27</sup> <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/57809>

<sup>28</sup> <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12305761#section=InChI>

Aloin and other anthraquinones may be responsible for the carcinogenicity of non-decolorized whole leaf *Aloe vera* extract. Rodent studies using different *Aloe vera* components and exposure routes have yielded conflicting results. Most recently, 2-year studies (Boudreau, 2013; NTP TR 577, 2013) of oral consumption of non-decolorized whole leaf *Aloe vera* extract found clear evidence of carcinogenic activity in male and female rats. Conversely, there was no evidence on carcinogenicity in mice administered decolorized whole leaf *Aloe vera* extract as a topical exposure (NTP TR 553, 2010).

### **2.2.3. Processing methods for *Aloe vera* leaf**

The IASC has established quality standards for *Aloe vera* raw materials and finished products. One major criterion for IASC certification is that products must have a concentration of Aloin A and Aloin B less than 10ppm.<sup>29</sup>

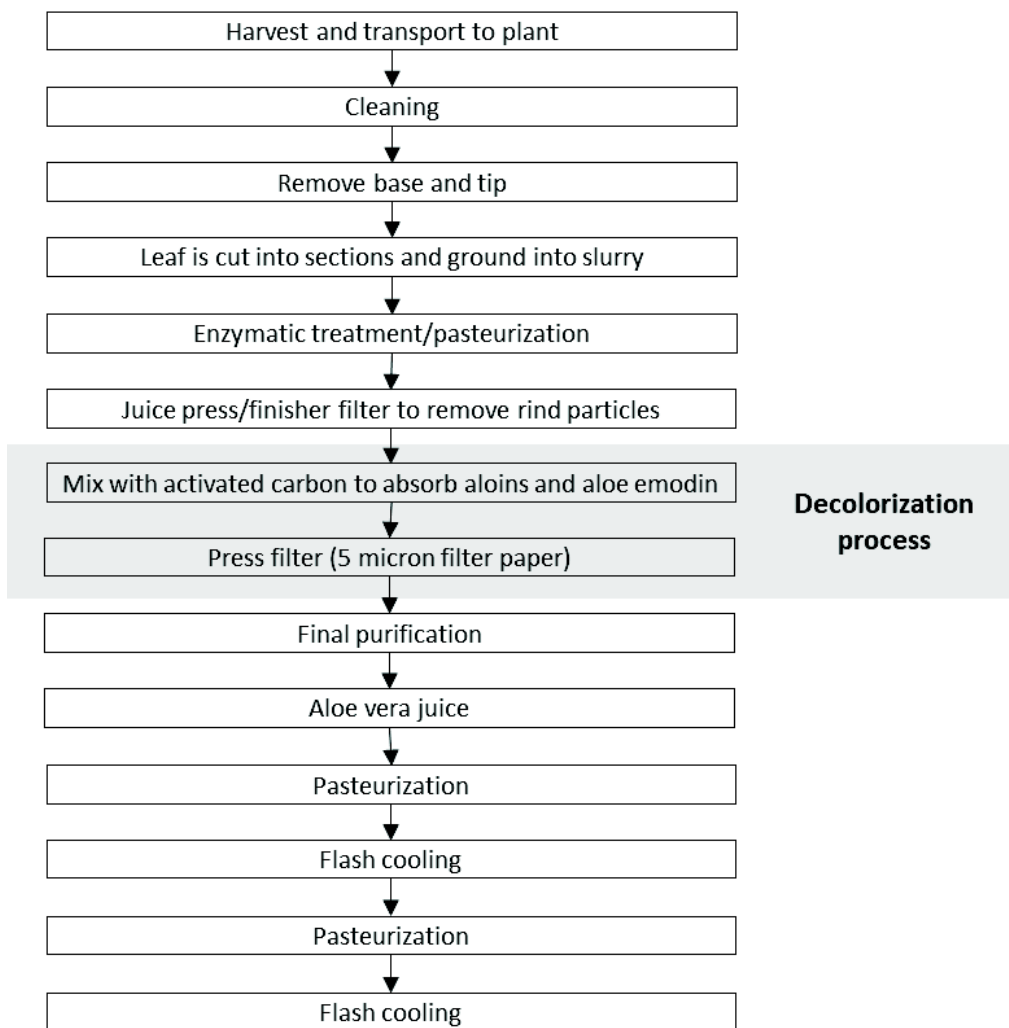
In order to reduce the amount of anthraquinone, and thus Aloin, in industrial preparations of *Aloe vera*, industries use a refinement process (Figure 3) which includes the decolorization of *Aloe vera*. The process is as follows: *Aloe vera* in its raw form is brought to industry where it is washed, the rind removed and the inner part (gel and latex) cut and then put in suspension to be pressed and filtered to remove the last particles of the rind. The stage of decolorization consists of mixing the gel and latex with activated carbon. The activated carbon adsorbs the pigments and anthraquinoid compounds such as Aloin A and B resulting in a juice virtually free of the latex components.<sup>30,31</sup>

---

<sup>29</sup> <https://www.iasc.org/Portals/19/Documents/Certification/AloeVeraQualityStandard.pdf?ver=2015-09-01-113340-987>

<sup>30</sup> [IASC - Processing methods for Aloe Vera leaf](#)

<sup>31</sup> Aloe Vera Juice: The Process of De-Colorization:  
[https://www.youtube.com/watch?v=GiaYsjO2Nhk&feature=emb\\_logo](https://www.youtube.com/watch?v=GiaYsjO2Nhk&feature=emb_logo)



**Figure 3:** Example process flow diagram for *Aloe vera* leaf processing to the finished product stage (Adapted from IASC – Processing methods for *Aloe vera* leaf).

## 2.3. Regulation of *Aloe vera* and *Aloe vera* Extracts

### 2.3.1. Regulation of *Aloe vera*

Regulation of *Aloe vera* is highly varied and is often specific to a type of application. In the United States, the US Food and Drug Administration (US FDA) specifies that *Aloe vera* “*may be safely used as a flavoring in foods*” as defined in 21CFR172.510. Until 2002, *Aloe vera* had been classified as an over the counter (OTC) laxative drug by US FDA. However, in 2002, as part of the US FDA's OTC Drug Review of *Aloe vera*, the US FDA determined that there was not sufficient safety data for *Aloe vera* to be considered “*generally recognized as safe and effective*” for this use and the US FDA required that all OTC aloe laxative products be removed from the US

market.<sup>32</sup> The US Environmental Protection Agency (US EPA) classified *Aloe vera* gel as a List 3 substance “Inert of unknown toxicity”, and listed *Aloe vera* gel as an inert ingredient of pesticide products.

### **2.3.2. Regulation of *Aloe vera* extracts**

In 2015, IARC classified the non-decolorized "whole leaf extract of *Aloe vera*" as “*Possibly carcinogenic to humans*” (group 2B) based on sufficient evidence in experimental animals’ data for the carcinogenicity of whole leaf extract of *Aloe vera* (Boudreau, 2013; NTP TR 577, 2013). The 2-year studies were conducted in male and female rats’ groups with different concentrations of non-decolorized whole leaf extract *Aloe vera* in drinking water. Following this decision, the CalEPA’s OEHHA determined that “*Aloe vera*, non-decolorized whole leaf extract” met the requirements for listing as known to the state to cause cancer for purposes of Prop. 65, in keeping with the listing mechanism specified in Health and Safety Code section 25249.8(a), which incorporates California LC section 6382(b)(1) into Prop. 65. LC section 6382(b) (1) refers to substances identified as human or animal carcinogens by IARC. OEHHA has adopted regulations concerning listings by the LC mechanism in Title 27, Cal.Code of Regs., section 25904. This listing was effective December 4, 2015.

The European Union is also in the process of regulating certain *Aloe vera* extracts. In March of 2020, the European Commission published a draft regulation prohibiting certain substances obtained from aloe plants from being used as ingredients in food products and supplements. Specifically, the draft regulation proposes that hydroxyanthracene derivatives including aloe-emodin and emodin, a structurally-related substance called danthron, and aloe extracts that contain these substances should be added to the list of prohibited substances and ingredients set out in Annex III, Part A of Regulation (EC) No 1925/2006, which governs the addition of vitamins and minerals and certain other substances to foods.<sup>33</sup>

---

<sup>32</sup> <https://www.nccih.nih.gov/health/aloe-vera>

<sup>33</sup> <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/fc00cb2c-5e26-11ea-b735-01aa75ed71a1>



### 2.3.3. Development of quality standards

In addition to regulatory oversight, entities such as the IASC have developed quality standards to address concerns about toxicity of *Aloe vera* constituents. The IASC Quality Standard Board (QSB) established several maximum limits depending on the way of exposure to *Aloe vera*. This allows manufacturers to receive an IASC label that addresses this aspect of quality and safety of their products. IASC QSB for *Aloe vera* is applicable only to raw materials for use in products and not to finished products.

For food uses, IASC QSB has established a maximum limit of 10ppm of Aloin A and B in products containing *Aloe vera*.<sup>34</sup> Many products on the market containing *Aloe vera* juice are recommending doses between 2 to 8 ounces of leaf juice per day<sup>35</sup>. These juice products may contain various levels of anthraquinones, depending on the presence and efficiency of the decolorization/filtration step. However, a published tabulation of acceptable levels of natural flavorings by the Flavor and Extract Manufacturers' Association indicates that an acceptable level of *Aloe vera* extract is 5–2000 ppm. No distinction is given for the part of the plant or type of plant extract used to produce the extract used as a flavoring additive (Duke, 1994).

For cosmetic uses, a maximum amount of 50-ppm anthraquinones is allowed in the manufacture of *Aloe vera* gel products. This maximum level is presented in different studies (Javed, 2014; Committee of Experts on Cosmetic Products, 2008) and is demanded in a safety assessment of the cosmetic industry (Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, 2007).

---

<sup>34</sup> <https://www.iasc.org/Portals/19/Documents/Certification/AloeVeraQualityStandard.pdf?ver=2015-09-01-113340-987>

<sup>35</sup> <https://www.amazon.com/Lily-Desert-Juice-Fluid-Ounce>

### 3. Use, Occurrence and Exposure

#### 3.1. Occurrence and Use

Widely promoted for its beneficial properties, the *Aloe vera* plant is used in various ways. The *Aloe vera* plant and its extracts are used broadly for medicinal and homeopathic purposes and can be incorporated in certain beverages, supplements, and other food preparations and supplements. *Aloe vera* and *Aloe vera* extracts are also used extensively in personal care products and there are some other documented historical uses of *Aloe vera* such as poison arrows (Reynolds, 2004).

##### 3.1.1. Medicinal and pharmaceutical uses

*Aloe vera* has been used medicinally for hundreds of years, mainly in Asian and African cultures<sup>36</sup>. It is a substance that has been credited with many healing effects (Figure 4). *Aloe vera* is often used as a first aid treatment of minor injuries such as small cuts and insect bites or stings (Edwards, 2015). It is also used in topical application for skin problems such as psoriasis and rashes<sup>37</sup>. However, there are no clinical data that demonstrate these results (WHO 1999, IARC Monograph Vol. 108).

The dry extract of *Aloe vera* can also be used to treat constipation, an example of a pharmaceutical application of the laxative properties of the anthraquinones present in *Aloe vera*. This information is supported by clinical data from the World Health Organization (WHO) and the European Medicines Agency (EMA) (IARC Monograph Vol. 108).

*Aloe vera* has also been used extensively as an anti-inflammatory agent; studies in rats (Sahu, 2013) have showed significant reduction on acute inflammation but not on chronic inflammation. *Aloe vera* also has applications in veterinary medicine with use as a laxative and in topical application like creams for dogs, cats and other animals for anti-itching properties as well as disinfectant and calming effect for cuts, wounds and scratches (Javed, 2014).

---

<sup>36</sup> <http://allaboutaloe.org/>

<sup>37</sup> <https://www.nccih.nih.gov/health/aloe-vera>

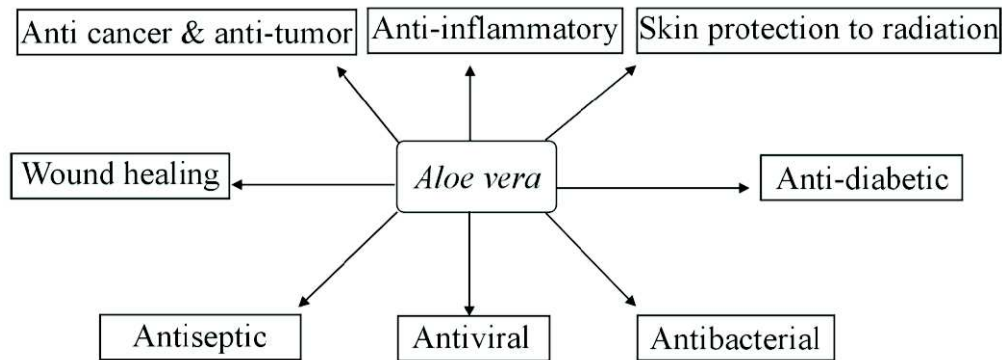


Figure 4: Medicinal uses of *Aloe vera* (Sahu, 2013)

### 3.1.2. Food use

The presence of *Aloe vera* in food products is becoming more and more pronounced due to the increasing popularization of purported benefits (Eshun, 2004). In 2002, US FDA approved the oral consumption of *Aloe vera* juice as a dietary supplement in the United States. The European Commission, in Annex 1 of Regulation No. 1831/2003, placed *Aloe vera* among the flavoring compounds of the food industry (Javed,2014).

*Aloe vera* can be used in the food industry for food preservation purposes as well as for antimicrobial protection. It is widely used in food products such as diet drinks, yoghurt, ice cream, and confectionery products (Chandegara, 2013). In food products, the form of *Aloe vera* used can vary as gel, dry extract, or concentrated form (Eshun, 2004; Javed, 2014). This sometimes makes it more difficult to identify the part of the plant used and the possible risks associated with this plant.

### 3.1.3. Cosmetic use

Given the emollient, moisturizing, and soothing properties of *Aloe vera* (Eshun, 2014), *Aloe vera* and *Aloe vera* extracts are widely used in personal care products and certain dermatologic preparations. Formulations incorporating *Aloe vera* include a wide range of moisturizers, cleansers, shampoos, soaps, and hand-sanitizer. *Aloe vera* is also used in sunscreens, make-up, and other beauty products such as anti-wrinkle creams, deodorants, toothpastes (Javed, 2014).

In particular, *Aloe vera* gel is a common cosmetic and dermatological ingredient containing amino acids and enzymes that stimulate cell growth and promote the restoration of damaged skin (Javed,

2014). In Asia and in the US, *Aloe vera* extracts are incorporated into shaving lotions to help heal micro abrasions and minor cuts (Eshun, 2004). *Aloe vera* extracts are also incorporated into acne treatments to reduce inflammation (Sahu, 2013).

## **3.2. Exposure**

### **3.2.1. Methods for Evaluation of Exposure Potential and Estimation of Oral Exposure**

Exposure assessment<sup>38</sup> generally consists of four major steps: defining the assessment questions, selecting, or developing the conceptual and mathematical models, collecting data, or selecting and evaluating available data, and exposure characterization. Carcinogen risk assessment models have generally been based on the premise that risk is proportional to cumulative lifetime dose. For lifetime human exposure scenarios, therefore, the exposure metric used for carcinogenic risk assessment has been the Lifetime Average Daily Dose (LADD). The LADD is an estimate of the daily intake of a carcinogenic agent throughout the entire life of an individual.

### **3.2.2. Types of Exposure**

Given the myriad uses of *Aloe vera* described previously, and the ubiquity of the *Aloe vera* plant as well as widespread commercial availability of products containing *Aloe vera* and *Aloe vera* extracts, there is considerable potential for human exposure to *Aloe vera*. This includes occupational and consumer exposures to non-decolorized whole leaf extracts of *Aloe vera*. However, exposures are likely to occur to a lesser extent from use or consumption of commercial products subject to oversight that impose quality standards or controls, such as pharmaceutical regulations or third-party certifications, such as those offered by the IASC.

- **Occupational Exposure**

To meet consumer and commercial demands for *Aloe vera* and *Aloe vera* extracts, there is extensive cultivation of *Aloe vera*, much of which is then subjected to processing and refining steps (including washing, decolorization). The plant, extracts, intermediaries, and final products

---

<sup>38</sup> <https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment>

must be packaged and transported. As such, there is potential for occupational exposure not only to *Aloe vera* itself but also to its extracts, including non-decolorized whole leaf extract. Agricultural workers, and those working in cosmetic, food, and pharmaceutical industries are most likely to be exposed. However, no specific studies on occupational exposure have been identified.

Relevant routes of exposure for workers include dermal exposure (as may result from contact or handling) and ingestion (as may result from indirect hand-to-mouth contact following dermal exposure), and even inhalation (as may result from breathing airborne particulates during production of dried aloe vera latex or other powdered products). The use of engineering controls and personal protection measures (such as requiring gloves) in certain work environments may mitigate the extent of such exposures.

- **Consumer Exposure**

Individual users of the various commercial *Aloe vera* preparations, described in section 3.1 “Occurrence and Use”, can be directly exposed to some amount of non-decolorized *Aloe vera* extract. These direct exposures result from scenarios such as the topical application of cosmetic and personal care products containing *Aloe vera* or *Aloe vera* extracts or consumption of food and beverages containing *Aloe vera* or *Aloe vera* extract. The amount of non-decolorized *Aloe vera* extract present in these preparations is dependent on the processes utilized by a given product manufacturer and its suppliers, as discussed in section 2.3 “Regulation of *Aloe vera* and *Aloe vera* extracts”. Use of commercial products manufactured in compliance with quality assurance certifications will reduce potential exposure to non-decolorized *Aloe vera* extract. However, in a review of representative commercial products from several brands, only a minority of them indicate that the *Aloe vera* has been subjected to a decolorization step or display a third-party certification such as the IASC label.

Individuals may be more likely to be exposed to non-decolorized *Aloe vera* extract from use of home preparations of *Aloe vera*<sup>39</sup>, based on widely viewed tutorials that show users how to make “do-it-yourself” (DIY) drinks, moisturizers, and other such products. The problem with these videos is that the preparations are not made by professionals or people who know the subject of *Aloe vera* and who are not removing the *Aloe vera* latex. This results in preparations, intended for both topical application and consumption that contain non-decolorized *Aloe vera* extract. Exposure to such home preparations is of great concern.

Whether an individual is using a commercial product or a home preparation of *Aloe vera*, the dominant routes of exposure include dermal exposure (through application of a product, or through home processing of *Aloe vera*) and ingestion (through consumption of *Aloe vera* or *Aloe vera* extract or as a result of indirect hand-to-mouth contact following dermal exposure). Inhalation exposure may also occur (through aerosols generated from a spray product). Regular or repeated use of such products can result in a significant exposure to *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract. For these two dominant routes of exposure, scenarios involving ingestion are anticipated to result in relatively greater exposure “doses”. This is because the amount of exposure “dose” resulting from a dermal exposure scenario will be mitigated by factors such as the degree of penetration and absorption, which depend on the physicochemical properties of the compound, the formulation of the vehicle (e.g., lotion) in which the *Aloe vera* extract is present, as well as several factors related to the skin itself. In the United States, some portion of the general population is anticipated to have exposure to *Aloe vera* and *Aloe vera* extracts, including non-decolorized extracts. In 2012, the Nutrition Business Journal Annual Report stated that *Aloe vera* was the 20th best-selling dietary supplement in the United States, with sales increasing to \$72 million in 2011 (IARC Monograph Vol. 108). According to a limited evaluation by members of the IARC working group of National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data, between 2007 and 2010, 0.1% of Americans reported consumption of *Aloe vera* dietary supplements. Products that

---

<sup>39</sup> DIY Aloe Vera Juice For Hair, Skin and Health (<https://www.youtube.com/watch?v=33OdvAI0lyk>)

can contain non-decolorized whole leaf *Aloe vera* extract may be used with varying frequency by the general population, and there are few label directions that indicate a use restriction (e.g., contraindicated for children under 12, pregnant women, nursing women).

However, there are certain groups for which more frequent *Aloe vera* use, and therefore exposure potential, is anticipated. For example, according to studies conducted in the US Hispanic community between 2006 and 2017, approximately 30% to 90% of adults interviewed indicated that they had consumed herbal medicines or supplements in the previous year (Kiefer, 2014; Malika, 2017). Among those Hispanic adults reporting such consumption, 23% to 50% reported use of *Aloe vera* (Malika, 2017; Kiefer, 2014 and Ortiz, 2006). The studies' descriptions do not allow for the determination of the exact composition of *Aloe vera*. However, another study carried out on Hispanic populations in both in El Paso (USA) and Juarez (Mexico) (Rivera, 2008) identified that nearly 75% of medicinal herbs and plants consumed by the population in El Paso was in the raw form.

### **3.2.3. Estimated Oral Intake of Undiluted *Aloe vera* Non-decolorized Whole Leaf Extract**

As discussed in the prior section, there are individuals who consume preparations of *Aloe vera* on a regular basis. The exposure scenarios of most concern are those in which an individual consumes undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract, especially in those home preparations in which a decolorization step is not incorporated. Certain commercial *Aloe vera* juices that do not specify a decolorization step, or filtration processes, or a limit for anthraquinone content in the product may also expose individuals to undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract. In either instance, there is direct consumption, and therefore ingestion, of an *Aloe vera* extract that may consist partly, or entirely, of non-decolorized whole leaf extract.

Estimating exposure from ingestion requires information on the concentration of the substance in the medium that is ingested, the ingestion rate, and the timeframe of exposure. By considering the available product information or preparation instructions and consumption guidance, it is possible

to estimate an oral intake of non-decolorized whole leaf extract of *Aloe vera*. This estimate will not address exposure from non-dietary ingestion, which requires information on the frequency of hand-to-mouth or object-to-mouth contact during the process.

In a review of representative commercial *Aloe vera* juice products from several brands, only a minority of them indicate that the *Aloe vera* has been subjected to a decolorization step or display a third party certification such as the IASC label, but even these do not typically disclose the exact amount of Aloin left in the composition (i.e. normally less than 10ppm according to the IASC). Therefore, it is assumed that some commercial products may be not be considered a fully decolorized whole leaf extract of *Aloe vera*.

As far as homemade products are concerned, testimonials, tutorial videos or blogs that present guidance and recipes to make “DIY” *Aloe vera* drinks or gels mostly use raw *Aloe vera* leaves but very rarely include steps to filter or purify the whole *Aloe vera* juice (latex and gel). When steps are recommended, these mostly refer to rinsing or soaking the raw *Aloe vera* leaf in water for 10 to 15 minutes to remove the “yellow part” also known as “latex”; or filtering the juice (after mixing the latex and gel) with strainers or tights. These procedures are not anticipated to be equivalent to a commercial decolorization process and will not adequately remove the anthraquinones.<sup>404142</sup>

#### ● **Exposure Scenario for Oral Intake Estimation**

Risk assessment models for carcinogens are generally based on the premise that risk is proportional to cumulative lifetime dose. As such, for a lifetime human exposure scenario, the exposure metric commonly used for carcinogenic risk assessment has been the LADD, typically an estimate of the daily intake of a carcinogenic agent throughout the entire life of an individual in a specified exposure scenario.

---

<sup>40</sup> How to Best Prepare and Eat Aloe Vera (2014, 2.1 million views):

[https://www.youtube.com/watch?v=TkGM\\_xTR8rI](https://www.youtube.com/watch?v=TkGM_xTR8rI)

<sup>41</sup> How to eat Aloe Vera (2016, 3.5 million views): [https://www.youtube.com/watch?v=x\\_6\\_ytHS4IA](https://www.youtube.com/watch?v=x_6_ytHS4IA)

<sup>42</sup> Aloe vera, la plante "miraculeuse" - [www.regenerere.org](http://www.regenerere.org) (French, 2016, 1.3 millions views):

<https://www.youtube.com/watch?v=QKQ8wSdcHbc>



The estimate presented here is based on *Aloe vera* use information as determined from public sources including blogs, tutorials, and testimonials that specify either *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract or a preparation that could contain non-decolorized whole leaf extract intended for consumption by the public.

The chosen scenario is based on a commonly promoted month-long regimen of *Aloe vera* juice (which in many recipes is an undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract) consumption, for the purpose of health benefits. The choice was made to estimate the exposure to *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract for individuals ingesting these products for a specific use in a proscribed timeframe rather than estimate an upper-bound oral intake for habitual users. The selected scenario is therefore more relevant to a larger number of people likely to consume these products.

The following assumptions are made after reviewing these public sources, with particular emphasis on information from materials that have been viewed millions of times. Because of the benefits of *Aloe vera* cited in these articles, consumption of undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract is anticipated to occur at least once by readers, with many of these individuals likely following the commonly recommended regimen of drinking *Aloe vera* juice for one month at least. This may be an underestimate, as some of these same sources advise that this kind of treatment can be repeated several times a year, or even daily, to promote health and well-being.

It is assumed that such consumption is restricted to adults; however, it is possible that some children may have some oral exposure like mentioned in some *Aloe vera* juices and *Aloe vera* juice concentrates on the market saying that use conditions are suitable for “adults and children over 13 years old”.<sup>43</sup>

The financial aspect, the preparation time of *Aloe vera* juice and the motivation to follow a healthy routine are also taken into consideration in the exposure estimation. For example, a household with

---

<sup>43</sup> <https://www.amazon.com/Lily-Desert-Juice-Fluid-Ounce>

modest income may find it more difficult to purchase *Aloe vera* plants or prepared extracts and therefore be less exposed. Based on assumptions and reviews of blogs and testimonials, it appears that people are more likely following an healthy regimen during a specific period of time; for example, during the winter for boosting the immune system or during the summer for feeling good in your body before going on vacations. In contrast, there are population groups that will be more exposed than the estimation made, such as people repeating a regimen several times in a year, or otherwise consuming *Aloe vera* juice more frequently throughout the year.

The approach to the exposure estimate presented below was selected to allow evaluation of risk for a lower exposure estimate than the worst-case exposure scenario. This is in keeping with US EPA guidance that supports an estimate of risk that avoids estimates that are beyond the true distribution.<sup>44</sup>

In this approach, two scenarios of exposure were determined:

- Assuming a month-long regimen with daily consumption once as an adult: averages to one month of daily use over a lifetime
- Assuming annual repetition of this month-long regimen with daily consumption: averages to 52 months of daily use over a lifetime

---

<sup>44</sup> <https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment>

**Table V:** Exposure scenarios for *Aloe vera* non-decolorized or ‘partially decolorized’ whole leaf extract

	<b>Frequency of Use as an Adult*</b>	<b>Total Days of Use</b>	<b>Percentage of Use Over Lifetime**</b>
<b>1x month-long regimen with daily consumption</b>	1-month × 31 days	31 days	31 days / 25,550 days = 0.12%
<b>Annual repetition of month-long regimen with daily consumption</b>	52-months × 31 days	1,612 days	1,612 days / 25,550 days = 6.31%

\* Assuming a lifetime estimate of 70 years, there are 52 years of adult life.

\*\* Assuming a lifetime estimate of 70 years, this can be expressed in a number of days: 70 years x 365 days/year = 25,550 days.

**Table VI:** Scenario Estimate of Exposure to Undiluted *Aloe vera* Non-decolorized Whole Leaf Extract from Consumption of Certain *Aloe vera* Juice Preparations

<b>Parameter</b>	<b>Unit</b>	<b>Value</b>	<b>Basis</b>
A. Daily intake of undiluted <i>Aloe vera</i> non-decolorized whole leaf extract from <i>Aloe vera</i> juice preparation	g/d	59.0 to 70.8	Assumes daily consumption of 2 oz. undiluted non-decolorized <i>Aloe vera</i> juice preparation. Serving is based on typical suggested serving sizes from review of products (several products recommend up to 8 ounces per day); converted using reported density ranges of 1 to 1.2 g/mL
B. Body weight	kg	70	Default human body weight (OEHHA)
C. Lifetime Averaging assuming a one-month consumption regimen	unitless	0.12%	= Table V
D. Lifetime Averaging assuming annual repetition of a month-long consumption regimen	unitless	6.31%	= Table V
E. Scenario-Specific Lifetime-Averaged Daily Intake <i>Aloe vera</i> non-decolorized whole	mg/kg-d	1 to 1.2	= (A × C / B) × (1000 mg / 1 g)

leaf extract assuming a one-month consumption regimen			
F. Scenario-Specific Lifetime-Averaged Daily Intake <i>Aloe vera</i> non-decolorized whole leaf extract assuming annual repetition of a month-long consumption regimen	mg/kg-d	53.2 to 63.8	$= (A \times D / B) \times (1000 \text{ mg} / 1 \text{ g})$

For the chosen scenarios (Table V), on average a user who chooses to consume an undiluted non-decolorized *Aloe vera* juice preparation daily for one month is exposed to a lifetime averaged daily dose between 1 to 1.2 milligrams *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract per kilogram body weight (Table VI).

By choosing to repeat this month-long consumption regimen each year, an individual is exposed to a lifetime average daily dose of 53.2 to 63.8 milligrams *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract per kilogram body weight.

The same approach can be applied to other scenarios, for example in a scenario in which we assume a person might consume the recommended daily dose for only a single day, this individual would still have ingested a dose equivalent to a lifetime average of approximately 30 micrograms per kilogram body weight per day.

## 4. Methods

### 4.1. Identification of studies

Eight animal studies investigating the carcinogenicity of different portions of *Aloe vera* were originally identified. Six studies were discussed in the original IARC Monograph Volume 108 (NTP TR 553, 2010; Boudreau, 2013) (Table VII) and two from an extended literature search (NTP TR 577, 2013).

The literature search was conducted on PubMed using the following template:

(“chemical”[tiab] OR “Other names for the chemical including the scientific name”[tiab])  
AND (cancer[sb]) AND (animals[mh] NOT humans[mh])\*

\*[tiab] = title/abstract; [sb] = subject; [mh] = mesh

Official synonyms for the term [*Aloe vera*] were found using the US EPA Chemistry Dashboard website<sup>45</sup> and on PubChem<sup>46</sup>. The period for searching for new studies was from January 1, 2013 (01/01/2013) until now. Related to the above model, the search term used for *Aloe vera* is as follows:

(“*Aloe vera*”[tiab] OR “*Aloe barbadensis* Mill., extract”[tiab] OR “94349-62-9”[rn] OR  
“*Aloe*”[tiab] OR “*Aloe barbadensis*”[tiab]) AND (cancer[sb]) AND (animals[mh] NOT  
humans[mh])

Boudreau study (2013) and NTP TR 577 (2013) report data from the same studies in which *Aloe vera* was administered to male and female F344/N rats and B6C3F1 mice via drinking water for 104 weeks. There was a significant increase in the incidence of adenomas and carcinomas of the large intestine in both male and female rats for each of the *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract concentration drinking-water groups. There were no significant findings regarding increased tumor incidence in male or female mice and thus these studies are not suitable for dose-response analysis.

NTP TR 553 (2010) was designed to test the specific hypothesis of “whether the topical application of creams containing *Aloe vera* plant extracts or creams containing aloe-emodin would enhance the photo carcinogenicity of simulated solar light.” and was conducted on Crl:SHK-1 hairless mice (male and female) for 40 weeks. NTP TR 553 (2010) was determined to be an inadequate test of carcinogenicity due to limitations of study design and duration. There was no significant treatment-

<sup>45</sup> <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=aloe%20vera#synonyms>

<sup>46</sup> <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/135284140#section=Depositor-Supplied-Synonyms>

related increase in the incidence of skin neoplasm in any groups receiving any of the four creams containing *Aloe vera* preparations; however, this may have been due to the short study duration or route of exposure.

**Table VII:** Summary of *Aloe vera* studies reviewed in the IARC Monograph Volume 108 and evaluated for study quality by the thesis author.

Reference	Study design	Sex	Exposure	Tumor site Tumor type	Suitability for dose-response analysis
NTP TR 577, 2013	<b>Animal :</b> Rats F344/N  <b>Duration :</b> 104 weeks  <b>Animal per group:</b> 48	M	<b>Oral:</b> Aloe non-decolorized whole leaf extract drinking-water  <b>Concentrations:</b> 0, 0.5,1.0 and 1.5%	Large intestine total adenomas and carcinomas	Adequate
		F		Large intestine total adenomas and carcinomas	Adequate
Boudreau, 2013	<b>Animal :</b> Mice B6C3F  <b>Duration :</b> 104 weeks  <b>Animal per group:</b> 48	M	<b>Oral:</b> Aloe non-decolorized whole leaf extract drinking-water  <b>Concentrations:</b> 0,1.0; 2.0 and 3.0 %	none	Unsuitable
		F		none	Unsuitable
NTP TR 553 2010	<b>Animal :</b> Crl:SKH-1 mice  <b>Duration :</b> 40 weeks  <b>Animal per group:</b> 36	M	<b>Dermal:</b> Cream treatments  <b>Concentrations:</b> 0% Aloe (control); 3% or 6% Aloe gel; 3 or 6% Aloe whole leaf extract; 3 or 6% Aloe decolorized whole leaf extract; and 7.46 or 74.6 µg/g of aloe emodin	none	Inadequate
		F		none	Inadequate

## 4.2. Selection of study

The high quality of NTP reports is known in the scientific community, and these reports are considered by many to be the gold standard for animal studies. NTP makes available individual animal data from each study, which can then be used in different analyses. Neoplastic pathology data and survival data from the NTP TR 577 (2013) were used for the cancer potency calculation.<sup>47</sup> Because data on the consumption of *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract were rounded in the NTP TR 577 (2013), it was decided that the more exact values presented in Boudreau study (2013) would be used for modelling.

The conclusions presented in the IARC Monograph (Volume 108, 2016), NTP TR 577 (2013) and Boudreau (2013) are all consistent with respect to the significant differences observed in cancer incidence, specifically large intestine total adenoma and carcinoma in both male and female rats. Therefore, these studies were selected to calculate the cancer potency.

## 4.3. Cancer Slope Factor modeling

For more than 30 years, multistage modelling has been the recommended model for cancer risk assessment. Benchmark Dose Software – Version 3<sup>48</sup> (BMDS 3.1.2 (release date 2019-11-08)) is a software used by the US EPA and other agencies in pollutant and toxicant risk assessment. BMDS, later in the document, will be referenced as “software”. By estimating reference doses, concentrations and/or slope factors, the software allows information found in risk assessment to provide enough data for helping risk management in public health decisions and recommendations. A cancer slope factor (CSF) is a linear extrapolation of the dose-response curve based on actual study results. The extrapolation of the increased cancer risk from a lifetime exposure to a substance

---

<sup>47</sup> [Evaluation of the Chronic Toxicity and Carcinogenicity of Aloe Vera Whole Leaf Extract in F344/NCTR Rats Exposed via Dosed Water](#)

<sup>48</sup> <https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-software-bmds-version-30>

(Figure 5) allows the user to estimate the dose or exposure of a substance that increases cancer risk at a specified level, such as, for example, “one in a million”. CSF is expressed as  $(\text{mg/kg-day})^{-1}$ .

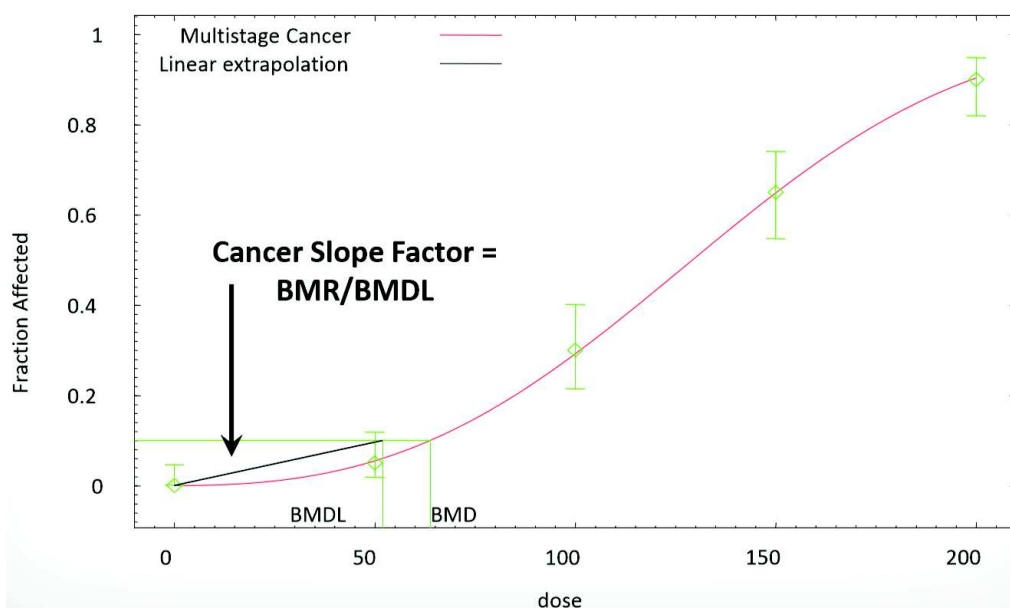


Figure 5: Representation of a cancer slope factor in BMDS Multistage Cancer Model (extracted from BMD Training Webinars – Cancer Models<sup>49</sup>)

To model a CSF, several factors must be considered, including the appropriate risk assessment approach and model to fit to the data. All these characteristics as well as the study data are collected in the software to run the analysis by following the flowchart of the modeling approach for the software (Figure 6).

The approach used in cancer risk assessment has been historically different from the approach used in non-cancer toxicity risk assessment. Cancer risk assessment is assumed to have a non-threshold effect (unless data show otherwise) because all levels of carcinogen exposure can create a response. In contrast, non-cancer risk assessment may have a threshold, i.e. a dose level below which there is no response (Haber, 2001).

Tumor incidence data are dichotomous: an individual or animal either has the tumor of interest or does not. For this reason, a dichotomous model is appropriate in carcinogen dose-response analysis. The cancer dose-response curve is assumed to follow a monotonic response, i.e., cancer

<sup>49</sup> <https://www.epa.gov/bmbs/benchmark-dose-software-bmbs-version-27-training-webinars#modules>



risk increases with exposure (there cannot be a risk decrease at a higher exposure). Therefore, the model parameters estimated by the software are restricted to be positive to ensure monotonicity.

The default benchmark response (BMR) used in cancer dose-response analysis is extra risk (ER), which is defined as  $ER(d) = [P(d) - P(0)]/[1 - P(0)]$ . The numerator represents the predicted probability of developing a tumor when exposed at dose  $d$  minus the predicted probability of developing a tumor when unexposed. The denominator represents the predicted probability of not developing a tumor when unexposed.<sup>50</sup> In cancer risk modelling, a BMR of 5% is typically used. Data resulting of calculation for the software (average daily intake, effective number, incidence) are incorporated in the model.

Once the cancer incidence per treatment group is entered in the software, a dichotomous analysis using the restricted multistage model is run. Multistage models from 1<sup>st</sup> degree up to degree  $n-1$  are fit to the data, where  $n$  is equal to the number of groups in the study, including the control group. Based on the  $n-1$  models generated, the model with the best fit is chosen. Depending on specific criteria, the software can place each multistage model degree (MSTD) into one of three different bins: viable, questionable, and unusable. After all the MSTD models from the analysis have been placed into one of these three different quality bins, a model is recommended from the highest quality bin based on Benchmark Dose Lower Bound (BMDL) or Akaike Information Criterion (AIC) criteria defined in the 2012 US EPA Benchmark Dose Technical Guidance<sup>51</sup> (see below for explanation of BMDL and AIC).

#### 4.4. BMDS flowchart

Cancer risk assessment is based on a dichotomous multistage model. Once these criteria have been set in the software and the BMR defined, data from studies are entered and the software runs the analysis.

---

<sup>50</sup> [https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-09/documents/bmbs\\_3.0\\_user\\_guide.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-09/documents/bmbs_3.0_user_guide.pdf)

<sup>51</sup> [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark\\_dose\\_guidance.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf)

As mentioned previously the software performs the analysis and places each model into one of three different bins: viable, questionable, and unusable. The viable bin generally corresponds to the most reliable and useful model. The software identifies the recommended model in the “BMDS Recommendation” column by using the sentence “Viable – Recommend” with the corresponding explanation in the “BMDS Recommendation Notes” column from the analysis summary table.

While the software is able to suggest a recommended model, the user must ultimately select a model and may choose to disagree with the software auto-determination (BMS 3.1.1 User Guide). Therefore, some selection criteria are going to be explained to understand how the model is chosen (Figure 6).

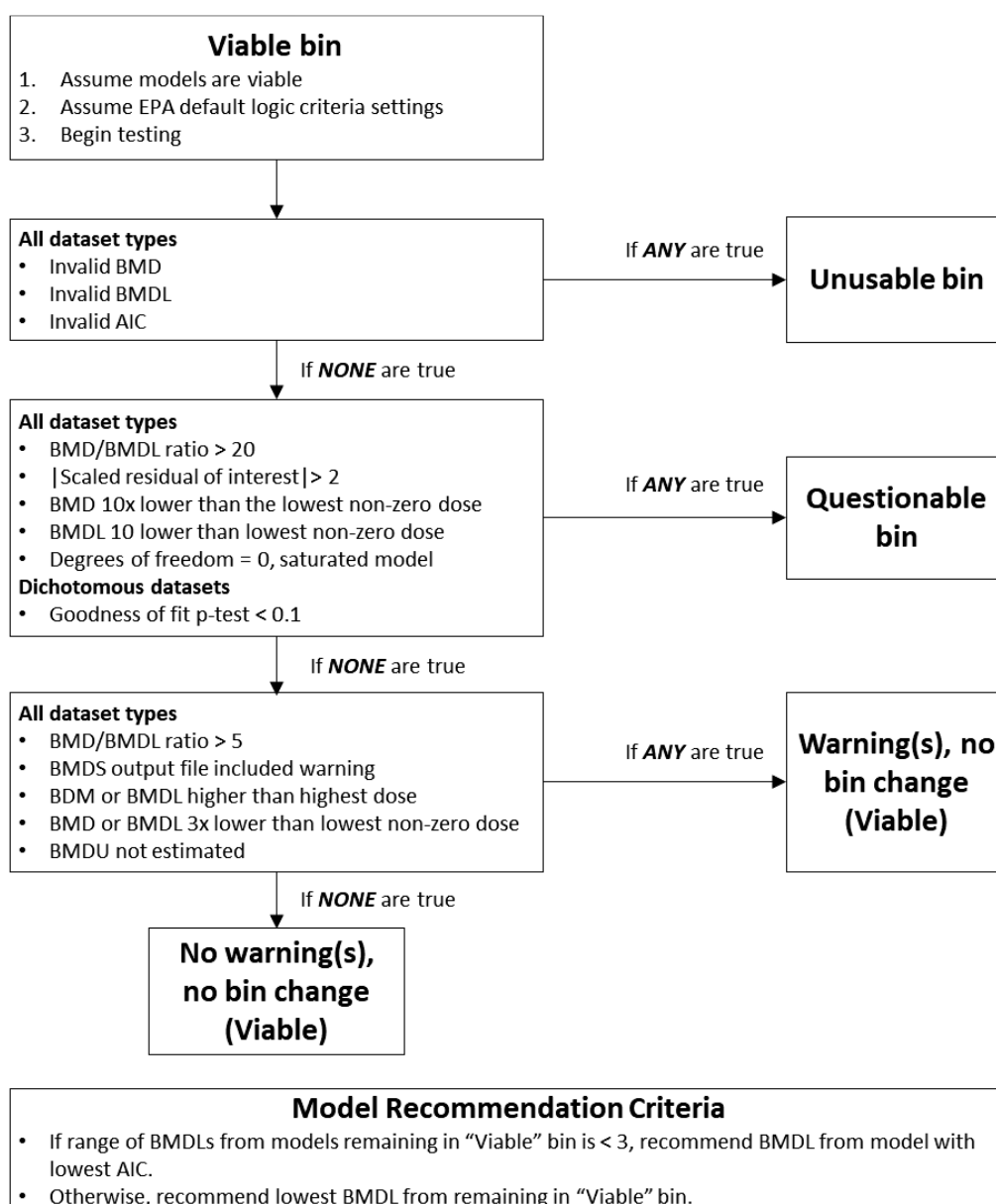


Figure 6: Flowchart of BMDS 3 dichotomous model recommendation logic using EPA default logic assumptions (Adapted from BMDS 3.1.1 user guide).

The software provides a p-value to measure global goodness-of-fit. It measures how well the model fits the given data overall. A small value indicates a poor fit. For multistage models related to cancer risk assessment a significance level of  $\alpha = 0.05$  is used. If the goodness-of-fit p-value is lower than 0.05, the multistage model would be placed in the questionable bin.

Another tool that can be used to determine how well the model fits the data is analysis of the scaled residuals. The scaled residuals are equal to the absolute difference between the actual data and the estimated value based on the curve for each data point. The more closely the curve passes through the points given by tumor incidence for each animal treatment group, the smaller the associated scaled residual will be; thus, small scaled residuals indicate that the model fits the data well. The convention is that scaled residuals under two in absolute value represent adequate fit. A scaled residual equal to zero means an exact fit at that point.

A user will also perform a visual inspection of the multistage model curve to determine which multistage degree model fits the best. The curve must be passing close to each treatment group point as shown in the example in Figure 1 in the 4.3 “Cancer Slope Factor modeling” section.

The multistage model that would be recommended and chosen by the software is usually the one that best fits the actual data. If more than two multistage models fit the data, then the BMDL or AIC are used to determine which one to choose. The AIC is related to the model fitting, and when comparing multiple models fit to the same data, the model with the lowest AIC is generally the best fitting model. Choosing the model with the lower BMDL is a health protective approach: while the BMR remains set at 0.05, lower BMDL values correspond to higher CSFs.

## 5. Results

### 5.1. Study Selection

As previously said, long-term carcinogenicity studies of *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract administration in rodents were conducted by NTP TR 577 (2013) and reported by Boudreau (2013). Studies were conducted at the US FDA National Center for Toxicological Research (NCTR) under an interagency agreement with the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS).

For 104 weeks, groups of 48 male and 48 female F344/N rats were randomly assigned and administered *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract in drinking water at the following concentrations: 0, 0.5%, 1.0% or 1.5% (wt./wt.). Average daily intakes of *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract in drinking water are presented in Table VIII.

A statistically significant increase in the incidence of total adenomas and carcinomas of the large intestine for both 1% and 1.5% male and female rats' groups when compared to controls were reported. Survival of treated male rats was similar to that of controls. Survival of female rats treated with 1.5% *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract was significantly decreased compared to the control group. However, mortality in the high dose group was not severe, and the use of effective number can adequately account for animals that died before study termination (see below for explanation of effective number).

Table VIII: Average daily intake (mg/kg bw/day) of *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract for F344/N male and female groups of rats in the 2-year study. (Adapted from Boudreau 2013)

<i>Aloe vera</i> non-decolorized whole leaf extract drinking water concentrations (wt./wt.)				
	0.0%	0.5%	1.0%	1.5%
F344/N Male Rats	0	250	620	1130
F344/N Female Rats	0	330	730	1280

### 5.1.1. Effective number

The effective number corresponds to an adjusted number, dependent on the occurrence of the first tumor of each type in each sex, based on the principle that if an animal died before the date of the first tumor occurrence it didn't live long enough to develop the tumor and thus it is excluded from the incidences used in the cancer potency calculation. The effective number is not dependent on the treatment group but specific for each sex. The effective number is also specific for each tumor site (Gold, 1984, Appendix 7, e, p. 302).

In male rats, the first large intestine tumor was reported on day 444 in a rat in the 1.5% treatment group. For female rats, the first large intestine tumor was reported on day 476 for a rat in the 1.5% treatment group. There were no large intestine tumors reported in either control or 0.5% treatment groups in male and female rats.

The number of animals enrolled in each *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract treatment group for male and female rats was 48 animals per group. The earliest date of first tumor for each sex group is used, together with the animal individual survival data, and each animal dead before the first tumor incidence date is excluded from the denominator, to derive the effective number for that sex group. Effective number is now used as the denominator in the incidence of neoplasm (Table IX) to express tumor incidence. Tumor incidence expressed as effective number is used in the software to calculate the cancer potency.

Table IX: Effective number correction of the incidence of neoplasms in the large intestine of male and female F344/N rats administered *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract in the drinking water for 2-years (Adapted from Boudreau 2013)

Organ	Tumor type	<i>Aloe vera</i> non-decolorized whole leaf extract drinking water concentrations % (wt./wt.)			
		0.0%	0.5%	1.0%	1.5%
<b>F344/N Male Rats</b>					
<i>Aloe vera</i> non-decolorized whole leaf extract lifetime average daily doses (mg/kg bw/day)		<b>0</b>	<b>250</b>	<b>620</b>	<b>1130</b>
Large intestine	Total adenoma and carcinoma	0/48	0/48	28/47	31/45
<b>F344/N Female Rats</b>					
<i>Aloe vera</i> non-decolorized whole leaf extract lifetime average daily doses (mg/kg bw/day)		<b>0</b>	<b>330</b>	<b>730</b>	<b>1280</b>
Large intestine	Total adenoma and carcinoma	0/45	0/46	8/45	15/41

## 5.2. Male Rats Analysis

### 5.2.1. All data analysis

As a first step, data analysis of male rats' group (Table IX) was carried out. Results showed that none of the Multistage Degree (MSTD) models were viable for further calculations. As stated previously, the software suggests a best model based on certain selection criteria. Table X present the software outputs regarding MSTD1 and MSTD2 models for male rats, these criteria are used to select the best model to estimate the cancer potency. For example, in this table the p-value is drastically lower than 0.05 for each multistage model. Moreover, looking at the visual aspect of the curves, it appears that the visual inspection is not good (Figure 7).

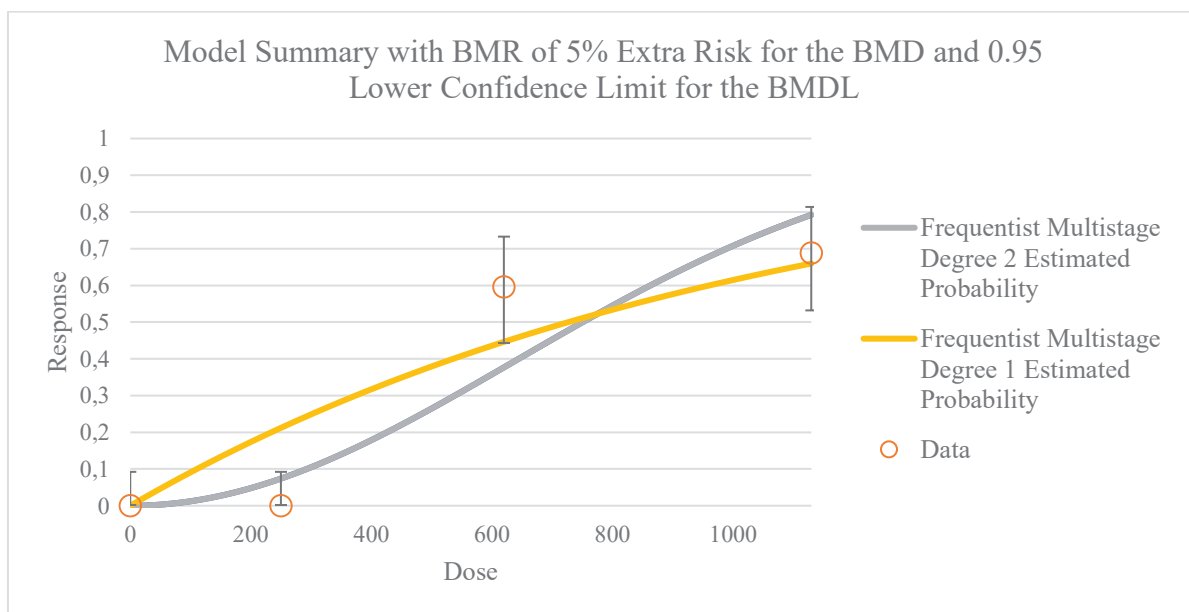
Each multistage model has been placed in the questionable bin because the goodness-of-fit p-value is less than the significance level  $\alpha = 0.05$  and the MSTD1 model has the additional issue that the BMD and BMDL values are 3-times lower than lowest non-zero dose.

The additional parameter allowed in the 3rd degree polynomial hits a bound and remains unestimated. Thus, parameter estimates will be identical to those of the 2<sup>nd</sup> degree model and, therefore, the 3rd degree model does not improve upon the 2nd degree model. Only MSTD1 and MSTD2 are represented in Table X and Figure 7.

**Table X:** BMDS output of the parameters of MSTD1 and MSTD2 male rats models used to select the best model to estimate the cancer potency.

	<b>Multistage Degree 1</b>	<b>Multistage Degree 2</b>
<b>P-value</b>	0.0001719	0.0009643
<b>Scaled residual</b>	-0.000856102	-1.958829302
<b>BMDL</b>	43.40635	94.61262
<b>AIC</b>	150.4986223	140.4405892
<b>Slope Factor</b>	0.001151905	0.000528471
<b>BMDS recommendations</b>	Questionable	Questionable
<b>BMDS explanation</b>	<p><i>“Goodness of fit p-value &lt; 0.1* BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose”</i></p>	<p><i>“Goodness of fit p-value &lt; 0.1”</i></p>

\* See explanation in section 5.3.



**Figure 7:** Curves outline and groups data of each model for comparison between male rats MSTD1 and MSTD2.

### 5.2.2. Exclusion of the higher dose group

It is clear from the preceding analysis that modelling the full data set for male rats does not result in adequate model fit. One of the possible causes is that the incidence of total adenoma or carcinoma in the large intestine increases steeply from zero cases in the control group and the 0.5% *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract treatment group to 28 cases in the 1% treatment group. When global goodness-of-fit is poor, it is recommended to drop the high dose group that may impact negatively the fit in the low dose region of the curve.<sup>52</sup> Then the analysis is repeated without the data for the top dose (1.5% treatment group, Table IX).

Results of the new analysis are shown in Table XI. Even with the removal of the high dose group, MSTD1 and MSTD2 are still placed in the questionable bin because the respective goodness-of-fit p-value is less than the significance level  $\alpha = 0.05$ . Further, in the case of the MSTD2 model, the scaled residual for the dose group near the BMD is not less than two in absolute value and in the case of the MSTD1 model, again the BMD and BDML values are 3-times lower than the lowest non-zero dose. Moreover, the visual inspection of the curves (Figure 8) are still not adequate. The conclusion is that none of MSTD1 and MSTD2 models are suitable to extrapolate the data and continue the cancer slope calculation.

As recommended by the software steps, if none of the models are suitable it is best to consult with statistician. Therefore, analysis showed that the male rat data turned out to be unsuitable for dose-response assessment.

---

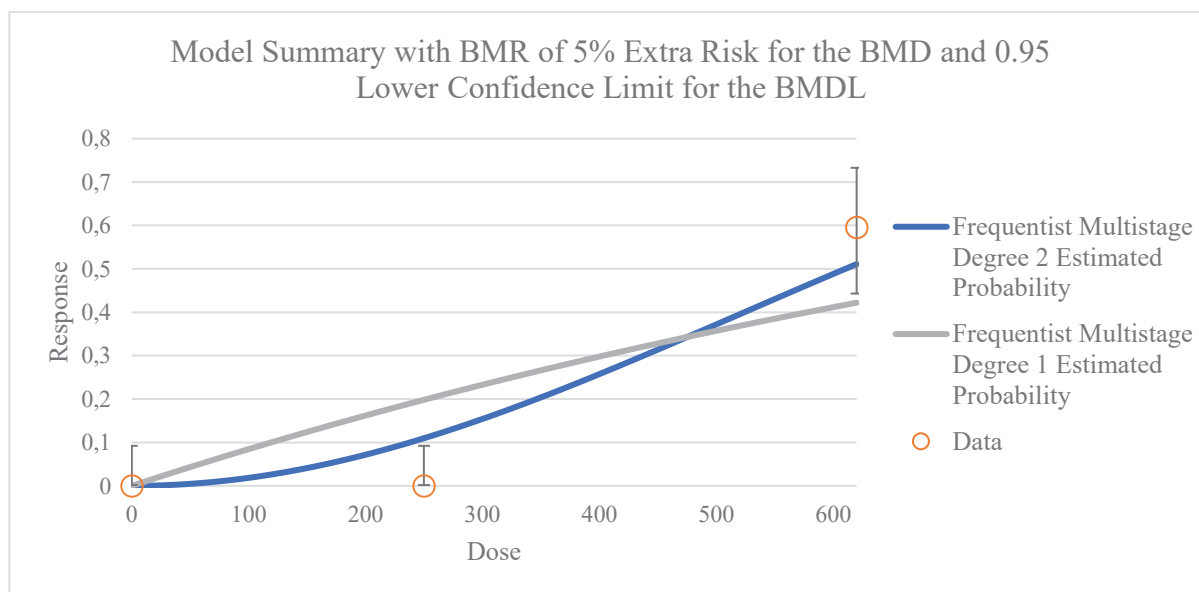
<sup>52</sup> [https://clu-in.org/conf/tio/bmds/slides/BMDS\\_Dichotomous\\_Models.pdf](https://clu-in.org/conf/tio/bmds/slides/BMDS_Dichotomous_Models.pdf)



**Table XI:** BMDS output of the parameters of MSTD1 and MSTD2 male rats models used to select the best model to estimate the cancer potency.

	Multistage Degree 1	Multistage Degree 2
<b>P-value</b>	0.000144	0.0070001
<b>Scaled residual</b>	-0.000855008	-2.432944183
<b>BMDL</b>	42.98978	128.531
<b>AIC</b>	92.36481934	79.94890611
<b>Slope Factor</b>	0.001163067	0.000389011
<b>BMDS recommendations</b>	Questionable	Questionable
<b>BMDS explanations</b>	<p>“Goodness of fit <math>p</math>-value <math>&lt; 0.1</math>*  <i>BMD 3x lower than lowest non-zero dose</i>  <i>BMDL 3x lower than lowest non-zero dose”</i></p>	<p>“Goodness of fit <math>p</math>-value <math>&lt; 0.1</math>  <i> Residual for Dose Group Near BMD  <math>&gt; 2</math>”</i></p>

\* See explanation in section 5.3.



**Figure 8:** Curves outline and groups data of each model for comparison between new male rats MSTD1 and MSTD2 models.

### 5.3. Female Rats Analysis

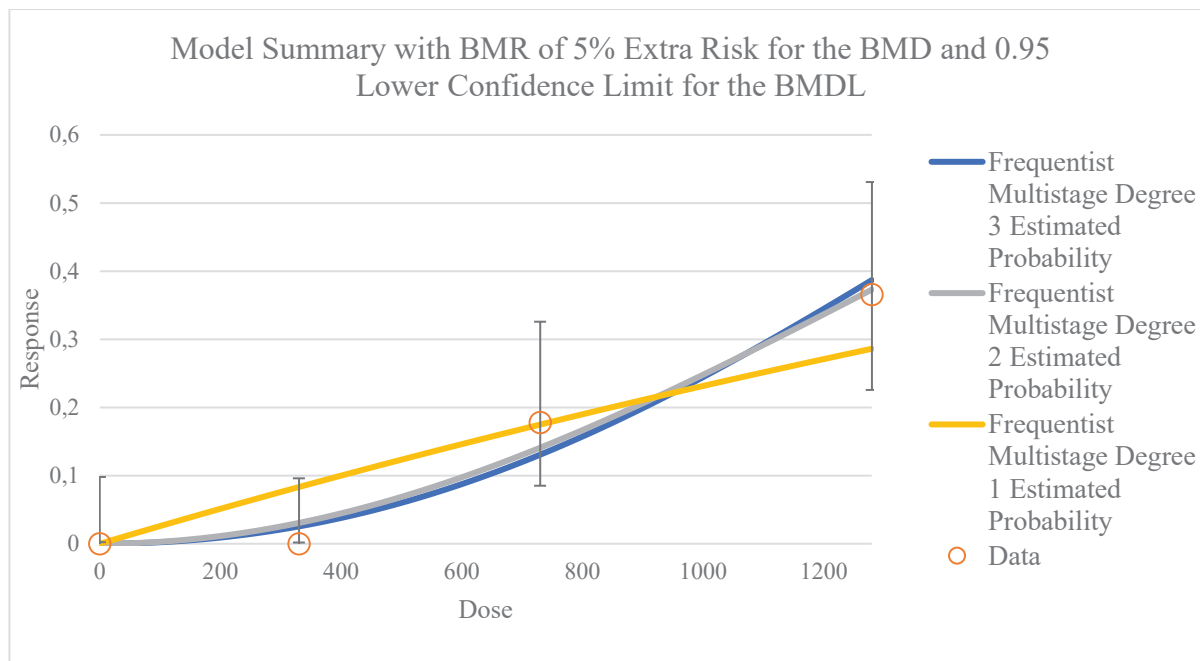
Dose treatment, effective number and cancer incidence for female rats are reported in Table IX. Results obtained by the software are reported in Table XII. While the significance level traditionally used when modeling cancer bioassay data with the multistage cancer model is  $\alpha = 0.05$ , the software has mentioned that the goodness-of-fit p-value for the MSTD1 is lower than the  $\alpha = 0.1$ ; this value is commonly used for modeling non-cancer data and the software reports it as a default. The scaled residual value for the dose group near the BMD is greater than two in absolute value; these criteria explain why the software has placed the model in the questionable bin. For MSTD2 and MSTD3 models, the selection criteria are validated by the software.

As mentioned in the BMDS flowchart in section 4.4., since the BMDL range for models remaining in the “viable” bin is less than 3, it is recommended to select the BMDL of the model with the lowest AIC. Therefore, MSTD2 is chosen instead of MSTD3. Moreover, by looking at the visual aspect of the curves, it appears that the MSTD3 curve tends to be similar to the MSTD2 one (Figure 9). MSTD2 will be selected and used to proceed with linear extrapolation

Table XII: BMDS output of the parameters of MSTD1, MSTD2 and MSTD3 female rat models used to select the best model to estimate the cancer potency.

	Multistage Degree 1	Multistage Degree 2	Multistage Degree 3
<b>P-value</b>	0.065378419	0.57961075	0.340028546
<b>Scaled residual</b>	-2.043380362	-1.20390939	-1.095833761
<b>BMDL</b>	140.6667653	270.8256079	271.5976952
<b>AIC</b>	109.1838525	101.3084294	103.2228144
<b>Slope Factor</b>	0.00035545	<b>0.000184621</b>	0.000184096
<b>BMDS recommendations</b>	Questionable	Viable - Recommended	Viable - alternate
<b>BMDS explanation</b>	“Goodness of fit p-value < 0.1*  Residual for Dose Group Near BMD  > 2”	Lowest AIC	none

\* See explanation above, in section 5.3.



**Figure 9:** Curves outline, BMD and BMDL of each model for comparison between female rats MSTD1 and MSTD2 models.

Based on the elements and parameters discussed above, and elimination of the male rat analysis, the MSTD2 model from female rat data was chosen to use in the next step of the cancer potency calculation.

#### 5.4. Cancer Potency

CSF, also known as cancer potency values, are used to estimate the risk of developing cancer associated with exposure to a carcinogenic chemical. To estimate the human cancer slope factor ( $CSF_h$ ), the animal cancer slope factor ( $CFS_a$ ) based on data used in the software is multiplied by an interspecies scaling factor: a ratio of the default human body weight ( $bw_h$ ) to the test animal body weight ( $bw_a$ ) taken to the 1/4 power.<sup>53</sup>

$$CSF_h = CFS_a \times \left(\frac{bw_h}{bw_a}\right)^{\frac{1}{4}}$$

<sup>53</sup> <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/r/tsd062008.pdf>

Animal characteristics, model chosen and data from software and calculation are summarized in Table XIII. NTP TR 577 (2013) provides an average female rat body weight in the control group of about 276.7 grams or 0.2767 kilograms. The animal cancer slope factor (CSF<sub>a</sub>) provided by the software is 0.000184621 (mg/kg-day)<sup>-1</sup>, and rounded to 3 significant figures is 0.000185 (mg/kg-day)<sup>-1</sup>. Human cancer potency is calculated as:

$$CSF_h = 0.000185 \times \left( \frac{70}{0.2767} \right)^{\frac{1}{4}} = 0.000737809 = 0.00074 \text{ (mg/kg bw - day)}^{-1}$$

CSF<sub>h</sub> = Cancer slope factor for humans / Human Cancer Potency

CSF<sub>a</sub> = Cancer slope factor for animals / Animal Cancer Potency

Bw<sub>h</sub> (kg) = body weight for humans: 70kg (*default human body weight (OEHHA)*)

Bw<sub>a</sub> (kg) = body weight for animals

The human cancer potency was determined to be **0.00074 (mg/kg bw-day)<sup>-1</sup>** and will be used to determine the cancer risk.

Table XIII: Animal and human cancer slope factors derived from the female rat study (NTP TR 577, 2013).

<b>Sex, species</b>	Female rat
<b>Body weight (kg)</b>	0.2767
<b>Final model choice</b>	MSTD2
<b>Animal cancer slope factor CSF<sub>a</sub> rounded to 3 sig figs (mg/kg-day)<sup>-1</sup></b>	0.000185
<b>Human cancer slope factor CSF<sub>h</sub> rounded to 2 sig figs (mg/kg-day)<sup>-1</sup></b>	0.00074

## 6. Risk Characterization

Risk characterization is the final step in the risk assessment paradigm, in which the individual assessments and conclusions from the preceding steps (hazard identification, exposure assessment, and dose-response) are integrated to predict the frequency and severity of effects in humans exposed under similar conditions in a scenario, or scenarios, of interest. A risk characterization statement also typically incorporates a discussion of uncertainty in the risk assessment.

For carcinogenicity, the probability of an individual developing cancer over a lifetime has historically been estimated by multiplying the cancer slope factor (e.g.,  $(\text{mg}/\text{kg}\text{-day})^{-1}$ ) for the substance by the chronic (70-year average) daily intake (e.g.,  $\text{mg}/\text{kg}\text{-day}$ ).

### 6.1. Cancer risk calculation

After reviewing literature and information available on blogs, tutorials and testimonials, two scenarios of exposure to undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract were determined to be particularly informative and previously described in section 3.2.3: one assuming a “one-month” regimen of daily consumption ” in a lifetime and another one assuming annual repetition of this “one-month” regimen of daily consumption in a lifetime.

The exposure estimation reflects consumption of an *Aloe vera* juice preparation (either “DIY” or commercial) that consists of an undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract. After performing the exposure estimation calculations (section 3.2.3) for the chosen scenarios, it appears that a user who consumes such an undiluted non-decolorized *Aloe vera* juice for a single month consumption regimen or repeats this month-long consumption regimen each year as an adult, can be respectively exposed to a lifetime average daily dose ranges of 1 to 1.2 milligrams and 53.2 to 63.8 milligrams *Aloe vera* ‘non-decolorized’ whole leaf extract per kilogram body weight. Data used in the cancer risk calculation are summarized and presented in Table XIV.

Table XIV: Data summary from exposure estimation and dose-response calculations

<b>Exposure estimation (mg/kg-day)</b>	
Single month-long daily consumption regimen	1-1.2
Annual repetition of a month-long daily consumption regimen	53.2 to 63.8
<b>Dose-response calculation (mg/kg-day)<sup>-1</sup></b>	
Human cancer potency	0.00074

A cancer risk range for the consumption of an undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract is calculated using the lowest value determined in the single one-month consumption regimen as the lowest exposure value (1 mg/kg-day) and the highest value determined in the repeated one-month consumption regimen (63.8 mg/kg-day) multiplied by the human cancer potency (0.0074 (mg/kg-day)<sup>-1</sup>):

$$\text{Cancer Risk} = \text{Exposure estimation scenario} \times \text{Cancer Potency}$$

The cancer risk interval obtained is as follows: [ $7.4 \times 10^{-4}$ ;  $4.7 \times 10^{-2}$ ] which means that people consuming 1 mg/kg-day undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract are anticipated to have a  $7.4 \times 10^{-4}$  increase in cancer risk, i.e. approximately 7 in 10,000 people exposed developing cancer during their lifetime. People consuming 63.8 mg/kg-day undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract  $4.7 \times 10^{-2}$  increase in cancer risk, i.e. approximately 5 in 100 people exposed developing cancer during their lifetime.

## 6.2. Risk level

Potential human carcinogenic risks associated with chemical exposure are typically expressed in terms of an increased probability of developing cancer during a person's lifetime. For example, a  $10^{-5}$  increased cancer risk represents an increased lifetime risk of 1 in 100,000 for developing cancer and a  $10^{-6}$  increased cancer risk represents an increased lifetime risk of 1 in 1,000,000 for developing cancer.

The intake level (risk level), “I”, that would be associated with such a specified increased lifetime cancer risk, “R” from exposure to *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract can be calculated as follows:

$$I = \frac{R \times bw_h}{CSF_h}$$

I = Intake level (mg/day)

R = Cancer risk (unitless)

bw<sub>h</sub> = Human bodyweight = 70kg (*default human body weight (OEHHA)*)

q<sub>human</sub> = human cancer potency estimate (CSF<sub>h</sub>) ((mg/kg bw-day)<sup>-1</sup>)

If we were to estimate the intake level (i.e., consumption) that would be associated with one excess case of cancer in a population of 100,000 exposed to *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract, assuming lifetime exposure, this would be represented as follows :

$$I = \frac{10^{-5} \times 70}{0.00074} = 0.95 \text{ mg/day}$$

This means that 0.95 milligram per day is the amount associated with an increased lifetime risk of 1 in 100,000 for developing cancer.

## 7. Discussion

### 7.1. Discussion of exposure estimates

Regarding the investigations carried out on tutorials, testimonials, and blogs with millions of views, for the exposure estimation, it is important to note that the estimate is expected to represent the consumption patterns of real people using undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract.

Some uncertainties exist, that must be considered with the lifetime average exposure of undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract. This includes the complexity of ascertaining whether product composition includes this form of *Aloe vera* in the absence of government regulations. For example, many *Aloe vera* juice and juice concentrates do not specify in their

composition whether or not an adequate decolorization step has been performed in their process. However, there is clear indication that certain home preparations may expose consumers to non-decolorized whole leaf extract. Assumptions made in estimating exposure tried to be representative for the general population but, as mentioned previously, it is possible that the exposure estimation for typical users has been overestimated, although there are certainly individuals that purportedly consume undiluted *Aloe vera* even more frequently than considered in our estimates.

## **7.2. Discussion of cancer potency estimate**

The work presented in this thesis is the first to propose an example of dose-response assessment using *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract as the carcinogen for which cancer potency is determined.

Data from studies (Boudreau, 2013; NTP TR 577, 2013) used to determine the cancer potency for oral consumption of *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract (section 4. Methods) are “gold standard” studies; these remain the only animal studies demonstrating relevant results.

Moreover, studies on other routes of exposure like dermal exposure (NTP TR 553, 2010) have not demonstrated a causal link with application of different types of *Aloe vera* (gel, decolorized, whole leaf extract) and cancer incidence. It is therefore not possible at this time to evaluate cancer potency for dermal application or other routes of exposure.

## **7.3. Evaluation of risk estimate**

Risk estimation is composed of the previous two entities: exposure estimate and cancer potency estimate. It therefore combines strengths and uncertainties mentioned above.

Standards set by agencies such as the US EPA classify acceptable risk as being those at or less than  $1 \times 10^{-6}$ . In this initial cancer risk estimate, cancer risk falls between  $7 \times 10^{-4}$  and  $5 \times 10^{-2}$ , which is clearly above the acceptable limits.



The present thesis evaluates the risk to develop cancer associated with the oral consumption of undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract. This approach could also be used to evaluate risk for oral consumption of diluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract. Available data did not allow the determination of the cancer risk for other routes of exposure, which could be estimated given additional data and information.

#### **7.4. Risk Management and/or Applications and Future Directions**

This thesis does not address risk management. Risk assessment and risk management are independent processes; however, both are necessary to evaluate, quantify, and mitigate the impacts of a chemical hazard such as non-decolorized *Aloe vera* extract. Risk management is about deciding whether a risk should be considered and how to manage it. This process considers economic and environmental factors as well as human health and well-being of populations. Management may involve both regulatory and non-regulatory responses.<sup>54</sup> Risk management also typically involves some form of risk communication, which allows an exchange of information on risks (health or environmental) between different groups such as risks assessors, managers, media, interested groups, and public.<sup>55</sup>

To ensure the health of the general population, it is essential to provide information on the risks associated with oral exposure to *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract. Regulations could be established regarding the labelling of commercial products containing *Aloe vera* to ensure clarity on their composition (e.g., whether the *Aloe vera* has been fully decolorized). There is also a large risk for individuals preparing and consuming their own homemade *Aloe vera* “juices” and “extracts”.

---

<sup>54</sup> <https://www.epa.gov/risk/risk-management>

<sup>55</sup> <https://www.epa.gov/risk/risk-communication>

## 7.5. Briefing sheet

In 2015, the International Agency for Research on Cancer (IARC) classified “whole leaf extract of *Aloe vera*” a “Group 2B” agent, indicating that it is possibly carcinogenic to humans. In California, state law requires that certain substances identified as human or animal carcinogens by IARC be listed as known to cause cancer. The Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), as the lead agency for the implementation of Proposition 65, subsequently added “*Aloe vera*, non-decolorized whole leaf extract” to the Prop. 65 list effective December 4, 2015.

There has been an increasing interest in consumption and use of “natural” foods and products, including those containing *Aloe vera* and *Aloe vera* extracts. In the years since *Aloe vera*, non-decolorized whole leaf extract has been identified as a carcinogen, consumers and businesses have had concerns about the preparation of *Aloe vera* that represents the hazard indicated by the listing and the ensuing cancer risks. The “non-decolorized” term refers to an extract of *Aloe vera* that did not undergo a decolorization step, which consists of mixing prefiltered *Aloe vera* with an activated carbon to remove anthraquinoid compounds resulting in a purified *Aloe vera* extract. To help inform the understanding of risks posed by certain consumer behaviors, a cancer risk estimation should be carried out for individuals consuming such non-decolorized *Aloe vera* whole leaf extract.

Animal studies reviewed by IARC included studies of male and female rats consuming different concentrations of *Aloe vera* non-decolorized via drinking water (Boudreau, 2013; NTP TR 577, 2013). Data showed a significant increase in large intestine cancer incidence in both male and female animals across doses. For statistical reasons, only results obtained in the female group were used to derive a cancer potency factor for rats of  $0.000185 \text{ (mg/kg-day)}^{-1}$ . Human cancer potency was determined to be  $0.00074 \text{ (mg/kg-day)}^{-1}$ .

Since *Aloe vera* comes in different forms and undergoes different manufacturing processes, products and consumer behaviors were investigated to identify real-world scenarios that reflect consumption of non-decolorized *Aloe vera* whole leaf extract. Review of product instructions,

blogs, and videos (with an emphasis on those with millions of views), supported selection of certain undiluted preparations of *Aloe vera* juices and extracts. The collective sources indicated that, especially when prepared at home, some *Aloe vera* juice preparations are reasonably anticipated to consist of, or to contain, non-decolorized *Aloe vera* whole leaf extract. Further, it is clear that these individuals may consume such preparations daily for a month-long period once in a lifetime to as frequent as daily consumption for a month-long period that is repeated annually over the course of a lifetime. A lifetime daily intake of undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract was then estimated for these consumers and exposure scenarios. Considering recommended serving sizes and standard parameters for mean body weight and average lifespan, the estimated lifetime average daily intakes of undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract are as follows: 1 to 63.8 mg/kg-day.

Cancer risk is calculated using the formula: Cancer risk = Exposure x Cancer potency. Results presented here showed that people consuming 1 mg/kg-day undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract are anticipated to have a  $7.4 \times 10^{-4}$  increase in cancer risk, i.e. approximately 7 in 10,000 people exposed developing cancer during their lifetime. People consuming 63.8 mg/kg-day undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract are anticipated to have a  $4.7 \times 10^{-2}$  increase in cancer risk, i.e. approximately 5 in 100 people exposed developing cancer during their lifetime.

Although uncertainties exist both in exposure and cancer potency estimates, this initial risk estimate for humans to develop cancer by consuming undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract is unacceptable since acceptable risks are typically those less than  $1 \times 10^{-6}$ . To ensure the health of the general population, it is essential to provide information regarding the risks associated with oral exposure to *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract. Regulations could be established regarding the labeling of commercial products containing *Aloe vera* to ensure that their composition is readily apparent to consumers (e.g., indicate whether or not the *Aloe vera* has

been decolorized). There is clearly a potential for harm to individuals preparing and consuming their own *Aloe vera* preparations, such as “juices” and “extracts”.

The present report concludes on the risks to develop cancer associated with the oral consumption of undiluted *Aloe vera* non-decolorized whole leaf extract. Available data did not allow the determination of the cancer risk for other routes of exposure, which could be estimated given additional data and information.

## 8. References

Boudreau, M. D., & Beland, F. A. (2006). An evaluation of the biological and toxicological properties of *Aloe barbadensis* (miller), *Aloe vera*. *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 24(1), 103-154.

Boudreau, M. D., Mellick, P. W., Olson, G. R., Felton, R. P., Thorn, B. T., & Beland, F. A. (2013). Clear evidence of carcinogenic activity by a whole-leaf extract of *Aloe barbadensis* miller (*aloe vera*) in F344/N rats. *Toxicological sciences*, 131(1), 26-39.

Boudreau, M. D. (2013). “Nondecolorized” Qualifier Is a Misnomer for the *Aloe vera* Whole Leaf Extract Test Material. *toxicological sciences*, 133(2), 343-343.

Chandegra, V. K., & Varshney, A. K. (2013). *Aloe vera* L. processing and products: A review. *International Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 3(4), 492-506.

Committee of Experts on Cosmetic Products (2008). *Aloe extracts with anthraquinones. Active ingredients used in cosmetics: safety survey*. Strasbourg, France: Council of Europe Publishing; pp. 9–27.

Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (2007). Final report on the safety assessment of *Aloe Andongensis* Extract, *Aloe Andongensis* Leaf Juice, *aloe Arborescens* Leaf Extract, *Aloe Arborescens* Leaf Juice, *Aloe Arborescens* Leaf Protoplasts, *Aloe Barbadensis* Flower Extract, *Aloe Barbadensis* Leaf, *Aloe Barbadensis* Leaf Extract, *Aloe Barbadensis* Leaf Juice, *aloe Barbadensis* Leaf Polysaccharides, *Aloe Barbadensis* Leaf Water, *Aloe Ferox* Leaf Extract, *Aloe Ferox* Leaf Juice, and *Aloe Ferox* Leaf Juice Extract. *International journal of toxicology*, 26 Suppl 2, 1–50. <https://doi.org/10.1080/10915810701351186>

- Dentali, S. (2013). "Nondecolorized" Essential Qualifier for NTP *Aloe vera* Study Material. *toxicological sciences*, 133(2), 342-342.
- Duke, J. A., & Beckstrom-Sternberg, S. M. (1994). "Acceptable" Levels of Flavoring Ingredients. *Developments in Food Science*, 34, 741-741.
- Edwards, S. E., da Costa Rocha, I., Williamson, E. M., & Heinrich, M. (2015). *Phytopharmacy: An evidence-based guide to herbal medicinal products*. John Wiley & Sons.
- Eshun, K., & He, Q. (2004). *Aloe vera*: a valuable ingredient for the food, pharmaceutical and cosmetic industries—a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 44(2), 91-96.
- Gold, L. S., Sawyer, C. B., Magaw, R., Backman, G. M., De Veciana, M., Levinson, R., et al. (1984). A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays. *Environmental Health Perspectives*, 58, 9-319.
- Haber, L. T., Strawson, J. E., Maier, A., Baskerville-Abraham, I. M., Parker, A., & Dourson, M. L. (2001). Noncancer risk assessment: principles and practice in environmental and occupational settings. *Patty's Toxicology*, 89-132.
- Javed, S. (2014). *Aloe vera* gel in food, health products, and cosmetics industry. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 41, pp. 261-285). Elsevier.
- Kiefer, D., Bradbury, E. J., & Tellez-Girón, P. (2014). A pilot study of herbal medicine use in a Midwest Latino population. *WMJ: official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 113(2), 64.
- Liu, P., Chen, D., & Shi, J. (2013). Chemical Constituents, Biological Activity and Agricultural Cultivation of *Aloe vera*. *Asian Journal of Chemistry*, 25(12).
- Malika, N. M., Desai, A. K., & Belliard, J. C. (2017). Herbal use and medical pluralism among Latinos in Southern California. *Journal of community health*, 42(5), 949-955.
- NHANES (2010). National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2010). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention.
- National Toxicology Program. (2010). Photocarcinogenesis study of aloe vera [CAS NO. 481-72-1 (Aloe-emodin)] in SKH-1 mice (simulated solar light and topical application study). National Toxicology Program technical report series, (553), 7.

National Toxicology Program. (2013). Toxicology and carcinogenesis studies of a nondecolorized whole leaf extract of aloe barbadensis miller (aloe vera) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser., 577, 1-266.

Ortiz, B. I., & Clauson, K. A. (2006). Use of herbs and herbal products by Hispanics in South Florida. Journal of the American Pharmacists Association, 46(2), 161-167.

Reynolds, T. (Ed.). (2004). Aloes: the genus Aloe. CRC press.

Rivera, J. O., Ortiz, M., González-Stuart, A., & Hughes, H. (2008). Bi-national evaluation of herbal product use on the United States/Mexico border. Journal of herbal pharmacotherapy, 7(3-4), 91-106.

Sahu, P. K., Giri, D. D., Singh, R., Pandey, P., Gupta, S., Shrivastava, A. K., et al. (2013). Therapeutic and medicinal uses of *Aloe vera*: a review. Pharmacology & Pharmacy, 4(08), 599.

Upton, R. (2012). The American herbal pharmacopoeia-The marriage of traditional herbalism and classical pharmacognosy. Planta Medica, 78(11), AL7.

WHO (1999), Aloe and *Aloe vera* gel. WHO Monographs on selected medicinal plants. Vol. 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization; pp. 33–49

### **Sitography:**

- All About Aloe: <https://allaboutaloe.org>

AMAZON: accessed on June 2020

- Lily of the Desert *Aloe vera* Juice: <https://www.amazon.com/Lily-Desert-Juice-Fluid-Ounce/>

ChemIDplus: accessed on July 2020

- Aloe: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/8001-97-6>
- Aloe, ext.: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/84837-08-1>
- Aloe barbadensis extract: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/85507-69-3>

Environmental Protection Agency: accessed on April, May, June, and July 2020

- Aloe barbadensis Mill., extract: <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=aloe%20vera#synonyms>
- Benchmark Dose Technical Guidance: [https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark\\_dose\\_guidance.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf)

- BMDS – Version 2.7 – Training Webinars: <https://www.epa.gov/bmbs/benchmark-dose-software-bmbs-version-27-training-webinars#modules>
- BM modeling – Dichotomous models: [https://clu-in.org/conf/tio/bmbs/slides/BMBS\\_Dichotomous\\_Models.pdf](https://clu-in.org/conf/tio/bmbs/slides/BMBS_Dichotomous_Models.pdf)
- BMDS – Version 3.0: <https://www.epa.gov/bmbs/benchmark-dose-software-bmbs-version-30>
- BMDS – Version 3.1.1 – User Guide: [https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-09/documents/bmbs\\_3.0\\_user\\_guide.pdf](https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-09/documents/bmbs_3.0_user_guide.pdf)
- Guidelines for Carcinogen Risk Assessment: <https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment>
- Risk management: <https://www.epa.gov/risk/risk-management>
- Risk communication: <https://www.epa.gov/risk/risk-communication>

European Chemical Agency (ECHA): accessed on June and July 2020

- Aloe, ext.: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.076.603>
- *Aloe vera*, ext.: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.079.418>
- Aloe barbadensis, ext.: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.095.577>
- Pharmaceutical natural products, aloe: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.117.571>
- Barbaloin Summary of Classification and Labelling: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/57809>

IARC: accessed on March 2020

- Monograph Volume 108: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono108-04.pdf>
- *Aloe vera*, Monograph Volume 108: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono108-01.pdf>

IASC: accessed on May and June 2020

- *Aloe vera* Quality Standard: <https://www.iasc.org/Portals/19/Documents/Certification/AloeveraQualityStandard.pdf?ver=2015-09-01-113340-987>
- Processing methods for *Aloe vera* leaf: [https://www.iasc.org/Portals/19/Documents/Scientific/16\\_0531\\_Decolorization\\_statement\\_final.pdf](https://www.iasc.org/Portals/19/Documents/Scientific/16_0531_Decolorization_statement_final.pdf).

National Institute of Health (NIH): accessed on June 2020

- *Aloe vera*: <https://www.nccih.nih.gov/health/aloe-vera>
- PubChem barbaloin: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12305761>

- PubChem substance record 94349-62-9:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/135284140>

National Toxicology Program: *accessed on April 2020*

- TR 577 Study tables: <https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/study/002-01640-0009-0000-2>

Office of Environmental Health Hazard Assessment:

- <https://oehha.ca.gov/>
- Technical Support Document for Cancer Potency Factors:  
<https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/td062008.pdf>

Publications Office of the European Union:

- <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/fc00cb2c-5e26-11ea-b735-01aa75ed71a1>

YouTube: *accessed on June, July, and August 2020*

- “*Aloe vera* Juice: The Process of De-Colorization”:  
[https://www.youtube.com/watch?v=GiaYsjO2Nhk&feature=emb\\_logo](https://www.youtube.com/watch?v=GiaYsjO2Nhk&feature=emb_logo)
- “*Aloe vera* , la plante "miraculeuse" - [www.regenere.org](http://www.regenere.org)” (French video):  
<https://www.youtube.com/watch?v=QKQ8wSdcHbc>
- “DIY *Aloe vera* Juice for Hair, Skin and Health”:  
<https://www.youtube.com/watch?v=33OdvAI0lyk>
- “How to Best Prepare and Eat *Aloe vera* & Aloe FAQ”:  
[https://www.youtube.com/watch?v=TkGM\\_xTR8rI](https://www.youtube.com/watch?v=TkGM_xTR8rI)

“How to eat *Aloe vera*”: [https://www.youtube.com/watch?v=x\\_6\\_ytHS4IA](https://www.youtube.com/watch?v=x_6_ytHS4IA)





## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## **LE VISAGE Laurine**

### **Estimation du risque de cancer pour les consommateurs d'extrait de feuilles entières non décolorées d'*Aloe vera***

Th. D. Pharm., Rouen, 2022, p.108

#### **RESUME**

Le genre *Aloe* comprend plus de 500 espèces dont la plus commune étant *Aloe barbadensis* Miller plant. L'*Aloe vera* et ses extraits sont utilisés depuis des siècles comme produits médicaux, de soins corporels ou alimentaires. La plante d'*Aloe vera* se compose de trois parties : l'écorce, le gel et le latex. Ce dernier contient un groupe de substances chimiques appelées anthraquinones et connues comme composés irritants pour l'exposition orale.

Il n'existe aucune réglementation sur les concentrations d'anthraquinones dans les préparations d'*Aloe vera*. Seuls certains fabricants intègrent une étape de décoloration dans la préparation de l'*Aloe vera* afin de réduire ces composés. Cette étape consiste à ajouter un charbon actif à un mélange d'*Aloe vera* afin d'adsorber les anthraquinones. En parallèle, les individus réalisant des préparations "faites-maison" à base d'*Aloe vera*, peuvent ne pas éliminer correctement les anthraquinones. Une autre complication attribuée à cette absence de réglementation est l'incohérence des terminologies utilisées, dans les étiquettes et informations produits, pour décrire la composition des produits à base d'*Aloe vera*.

En 2015, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé "l'extrait de feuilles entières d'*Aloe vera*" dans le groupe 2B, possiblement cancérigène chez l'homme, se basant sur des études expérimentales chez le rat. En Californie, l'Etat exige que certaines substances identifiées comme cancérigènes pour l'homme ou l'animal par le CIRC soient répertoriées comme étant connues pour provoquer le cancer. L'extrait de feuilles entières non-décolorées d'*Aloe vera* a été ajouté, par l'OEHHA, à la liste de la Proposition 65 via un mécanisme de Labor Code.

Ces dernières années, il a été constaté un intérêt croissant pour la consommation et l'utilisation d'aliments et de produits dits "naturels", y compris ceux contenant de l'*Aloe vera* et ses extraits. Depuis que l'*Aloe vera* a été classé comme agent cancérigène, les consommateurs et les entreprises ont posé de nombreuses questions sur la préparation de l'*Aloe vera*. Ce mémoire présente les résultats d'un exemple d'évaluation dose-réponse utilisant l'extrait non-dilué de feuilles entières non-décolorées d'*Aloe vera* pour une population et des scénarios sélectionnés. Le travail décrit dans cette thèse suit les étapes d'une évaluation des risques cancérigène considérant l'identification du composé impliqué, l'estimation de l'exposition à ce composé et l'évaluation de la dose-réponse de ce composé. Toutes ces étapes conduisent par la suite à une caractérisation du risque.

**MOTS CLES** : *Aloe vera* – Latex – Anthraquinones – Boisson – Cancer – Evaluation des risques

#### **JURY**

Président : Mr VERITE Philippe, Professeur de Chimie Analytique

Membres : Mr LANGRAND Jérôme, Docteur en Médecine, Praticien Hospitalier

Mme MONTEIL Christelle, Professeure de Toxicologie

**DATE DE SOUTENANCE** : 07 Janvier 2022