



HAL
open science

Exposition de la population générale française aux allergènes de contact

Nicolas Dornic

► **To cite this version:**

Nicolas Dornic. Exposition de la population générale française aux allergènes de contact. Allergologie. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2017. Français. NNT : 2017BRES0154 . tel-01760429

HAL Id: tel-01760429

<https://theses.hal.science/tel-01760429>

Submitted on 6 Apr 2018

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 bretagne
occidentale

UNIVERSITE
BRETAGNE
LOIRE

THÈSE

UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

*Mention : Biologie, santé - Spécialité Epidémiologie, Analyse de
risque, Recherche clinique*

École Doctorale Biologie - Santé

présentée par

M. Nicolas Dornic

Préparée au Laboratoire
Interactions Epithéliums Neurones
(LIEN)

UFR Médecine, Brest, France

Exposition de la population générale française aux allergènes de contact

Thèse soutenue le 21 décembre 2017

devant le jury composé de :

COIFFARD Laurence

Professeur, Université de Nantes / Rapporteur

FICHEUX Anne-Sophie

Ingénieure de recherche, Université de Brest / Examineur

MISERY Laurent

Professeur, Praticien Hospitalier, Université de Brest / Examineur

OULD ELHKIM Mostafa

Toxicologue, ANSM / Examineur

RAT Patrice

Professeur, Université Paris Descartes / Rapporteur

ROUDOT Alain-Claude

Professeur, Université de Brest / Directeur de thèse

Remerciements

De courts remerciements s'imposent pour résumer ces trois années écoulées, afin de remercier les personnes ayant participé à l'aboutissement de ces travaux et qui m'auront aidé en particulier dans les moments les plus difficiles. En premier lieu d'abord à mon maître de thèse, le Professeur Alain-Claude Roudot, directeur du Laboratoire d'Evaluation du Risque Chimique pour le Consommateur, pour ses conseils, ses enseignements et sa bonne humeur au quotidien. Je vous remercie pour m'avoir enseigné les bases et les principes de l'expologie, et les fondements des méthodes probabilistes aujourd'hui si utiles à notre discipline.

A Dominique Parent-Massin, Professeure et ancienne responsable du master ARToxC pour m'avoir appris ce que je connais à l'heure actuelle en toxicologie. Merci de m'avoir donné les billes nécessaires pour progresser dans la toxicologie et l'analyse du risque, mais également adopter un esprit critique sur les connaissances disponibles pour lesquelles il est parfois difficile de démêler le vrai du faux.

Des remerciements collectifs également pour Michèle Kerleroux, secrétaire de l'école doctorale Biologie - Santé, au Professeur Christian Brosseau, ancien directeur de l'ED SICMA et actuel vice-président recherche et innovation de l'université, à Jacques-Olivier Pers, Professeur et actuel directeur de l'ED Biologie - Santé, mais également à Laurent Misery, Professeur, Praticien hospitalier et chef du service de dermatologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest. Merci à tous pour votre aide à mi-parcours, m'ayant permis de sortir de cette impasse. Sans votre aide, ce travail n'aurait probablement jamais abouti.

Un grand merci également à Sally Ferguson, notamment pour son travail de relecture permettant d'améliorer significativement la qualité de nos publications en anglais et leur acceptation. Merci pour votre travail de qualité.

A Khaled Ezzedine, Professeur de dermatologie à l'hôpital Henri-Mondor de Créteil pour son aide précieuse et ses conseils lors de la rédaction de ma première publication.

Aux rapporteurs de cette thèse, Laurence Coiffard, Professeure de cosmétologie à l'université de Nantes, et à Patrice Rat, Professeur de toxicologie à l'université Paris Descartes pour avoir accepté d'examiner ce manuscrit et de faire partie du jury qui jugera la qualité de ces travaux.

Je remercie également le jury dans son ensemble, et notamment les personnes ayant accepté de participer au jury en qualité d'examineur, à savoir Laurent Misery, le Docteur Mostafa Ould Elhkim toxicologue à l'ANSM et enseignant associé à l'Université Paris-Est Créteil Val de Marne et le Docteur Anne-Sophie Ficheux, ingénieure de recherche au Laboratoire Interactions Epithélium Neurones de Brest.

De chaleureux remerciements également à mes collègues et amis, Audrey Bernard, Grégoire Chevillotte et Manon Pruvost-Couvreur pour cette ambiance au quotidien, ces parties endiablées de cartes, ces petits-déjeuners auxquels je participais rarement (j'avais sommeil...). Merci pour votre soutien et ce magnifique mur qui m'a fait passer pour une personne sensée et saine d'esprit auprès des visiteurs du laboratoire (à mardi!).

A mes parents, famille et amis qui ont également dû me supporter pendant tous ces moments. Merci d'avoir été là pendant les bons moments, et encore plus pour les mauvais.

Aux autres personnes également côtoyées durant ces trois années, ayant participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail que je ne peux toutes remercier.

A Myriam surtout, merci d'être là pour moi.

Valorisation scientifique

Articles acceptés

Bernard, A., **Dornic, N.**, Roudot, A.C., Ficheux, A.S., 2018. Probabilistic exposure assessment to face and oral care cosmetic products by the French population. *Food Chem. Toxicol.* 111, 511-524.

Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., Saboureau, D., Ezzedine, K., 2016. Usage patterns of aromatherapy among the French general population: a descriptive study focusing on dermal exposure. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 76, 87-93.

Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., 2016. Qualitative and quantitative composition of essential oils: a literature-based database on contact allergens used for safety assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 80, 226-232.

Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., 2016. Response to the letter to the editor. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 82, 190.

Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., 2017. Consumption of cosmetic products by the French population. Third part: Product exposure amount. *Food Chem. Toxicol.* 106(Pt A), 209-222.

Dornic, N., Ficheux, A.S., Bernard, A., Roudot, A.C., 2017. Adequacy of the default values for Skin Surface Area used for risk assessment and French anthropometric data by a probabilistic approach. *Food Chem. Toxicol.* 106(Pt A), 386-392.

Ficheux, A.S., Chevillotte, G., Wesolek, N., Morisset, T., **Dornic, N.**, Bernard, A., Bertho, A., Romanet, A., Leroy, L., Mercat, A.C., Creusot, T., Simon, E., Roudot, A.C., 2016. Consumption of cosmetic products by the French population second part: amount data. *Food Chem. Toxicol.* 90, 130-141.

Ficheux, A.S., **Dornic, N.**, Bernard, A., Chevillotte, G., Roudot, A.C., 2016. Probabilistic assessment of exposure to cosmetic products by French children aged 0-3 years. *Food Chem. Toxicol.* 94, 85-92.

Ficheux, A.S., Bernard, A., Chevillotte, G., **Dornic, N.**, Roudot, A.C., 2016. Probabilistic assessment of exposure to hair cosmetic products by the French population. *Food Chem. Toxicol.* 92, 205-216.

Articles soumis

Dornic N., Roudot A.C., Nedelec A.S., Bourgeois P., Hornez N., Batardière A., Le Caer F., Ficheux A.S. Aggregate exposure to common fragrance allergens: comparison of the contribution of essential oils and cosmetics using probabilistic methods and the example of limonene. Soumis dans le journal Food and Chemical Toxicology.

Communications orales

Dornic, N. Aggregate exposure assessment to contact allergens from essential oil consumption– A loophole in the risk assessment? 26th annual ISES meeting, Interdisciplinary Approaches to Health and the Environment, October 9 – 13, 2016. Utrecht, The Netherlands.

Dornic, N. L'aromathérapie au quotidien : comment les français consomment-ils les huiles essentielles ? Congrès Phyt'arom Grasse, La santé par les plantes, 6-7 Octobre 2017. Grasse, France.

Posters

Yaouanc, O., **Dornic, N.**, Ficheux, A.S., Bernard, A., Chevillotte, G., Roudot, A.C. Factors determining the variability of exposure to contact allergens from topical aromatherapy. 26th annual ISES meeting, Interdisciplinary Approaches to Health and the Environment, October 9 – 13, 2016. Utrecht, The Netherlands.

Noel, L., Bernard, A., Ficheux, A.S., **Dornic, N.**, Chevillotte, G., Roudot, A.C. French interregional variability of exposure to sunscreen products. 26th annual ISES meeting, Interdisciplinary Approaches to Health and the Environment, October 9 – 13, 2016. Utrecht, The Netherlands.

Liste des abréviations

ACF	Adjuvant Complet de Freund
AEL	Acceptable Exposure Level
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATP	Adénosine triphosphate
BPMP	Butylphenyl methylpropional
CAS	Chemical Abstracts Service
CE	Communauté Européenne
CE3	Concentration Estimée 3
CEL	Consumer Exposure Level
CLHP	Chromatographie Liquide Haute Performance
CLP	Classification, Labelling, Packaging
DAC	Dermatite de Contact Allergique
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des
Fraudes	
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DNCB	Dinitrochlorobenzène
DPRA	Direct Peptide Reactivity Assay
EDEN	European Dermatology-Epidemiology Network
EFSA	European Food Safety Authority
EINECS	European Inventory of Existing Commercial chemical Substances
ELGL	Essai de stimulation Locale des Ganglions Lymphatiques

ESSCA	European Surveillance System on Contact Allergies
FMI	Fragrance Mix I
FMII	Fragrance Mix II
HICC	Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde
HRIPT	Human Repeated Insult Patch Test
IATA	Integrated Approaches to Testing and Assessment
IFRA	International Fragrance Association
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
LLNA	Local Lymph Node Assay
NESIL	No Expected Sensitization Induction Level
NOEL	No Observed Effect Level
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
QRA	Quantitative Risk Assessment
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
RIFM	Research Institute on Fragrance Materials
SCCNFP	Scientific Committee on Cosmetic products and Non-Food Products
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
TCFS	Test Clinique Final de Sécurité
USEPA	United States Environment Protection Agency
WoE	Weight of Evidence

Table des matières

Présentation des travaux.....	1
Chapitre 1 : la dermatite de contact allergique	8
Introduction.....	9
Partie A : la dermatite de contact allergique	10
1. Physiopathologie de la dermatite de contact allergique.	11
a. Phase afférente	11
b. Phase efférente	12
c. Importance de la dose par unité de surface dans la dermatite de contact allergique	14
2. Diagnostic de la dermatite de contact allergique	14
a. Aspect clinique	14
b. Interrogatoire	15
c. Tests cliniques	16
3. Prévalence de la sensibilisation aux substances parfumantes.....	18
4. Evolution de la pathologie et traitement	20
5. Conséquences de la dermatite de contact allergique.....	20
a. Conséquences sur la santé et la qualité de vie	20
b. Impacts professionnels et économiques.....	21
Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA.....	22
Introduction.....	23
1. Identification et caractérisation du danger.....	23
a. Méthodes in silico.....	23
b. Méthodes in chemico	25
c. Méthodes in vitro	25
d. Tests in vivo chez l’animal	28
e. Tests chez l’homme	32
f. Vigilance	34
g. Approche « Weight of Evidence » pour la caractérisation du danger.....	35
3. Evaluation de l’exposition du consommateur.....	36
4. Caractérisation du risque	38
5. Gestion du risque – Implémentation de l’évaluation quantitative des risques basée sur l’exposition du consommateur.....	39
6. Incertitudes liées à l’analyse du risque	41
a. Incertitudes liées au modèle d’exposition par produit et la catégorisation IFRA	41

b.	Incertitudes sur les données concernant la population française	41
c.	Incertitudes liées à l'approche WoE et la réglementation cosmétique	42
d.	Incertitudes sur l'unité de calcul du QRA et les faibles doses à long terme	42
e.	Incertitudes sur la nature des allergènes (pré et pro-haptènes)	43
Partie C :	Les substances parfumantes sensibilisantes d'intérêt	44
Introduction.....		45
1.	Règlementation des allergènes dans les cosmétiques.....	45
a.	Etiquetage des allergènes	46
b.	Limitation des allergènes.....	46
c.	Interdiction des allergènes	47
2.	Règlementation des allergènes dans les huiles essentielles	47
3.	Données bibliographiques sur les 26 substances parfumantes allergisantes étiquetables..	48
a.	Les haptènes.....	48
b.	Les pro-haptènes	51
c.	Les pré-haptènes	51
Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée.....		52
Partie A : Consommation d'huiles essentielles par la population française avec une focalisation sur la voie cutanée (publication 1).....		53
Partie B : Composition qualitative et quantitative des huiles essentielles les plus utilisées par la population française – Création d'une base de données pour l'évaluation de l'exposition aux allergènes provenant de l'aromathérapie par voie cutanée (publications 2 et 3).....		62
Chapitre 3 – Exposition cutanée de la population aux produits cosmétiques.....		75
Partie A : Exposition de la population française aux produits cutanée : quantité appliquée par unité de surface corporelle (publication 4)		76
Partie B : Discussion sur la surface corporelle (publication 5)		92
Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques		102
Introduction.....		103
Matériels et méthodes.....		103
1.	Mise en place d'un questionnaire Internet	103
2.	Etude de l'occurrence des allergènes étiquetables dans les produits cosmétiques.....	106
3.	Choix de l'allergène d'intérêt utilisé dans la comparaison de l'exposition.....	107
4.	Mise en place d'une méthode d'exposition probabiliste au limonène dans les produits cosmétiques	107
5.	Traitement des données	109
a.	Traitement des données anthropométriques	109
b.	Exposition provenant des huiles essentielles.....	111
c.	Exposition provenant des cosmétiques.....	112

d. Comparaison des expositions.....	112
Résultats.....	113
Discussion.....	122
Conclusion.....	126
Chapitre 5 – Discussion générale.....	128
Conclusion générale.....	138
Références.....	142
Liste des figures.....	153
Liste des tableaux.....	155
Annexes.....	157

Présentation des travaux

Présentation des travaux

L'allergie correspond à une perte de tolérance et à une réaction disproportionnée de l'organisme vis-à-vis d'une substance exogène. Dans le langage populaire, ce terme est largement utilisé et connu de tous, désignant pour certains une simple réaction cutanée plus ou moins visible et pour d'autres une réaction pouvant grandement mettre en jeu la vie de l'individu touché. L'allergie peut en effet se manifester sous différentes formes, aussi des distinctions majeures doivent être faites entre les différents mécanismes tous regroupés sous ce seul et même terme.

Quatre grands types de réactions allergiques peuvent être définis selon les réactions mises en jeu, leur sévérité et leur temps de latence. L'hypersensibilité de type I tout d'abord, est la forme potentiellement la plus grave de l'allergie, correspondant à une réponse immédiate de l'organisme. A la suite du contact avec la substance, les cellules impliquées libèrent des molécules induisant une cascade de réactions pouvant entraîner dans les cas les plus sévères un choc anaphylactique allant jusqu'à la mort. L'hypersensibilité de type II fait intervenir les immunoglobulines G et M et la destruction de tissus spécifiques de l'organisme par une réaction cytotoxique. Ce type d'allergie est plus rare et plus long à se mettre en place que le type I. L'hypersensibilité de type III fait également intervenir le même type d'immunoglobulines, cependant elle met en jeu la formation de complexes immuns dans le sang dont le dépôt dans des organes spécifiques entraînera la réaction allergique. Elle met également plus de temps à se mettre en place que les types I et II, à savoir plusieurs heures à quelques semaines. L'hypersensibilité de type IV enfin, est la plus longue à se mettre en place, de quelques semaines à quelques mois, voire années. Qualifiée de réaction retardée à médiation cellulaire, elle met en jeu les Lymphocytes T notamment, ainsi que la production de molécules inflammatoires (Gell and Coombs, 1963). Cette classification, proposée par Gell et Coombs en 1963, est toujours d'actualité aujourd'hui, bien que remise en questions ou réinterprétée par certains auteurs (Descotes and Choquet-Kastylevsky, 2001 ; Gell and Coombs, 1963 ; Rajan, 2003). Ces différentes formes d'allergies peuvent être provoquées par la pénétration dans l'organisme de molécules via différentes voies d'exposition, à savoir voie orale, voie respiratoire ou voie cutanée.

Les travaux décrits dans le présent manuscrit ne concernent qu'un type précis d'allergie, à savoir la dermatite de contact allergique. Cette affection est une réaction d'hypersensibilité de type IV, correspondant à un mécanisme d'immunotoxicité mettant en jeu la réaction du système immunitaire avec une substance exogène, l'haptène ou allergène. Il existe une grande variété d'allergènes cutanés, présents de manière ubiquitaire dans notre environnement et pouvant entrer de manière directe ou indirecte avec la peau. Mentions peuvent être faites de certaines substances actives pharmaceutiques utilisées dans des préparations à usage topique telles que la benzocaïne ou encore le clioquinol, des composés présents dans les bijoux tel que le sulfate de nickel, ou encore des substances incorporées aux produits cosmétiques pour leurs propriétés parfumantes telles que le

Présentation des travaux

géraniol, ou antibactériennes telles que la méthylisothiazolinone. Face à cette grande variété de substances, il nous est impossible d'évaluer le risque potentiel pour chacune de ces molécules, aussi un axe majeur de recherches a dû être défini.

Le Comité Scientifique Européen de Sécurité pour le Consommateur (en anglais « Scientific Committee on Consumer Safety », SCCS), comité notamment dédié à la sécurité des produits cosmétiques à récemment émis une opinion spécifiquement dédiée aux allergies cutanées provoquées par les substances parfumantes présents dans ces produits (SCCS, 2012). Entre autres conclusions, ont été relevés la prévalence relativement importante de l'allergie de contact aux seules substances parfumantes au sein de la population européenne (1 à 3% de la population générale), les conséquences négatives de cette affection sur la qualité de vie de l'individu touché et son impact économique potentiellement élevé pour les systèmes de santé des différents pays européens (SCCS, 2012). Dans ce contexte, l'étude de l'exposition cutanée des consommateurs à ces substances relève d'une importance capitale sur plan économique et en termes de santé publique. Une large gamme de produits contenant potentiellement des substances parfumantes et pouvant entrer en contact avec la peau sont disponibles sur le marché. Les produits cosmétiques par exemple, contiennent pour leur grande majorité ce type d'ingrédients, ajoutés dans les compositions pour les propriétés olfactives (Buckley, 2007 ; Schnuch *et al.*, 2009 ; Wijnhoven *et al.*, 2008). Les huiles essentielles, qui peuvent être utilisées par voie cutanée, en contiennent également en quantités parfois considérables, celles-ci étant naturellement produites par les plantes dont elles sont extraites et concentrées (De Groot and Schmidt, 2016b). D'autres produits comme les produits d'entretien, certains médicaments à usage topique, ou encore des produits biocides ou dispositifs médicaux destinés à la désinfection de la peau peuvent également être parfumés (Heydorn *et al.*, 2003 ; SCCS, 2012 ; Schubert *et al.*, 2017).

Pour ces derniers, il est difficile d'évaluer avec précision l'exposition cutanée résultant de leur utilisation. Ceux-ci ne font en effet pas partie d'une classe d'articles qu'on peut qualifier de produits dont l'usage est destiné au bien-être. Les médicaments à usage topique par exemple sont soumis à prescription médicale, l'exposition de l'individu n'est donc pas la conséquence du choix du consommateur mais celui du prescripteur dans un but thérapeutique. Les produits biocides et dispositifs médicaux désinfectants sont quant à eux appliqués sur la peau dans un cadre bien précis et de manière intermittente ; désinfection des mains par exemple pour les praticiens hospitaliers. Les produits d'entretien enfin, ne sont pas destinés à entrer directement en contact avec la peau. Ces derniers peuvent compromettre la structure de la barrière cutanée par leur action détergente ou corrosive et devraient être utilisés en portant des équipements de protection individuels tels que des gants afin d'éviter tout effet secondaire indésirable (Ramirez-Martinez *et al.*, 2014). Par conséquent

Présentation des travaux

l'exposition cutanée à ce type de produits peut être considérée comme un contact accidentel, voire un mésusage dans certains cas, et non pas comme un contact volontaire. Dans les travaux qui suivent, l'axe choisi pour définir l'exposition aux allergènes du parfum a donc été celui des produits appliqués de manière volontaire par le consommateur, à savoir les huiles essentielles et les produits cosmétiques.

D'un point de vue réglementaire, ces deux types de produits ne répondent pas aux mêmes obligations. Les cosmétiques sont soumis aux exigences du règlement cosmétique européen (CE) N° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009, définissant une obligation à garantir la sécurité d'emploi de son produit et des ingrédients qu'ils contiennent (UE, 2009). Le produit fini, entre autres, ne devrait pas entraîner d'allergie cutanée. A cet effet, certains allergènes présents dans le parfum doivent répondre à des normes spécifiques. L'étiquetage par exemple de ces substances sur l'emballage au-dessus d'un certain seuil de concentration est destiné à signaler sa présence dans le produit aux personnes déjà sensibilisées, dans un but d'évitement. D'autres obligations de limitation ou d'interdiction sont également préconisées par le règlement afin d'empêcher les individus sains de développer une allergie. L'allergie obéit en effet à un phénomène de seuil ; en d'autres termes un seuil minimal d'exposition à un allergène est nécessaire pour entraîner une hypersensibilité. Ce seuil correspond à une dose d'exposition dans le temps par unité de surface corporelle, en $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{j}$. La probabilité de mise en place de la sensibilisation est donc fonction de la quantité appliquée sur la peau et de la fréquence d'exposition à l'allergène. Ainsi, limiter la concentration de ces allergènes dans les cosmétiques devrait, en théorie, protéger de manière efficace ces individus sains. Ces limitations ont été fixées, pour la plupart, par l'Association Internationale des Parfums (en anglais « International Fragrance Association », IFRA) et l'institut de recherche sur les substances parfumantes (en anglais « Research Institute for Fragrance Materials », RIFM). Ces limites, ou standard IFRA sont annexées au sein d'un code de pratique destiné aux parfumeurs et aux industriels. La méthode utilisée pour fixer ces standards, nommée « Quantitative Risk Assessment » (QRA), ou évaluation quantitative des risques, est basée sur une connaissance précise du potentiel sensibilisant des substances parfumantes (propre à chaque allergène), des données anthropométriques humaines (taille et poids corporel), ainsi que des données de consommation des produits cosmétiques (fréquence d'utilisation et quantités consommées) (Api *et al.*, 2006 ; 2008a ; 2008b).

Le cadre réglementaire qui concerne les huiles essentielles est beaucoup moins clair et précis. Il n'existe pas de réglementation spécifique pour ce type de produits, contrairement aux cosmétiques, mais différentes réglementations applicables en fonction de l'usage préconisé par le fabricant. En France, la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la

Présentation des travaux

Répression des Fraudes (DGCCRF) oblige en effet depuis peu le fabricant, eu égard à l'Article L. 111-1 du Code de la consommation, à préciser sur l'emballage le mode d'emploi du produit dans le but de « placer » ces produits dans un cadre réglementaire plus précis et protéger le consommateur face à un mésusage (DGCCRF, 2016). Ces huiles peuvent en effet être consommées par inhalation, ingestion ou par application cutanée. En cas d'utilisation par voie orale, l'huile essentielle pourra suivre par exemple le règlement (CE) N°1334/2008 relatif aux arômes alimentaires (UE, 2008b). En cas d'utilisation cutanée, les huiles essentielles devraient être considérées comme des produits cosmétiques et répondre au règlement (CE) N° 1223/2009 (UE, 2009). Concernant l'application cutanée, force est de constater que ce mode d'utilisation entraîne inéluctablement une exposition aux allergènes chez le consommateur. En effet, ces huiles contiennent pour leur grande majorité le même type de substances allergisantes que celles utilisées dans les produits cosmétiques en tant que substances parfumantes (De Groot and Schmidt, 2016b). *A contrario* des cosmétiques, il n'existe pas de méthode équivalente d'analyse du risque de sensibilisation cutanée pour les allergènes des huiles essentielles, tel le QRA. Des standards équivalents à ceux fixés pour les cosmétiques sont par conséquent inexistantes. Un problème supplémentaire est la méconnaissance de la consommation de ces produits qui n'a jamais été étudiée de manière précise en France, ni dans le reste du monde par ailleurs. L'exposition aux substances parfumantes allergisantes de ces huiles est par conséquent inconnue. L'absence de standards et de données d'exposition représente donc une lacune en termes de sécurité pour le consommateur. De plus, la méthode du QRA utilisée par l'IFRA est actuellement remise en cause, non pas sur le principe mais sur son application, cette technique ne permettant pas de prendre en compte la réalité de l'exposition du consommateur, en particulier l'exposition cumulée à une même substance parfumante provenant de différents produits (Kimber *et al.*, 2017). La cooccurrence de mêmes allergènes au sein des cosmétiques et des huiles essentielles est un parfait exemple de cette remise en question. Cette exposition cumulée représente donc un challenge pour l'évaluation du risque, aussi les travaux qui suivent ont pour but de répondre à plusieurs questions.

Tout d'abord, quelle est l'exposition aux substances parfumantes allergisantes présentes dans les huiles essentielles au sein de la population française ?

Deuxièmement, quelle est l'exposition de cette même population à ces mêmes substances résultant de la consommation de produits cosmétiques ?

Enfin, comment caractériser l'exposition cumulée aux substances parfumantes allergisantes chez les consommateurs utilisant de manière simultanée des huiles essentielles par voie cutanée et des produits cosmétiques au quotidien ?

Présentation des travaux

Afin de répondre à ces questions, le manuscrit qui suit est structuré de la manière suivante :

Le **Chapitre 1** présente la dermatite de contact allergique, la méthode QRA utilisée dans l'analyse du risque de sensibilisation cutanée ainsi que des données sur les substances parfumantes sensibilisantes d'enjeu en termes de sécurité du consommateur et qui font l'objet de ces recherches.

Le **Chapitre 2** présente la consommation d'huiles essentielles par voie cutanée au sein de la population française. La composition qualitative et quantitative des huiles essentielles les plus utilisées est également présentée, avec une méthode d'évaluation probabiliste de l'exposition aux allergènes de contact présents dans celles-ci.

Le **Chapitre 3** présente l'exposition cutanée de la population française aux produits cosmétiques.

Le **Chapitre 4** présente une méthode d'évaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes sur un panel de volontaires utilisant des huiles essentielles par voie cutanée et des produits cosmétiques et à la comparaison de contribution de ces deux produits.

Le **Chapitre 5** enfin, sera une discussion générale autour des travaux effectués.

Chapitre I : analyse du risque de la dermatite de contact allergique

Chapitre 1 : la dermatite de contact allergique

Chapitre I : analyse du risque de la dermatite de contact allergique

Introduction

La dermatite de contact allergique (ou eczéma de contact allergique) est une réaction de l'organisme envers une substance qui pénètre l'épiderme, correspondant à une perte de tolérance et à une réaction exacerbée envers cette dernière. Cette perte de tolérance, qui peut mettre de quelques jours à plusieurs années à se mettre en place, est caractérisée par deux phases définies comme afférente et efférente. La phase afférente peut simplement être définie comme la mise en place de la sensibilisation après un ou plusieurs contacts avec l'allergène. La phase efférente correspond quant à elle au déclenchement des symptômes de l'allergie à proprement parler, après la phase afférente et un contact ultérieur avec la substance. Ces deux phases sont caractérisées par un seuil de déclenchement différent dans les deux cas, plus ou moins faible selon le potentiel de la molécule concernée.

Un grand nombre de molécules sont susceptibles de déclencher cette pathologie. Une des causes largement reconnue de dermatite de contact allergique sont les substances parfumantes. Un grand nombre d'entre elles possèdent en effet un potentiel sensibilisant plus ou moins important en cas de contact avec la peau. Celles-ci peuvent être d'origine naturelle telle que le géraniol ou le farnesol, ou synthétique comme le butylphenyl methylpropional (BPMP) ou l'hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC). Certaines de ces substances sont présentes dans un large panel de produits divers et variés tels que les cosmétiques où elles sont utilisées pour leurs propriétés olfactives, mais aussi dans les huiles essentielles où elles sont naturellement présentes. Récemment, certaines de ces molécules ont été incriminées en tant que substances préoccupantes par les experts du SCCS, responsables d'un grand nombre de dermatite de contact allergique chez les consommateurs européens (SCCS, 2012). Pour contrer ces effets délétères, les substances parfumantes les plus allergisantes sont soumises à des limitations dans les produits cosmétiques selon le règlement (CE) N° 1223/2009, ou sujettes à une autolimitation de la part des parfumeurs et producteurs de produits cosmétiques dans le but de limiter leur impact nocif chez le consommateur (UE, 2009). Ces seuils d'autolimitation, destinés à limiter le risque chez le consommateur, sont calculés sur la base des connaissances actuelles en toxicologie, les données anthropométriques humaines mais aussi l'exposition du consommateur. Ces trois paramètres sont les piliers majeurs sur lesquels repose l'analyse du risque de sensibilisation cutanée.

Le premier chapitre de ce manuscrit comporte trois parties. La première décrit la dermatite de contact allergique. La deuxième partie présente la méthode QRA d'analyse du risque de sensibilisation cutanée. La troisième partie, enfin, décrit les substances parfumantes sensibilisantes d'enjeu en termes de sécurité du consommateur qui feront l'objet de ces recherches.

Partie A : la dermatite de contact allergique

Partie A : la dermatite de contact allergique

Partie A : la dermatite de contact allergique

1. Physiopathologie de la dermatite de contact allergique.

La dermatite de contact allergique (DAC) ou eczéma de contact allergique est une allergie de type IV selon la classification de Gell et Coombs, qualifiée de réaction retardée à médiation cellulaire (Gell and Coombs, 1963). C'est un phénomène d'immunotoxicité bi-phasique mettant en jeu différents acteurs de l'immunité.

a. Phase afférente

La phase afférente, également appelée phase de sensibilisation est la première phase de la DAC. C'est une phase qui peut mettre de quelques jours à plusieurs années à se mettre en place. L'allergène en cause, défini comme l'haptène, pénètre l'organisme via l'épiderme et déclenche le relargage de molécules pro-inflammatoires (cytokines et chémokines). Il existe également des substances nécessitant une étape intermédiaire de transformation non enzymatique, ou de métabolisation par les enzymes de la peau, définis en tant que pré-haptènes et pro-haptènes, respectivement. Il est important avant toute chose, de préciser qu'un haptène seul ne peut exercer un pouvoir immunogène. Pour se faire, celui-ci doit se fixer à un porteur endogène, le plus souvent de nature protéique. L'association au porteur confère à l'haptène son pouvoir antigénique et sa capacité à déclencher la réaction immunitaire. Le relargage de molécules pro-inflammatoires induit justement cette fixation, définie comme l'hapténation, mais agit également comme un signal de danger pour le système immunitaire, entraînant la migration des cellules de Langerhans immatures vers le complexe haptène-protéine. Ce dernier va ensuite se fixer au complexe majeur d'histocompatibilité présent sur les cellules de Langerhans qui vont elles-mêmes migrer vers les ganglions lymphatiques périphériques via les vaisseaux lymphatiques afférents. Durant cette migration, les cellules de Langerhans se différencient en cellules matures présentatrices d'antigène. Le complexe haptène-protéine est présenté par les cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T naïfs au sein du ganglion lymphatique. Cela déclenche une maturation de ces cellules en lymphocytes T « mémoires », réactifs spécifiquement à un allergène, et une expansion clonale de ces dernières. Après expansion clonale, la population de lymphocytes T mémoires migre à son tour dans la circulation périphérique (Kimber *et al.*, 2011). A ce moment-là, on considère que l'allergie est acquise (**Figure 1**).

Partie A : la dermatite de contact allergique

b. Phase efférente

La phase efférente, nommée également phase de déclenchement est la deuxième phase de la DAC. Une fois la sensibilisation acquise, l'allergène responsable va à nouveau pénétrer l'organisme via l'épiderme lors d'une exposition ultérieure. Comme lors de la phase de sensibilisation, cette pénétration va entraîner la formation de molécules pro-inflammatoires, l'hapténation et la fixation aux cellules de Langerhans. A la différence de la première phase, les lymphocytes T mémoires réactifs à cet allergène et circulant dans le sang vont recevoir un message d'alerte, s'infiltrer et s'accumuler au niveau de l'épiderme au point de pénétration de cet allergène (au même endroit ou à un lieu différent de la sensibilisation). Ces derniers reconnaissent spécifiquement le complexe haptène-protéine-cellule de Langerhans, ce qui déclenche leur activation. Ils vont à leur tour libérer des cytokines, chémokines et autres médiateurs pro-inflammatoires entraînant une cascade de réaction et le recrutement d'autres lymphocytes T. Ces mêmes cellules exercent alors leur rôle de défense de l'organisme, en déclenchant en particulier l'apoptose des kératinocytes présent au niveau du site d'exposition à l'allergène. Ce phénomène sera responsable de l'inflammation cutanée et des symptômes caractéristiques de la DAC (Kimber *et al.*, 2011) (**Figure 1**)

Partie A : la dermatite de contact allergique

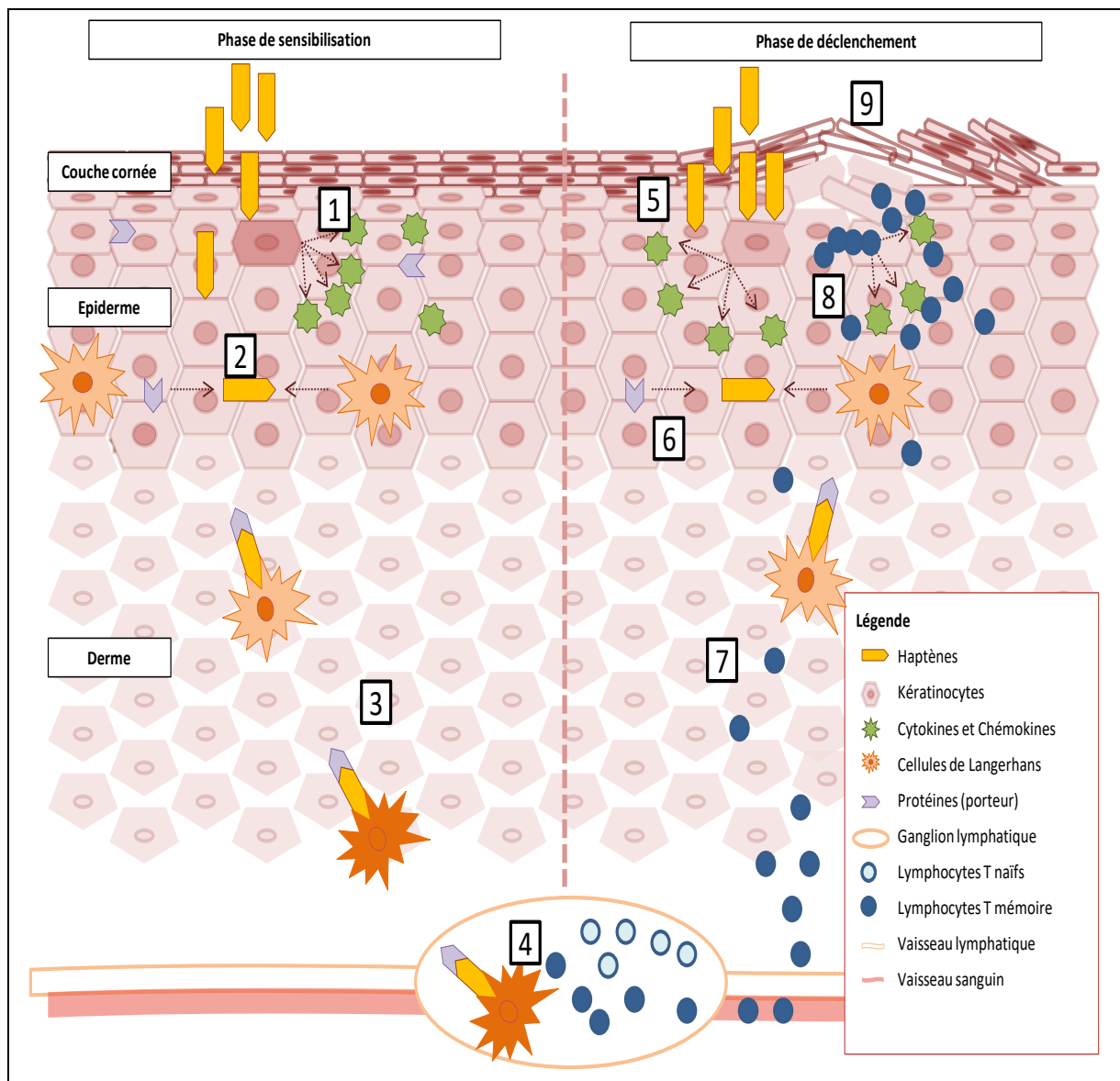


Figure 1 : représentation schématique de la mise en place de la dermatite de contact allergique, phase de sensibilisation (à gauche de la ligne pointillée) et phase de déclenchement (à droite de la ligne pointillée). **Phase de sensibilisation :** 1 - Pénétration de l'haptène et production de molécules pro-inflammatoires par les kératinocytes. 2 – Hapténation. 3 – Migration du complexe et maturation de la cellule de Langerhans en cellule présentatrice d'antigène. 4 – Présentation du complexe aux lymphocytes T naïfs dans le ganglion lymphatique périphérique, activation en lymphocytes T mémoires et expansion clonale. **Phase de déclenchement :** 5 – Seconde pénétration de l'haptène et production de molécules pro-inflammatoires par les kératinocytes. 6 – Hapténation. 7 – Migration des lymphocytes T mémoires spécifiques à l'allergène vers l'épiderme. 8 – Infiltration des lymphocytes, relargage de molécules pro-inflammatoires et destruction des kératinocytes. 9 – Apparition des lésions cutanées.

Partie A : la dermatite de contact allergique

c. Importance de la dose par unité de surface dans la dermatite de contact allergique

La sensibilisation et le déclenchement de la DAC obéissent tous deux à un phénomène de seuil. En d'autres termes, une corrélation existe entre la mise en place de la réponse immunitaire et la quantité d'allergènes appliqués sur la peau. La quantité d'allergène appliquée sur la peau, et celle qui traverse l'épiderme, doit donc atteindre une valeur minimale pour sensibiliser et déclencher la migration des cellules de Langerhans vers les lymphocytes T. Cette quantité diffère suivant le potentiel allergisant de la molécule concernée. Le déclenchement de la DAC nécessite également une stimulation supraliminaire pour avoir lieu. Ce seuil de déclenchement est systématiquement inférieur au seuil de sensibilisation pour un allergène donné, l'organisme étant en quelque sorte « prévenu » et prêt à répondre de manière plus forte à la pénétration de l'allergène dans l'épiderme. Cette corrélation a été démontrée aussi bien chez l'animal que chez l'homme (Api *et al.*, 2008a ; Friedmann, 2007 ; Kimber *et al.*, 2011). La dose d'allergène appliquée par unité de surface corporelle est donc un paramètre majeur à prendre en compte et relève d'une importance capitale dans l'analyse du risque de sensibilisation. Ce point sera développé dans la deuxième partie de ce chapitre lors de la présentation du modèle QRA.

2. Diagnostic de la dermatite de contact allergique

a. Aspect clinique

Le diagnostic positif de la DAC repose sur la combinaison d'examen cliniques, de l'anamnèse et de tests épicutanés (Crépy, 2013). Typiquement, l'apparition d'un eczéma évoluant en quatre phases successives est évocatrice d'une DAC aiguë :

- Phase érythémateuse, avec apparition de plaques érythémateuses (**Figure 2a**).
- Phase vésiculeuse, avec apparition de vésicules, voire de bulles. Cette apparition peut être accompagnée d'un prurit important (**Figure 2b**).
- Phase suintante, par rupture des lésions, le plus souvent après grattage (**Figure 2c**).
- Phase de desquamation, avec disparition progressive des lésions et guérison (**Figure 2d**).

Selon la localisation des lésions, la DAC aiguë pourra également revêtir d'autres aspects (Albes *et al.*, 2002). Au niveau du visage (paupière principalement) et des organes génitaux, l'eczéma se présente sous un aspect œdémateux (**Figure 2e**). Sous forme chronique, l'eczéma se manifeste par l'apparition de vésicules dures au niveau des pieds et des mains (**Figure 2f**). Sur la paume des mains et la plante des pieds, cette DAC peut s'accompagner d'une hyperkératose et de fissures (**Figure 2g**). Un épaissement de la peau (lichénification) accompagné d'une hyperpigmentation évoque également une forme chronique de la DAC résultant d'une exposition fréquente et continue avec l'allergène en cause (**Figure 2h**).

Partie A : la dermatite de contact allergique

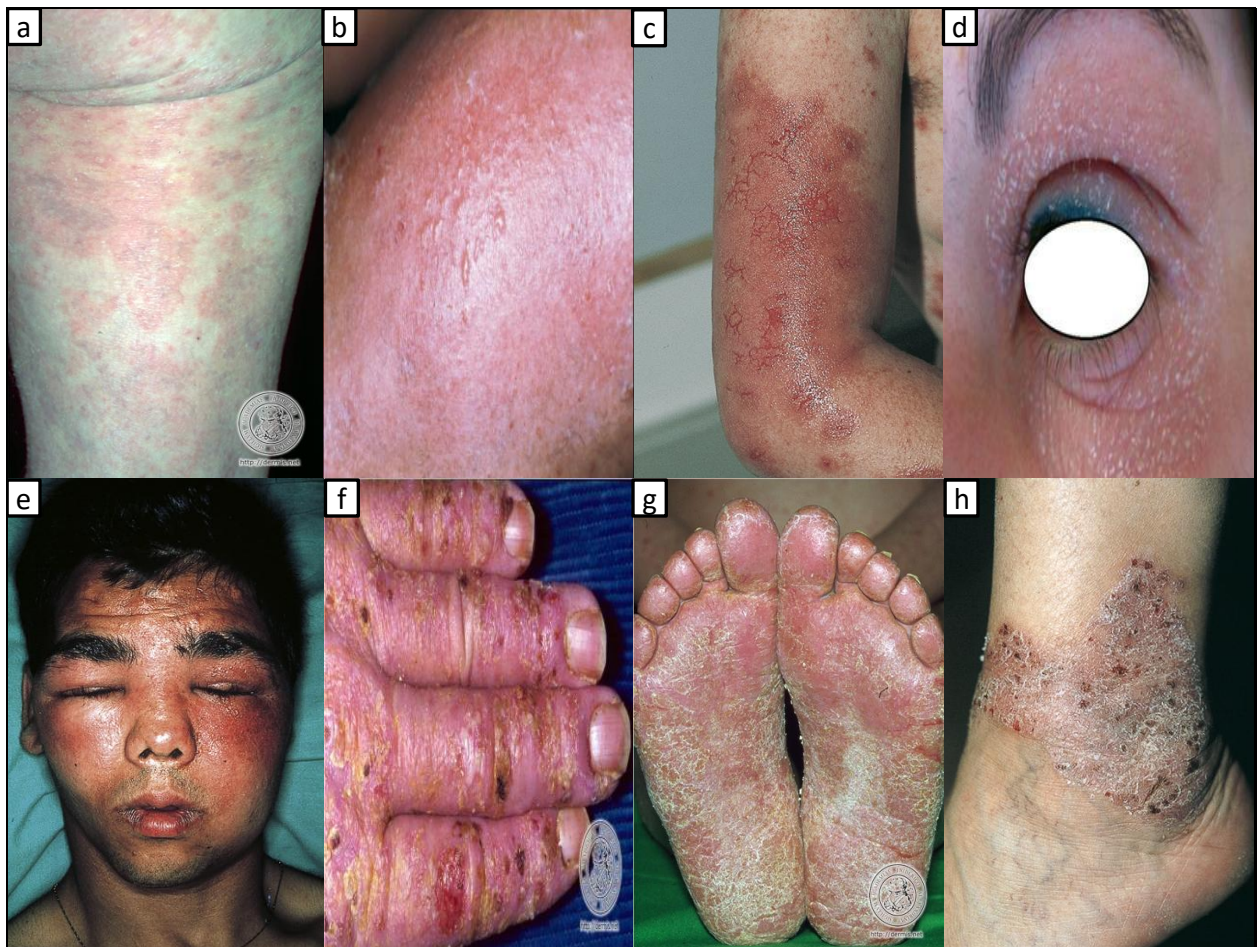


Figure 2 : aspects cliniques de la dermatite de contact allergique et lésions cutanées associées. a – Plaques érythémateuse sur la face antérieure de la cuisse (phase érythémateuse) (Dermis, 2017). b – Vésicules au niveau de l’avant-bras (phase vésiculeuse) (CEDEF, 2015). c – Rupture des vésicules au niveau du bras (phase suintante) (CEDEF, 2015). d – Apparition de squames au niveau de la paupière (phase de desquamation) (Amsler and Aractingi, 2013). e – Eczéma avec œdème au niveau du visage (CEDEF, 2015). f – Vésicules dures au niveau de la partie supérieure de la main (Dermis, 2017). g – Dermatite de contact chronique avec hyperkératose et fissures (CEDEF, 2015). h – Lichénification au niveau de la cheville (Dermis, 2017).

b. Interrogatoire

Un interrogatoire précis du patient permet l’orientation ou non vers une DAC et un éventuel test épicutané à réaliser en cas de doute. Il est important de déterminer la zone initiale d’apparition des lésions cutanées telles que les mains ou le visage qui sont souvent le siège d’apparition de la DAC, et une éventuelle diffusion de ces lésions à distance (Albes *et al.*, 2002 ; CEDEF, 2011 ; SCCS, 2012). Les circonstances de déclenchement des symptômes sont importantes à prendre en compte pour déterminer une éventuelle exposition à un allergène. Une apparition sur le lieu de travail par exemple lors d’utilisation de produits spécifiques orientera vers une DAC d’origine professionnelle et

Partie A : la dermatite de contact allergique

des allergènes particuliers selon le cadre. La chronologie ainsi que l'évolution des lésions au cours du temps est à rechercher. Enfin, des investigations doivent être faites sur les produits topiques utilisés pouvant contenir des allergènes (cosmétiques, médicaments, biocides désinfectants, huiles essentielles) (CEDEF, 2011).

c. Tests cliniques

Des tests cliniques sont parfois nécessaires en cas de suspicion de DAC pour confirmer ou infirmer le diagnostic et écarter une autre pathologie (CEDEF, 2011). Par ailleurs, l'identification précise de(s) l'allergène(s) en cause permet au patient de l'(les) éviter afin de limiter au maximum le développement des lésions consécutives à la DAC. Le patch test est l'outil de référence de détection de la DAC. Le principe de ce test est d'exposer la peau à une ou plusieurs molécules suspectées d'être à l'origine de la pathologie après interrogatoire de l'individu touché. Le développement d'une réaction inflammatoire après l'exposition, à savoir une phase de déclenchement, est considéré comme une preuve de l'hypersensibilité.

Au cours de ce test, les substances à tester sont diluées dans un solvant à une concentration adaptée, à savoir suffisamment importante pour déclencher une réaction mais suffisamment diluée pour éviter une réaction d'irritation. Les substances à tester sont déposées dans des chambres fixées sur des plaques (généralement en aluminium ou en plastique). Ces dernières sont appliquées sur la peau du patient, de préférence au niveau du dos, principalement pour obtenir une grande surface d'application et simplifier la lecture des résultats par le praticien (**Figures 3a et 3b**). Les patches sont appliqués pendant une durée de 48 heures, puis retirés afin de permettre la lecture des résultats. La lecture est effectuée 30 minutes après le retrait des patches. Généralement, des lectures supplémentaires sont effectuées après un temps de latence nécessaire au développement des lésions, pouvant aller de 2 à 7 jours.

Partie A : la dermatite de contact allergique

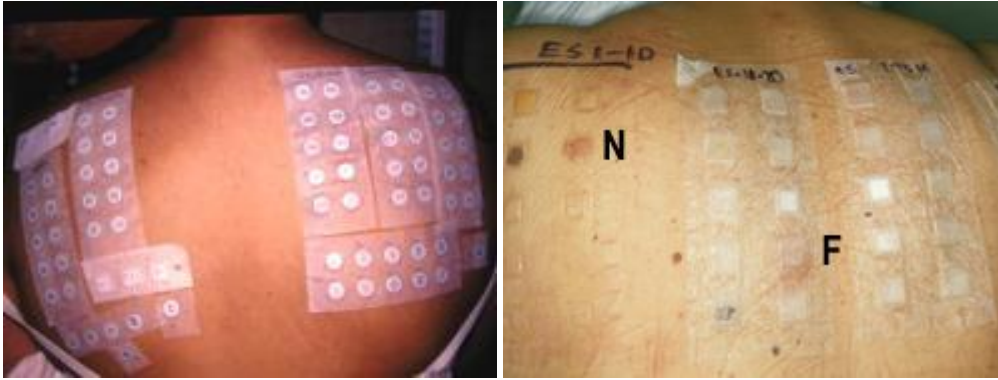


Figure 3a (à gauche) : application des chambres contenant les allergènes à tester sur le dos du patient lors du patch test (CEDEF, 2011)

Figure 3b (à droite) : retrait des chambres après 48 heures d'application et révélation des résultats du patch test (Spiewak, 2008). N : réaction positive au nickel. F : réaction positive au formaldéhyde.

La lecture des résultats permet de classer l'intensité des réactions selon un score précis, allant de la réaction négative à la réaction très forte. Les réactions sont classées selon les critères suivants :

Réaction négative – pas de changement au niveau de l'épiderme.

Réaction douteuse (?+) – petites macules érythémateuses, non palpables.

Réaction positive (+) – érythème, infiltration modérée, papules éparses.

Réaction positive forte (++) – infiltration forte, papules nombreuses, vésicules.

Réaction positive très forte (+++) – vésicules confluentes, bulles, parfois ulcération.

Réaction d'irritation (IR) – inflammation limitée à la zone exposée, pas d'infiltration ni de papules ou vésicules, petites pétéchies.

L'aspect des différentes réactions est présenté dans la figure qui suit (**Figure 4**).

Partie A : la dermatite de contact allergique

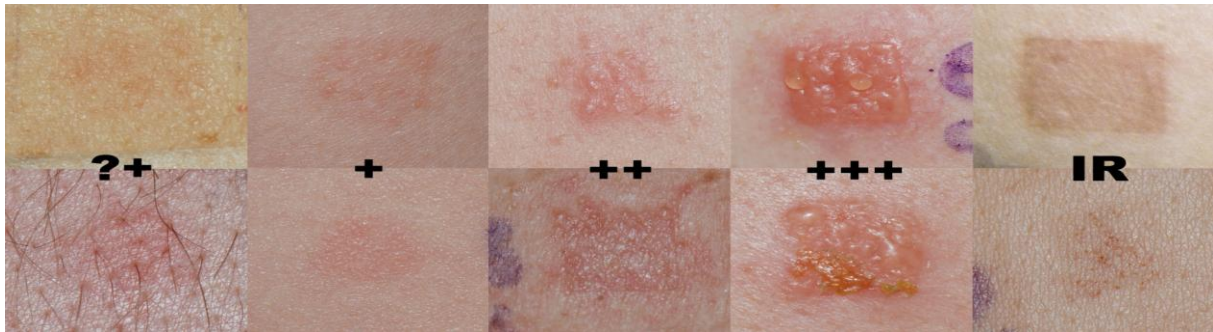


Figure 4 : Notation des résultats de patch test selon l'intensité des réactions, avec de gauche à droite, réaction douteuse (?+), réaction positive (+), réaction positive forte (++) , réaction positive très forte (+++) et réaction d'irritation (IR) (Spiewak, 2008).

Le bilan du patch test comporte généralement une batterie d'allergènes qui sont les substances les plus reconnues par les professionnels en tant qu'allergènes de contact. Il est parfois nécessaire de tester également les produits utilisés par le patient, tels que les cosmétiques (CEDEF, 2011). La batterie standard européenne comporte actuellement 30 substances ou mélange de substances pouvant être testées (Johansen *et al.*, 2015). Dans cette batterie, deux mélanges de substances, les « Fragrance mix » permettent de tester spécifiquement l'allergie à certaines substances parfumantes allergisantes. Le Fragrance mix I (FMI) est un mélange de 8 substances dosées à 1% dans de la vaseline que sont le cinnamyl alcohol, le cinnamal, l'hydroxycitronellal, l'amyli cinnamal, le geraniol, l'eugénol, l'isoeugénol et un extrait d'*Evernia prunastri*. Le Fragrance mix II (FMII) comporte 6 autres substances que sont l'hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (2.5%), le citral (1%), le farnesol (2.5%), le coumarin (2.5%), le citronellol (0.5%) et l'hexyl cinnamal (5.0%). Il est à noter que depuis peu, l'hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde peut être testé seul à une concentration de 5% dans de la vaseline (Johansen *et al.*, 2015).

3. Prévalence de la sensibilisation aux substances parfumantes

Il existe un grand nombre d'études menées dans différents pays qui ont eu pour but d'estimer la prévalence de l'allergie aux substances parfumantes (SCCS, 2012). Il est cependant extrêmement difficile de connaître la prévalence de l'allergie de contact aux substances parfumantes au sein de la population générale, et plus encore à chaque substance parfumante. Un certain nombre de paramètres limitant une estimation précise de la situation sont à l'origine de cette situation. Premièrement, il est impossible de connaître la prévalence d'allergie à toutes les substances parfumantes sensibilisantes avec la batterie standard existante. Le diagnostic repose en effet sur une réaction positive aux FMI ou FMII, or ces mélanges ne contiennent pas toutes les molécules parfumantes reconnues pour leur effet sensibilisant tel que le limonène ou encore le linalool (Vejanurug *et al.*, 2016). Les Fragrance mix étant des mélanges de plusieurs substances par

Partie A : la dermatite de contact allergique

ailleurs, une réaction positive lors du patch test ne permettra pas de déterminer le ou les allergène(s) en cause dans la DAC avec exactitude sans analyses complémentaires. Un deuxième paramètre important est que la grande majorité des chiffres donnés dans les publications d'épidémiologie sont calculés à partir de patch test effectués sur des panels de patients et non pas sur un panel utilisant la méthode des quotas permettant d'obtenir un échantillon représentatif de la population générale. Ce manque de représentativité constitue systématiquement un biais statistique étant donné que les patients testés consultent la plupart du temps les dermato-allergologues après sélection et orientation de leur médecin (SCCS, 2012). A l'inverse, un patient sain ne consultera pas pour un patch test et ne sera pas intégré aux données. D'autres facteurs tels que l'âge, les modes de consommation des produits parfumés, les données anthropométriques qui divergent selon la population étudiée mais aussi le traitement statistique des données peuvent également être à l'origine de fortes variations entre les différentes études. Dans l'idéal, les études d'épidémiologie devraient être dérivées d'un échantillon représentatif de la population générale et suffisamment grand, et non pas sur des individus sélectionnés au préalable. Ces études demeurent cependant très rares, voire quasi-inexistantes dans la littérature scientifique. La raison principale de ce manque est le coût et les ressources importantes que nécessiterait une telle étude, en particulier tester un échantillon d'une même population pendant plusieurs années (SCCS, 2012).

Quelques études ont cependant été menées afin d'étudier la prévalence de l'allergie aux substances parfumantes au sein de populations autres que celles de patients. En Europe, 9 études de ce type menées entre 1980 et 2008, dont 4 au Danemark, ont été répertoriées par le SCCS, plus particulièrement dans le but de tester la sensibilité au FMI (SCCS, 2012). Sur la base de ces informations, le SCCS estimerait qu'entre 1 et 3% de la population générale européenne serait affectée par une allergie de contact aux substances parfumantes. Concernant la France uniquement, il n'existe pas de données de prévalence existantes à notre connaissance. Ces chiffres ne sont donnés qu'à titre d'information et n'ont en réalité que peu de sens. Ils ne permettent en effet qu'une estimation partielle et imprécise de la situation globale étant donné les incertitudes décrites précédemment. Par ailleurs, elles ne sont que le reflet d'une situation à un instant donné. Cette prévalence sera amenée à évoluer au cours du temps en fonction de l'exposition des individus aux allergènes et de l'apparition éventuelle de nouvelles substances parfumantes potentiellement sensibilisantes.

Partie A : la dermatite de contact allergique

4. Evolution de la pathologie et traitement

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement permettant une guérison totale et définitive de la DAC, ni de possibilité de désensibilisation à la (les) substance(s) en cause. Le seul traitement symptomatique repose sur l'application de corticostéroïdes locaux jusqu'à guérison des lésions. La seule manière pour le patient de se prémunir des lésions cutanées de la DAC est l'éviction totale de l'allergène dans son environnement proche. L'évolution de la DAC dépendra donc principalement du comportement du patient face à cette éviction (notamment sur sa connaissance des sources d'exposition à l'haptène), ainsi que de l'occurrence de la substance dans son environnement, certaines substances parfumantes sensibilisantes étant ubiquitaires. En l'absence d'éviction, la DAC pourra revêtir une forme chronique. Plusieurs complications de la maladie sont également possibles, comme une surinfection des lésions, accompagnée parfois de fièvre et d'adénopathies. Le cas échéant, le traitement par corticostéroïdes pourra être associé à une antibiothérapie locale ou générale. Une autre complication possible de la DAC est l'érythrodermie, caractérisée par une généralisation des lésions sur le corps sous forme d'érythème prurigineux squameux ou vésiculeux (Albes *et al.*, 2002).

5. Conséquences de la dermatite de contact allergique

a. Conséquences sur la santé et la qualité de vie

La DAC peut significativement impacter la qualité de vie de l'individu touché, plusieurs études ont en effet démontré l'impact négatif de la pathologie sur le bien-être des patients, l'image qu'ils avaient d'eux-mêmes ou encore sur leurs activités sociales. Ce constat est particulièrement vrai pour les DAC affectant des zones visibles du corps tels que le visage ou les mains (Agner *et al.*, 2009 ; Hald *et al.*, 2009 ; Lysdal and Johansen, 2009). Par exemple, une étude danoise menée en 2009 sur un panel de patients allergiques aux substances parfumantes a démontré que 45,3% des sondés considéraient que la DAC impactait leur vie quotidienne de façon importante (Lysdal and Johansen, 2009). Ce constat est d'autant plus vrai si la molécule en cause dans l'allergie est couramment retrouvée dans l'environnement du patient. La DAC peut également, dans de rares cas, être à l'origine de perturbations au sein du couple ou de la famille. La molécule à l'origine de la DAC peut en effet être parfois présente sur le conjoint (dans son parfum par exemple) et agir sur le malade après un contact physique prolongé avec celui-ci. Ce phénomène qualifié d'allergie par procuration, a été décrit plusieurs fois dans la littérature, forçant l'éviction de l'allergène non plus seulement pour la personne allergique mais également pour l'individu à l'origine de la procuration (Held *et al.*, 1988 ; Jensen *et al.*, 2012 ; Mathias *et al.*, 1978 ; Swinyer, 1980).

Partie A : la dermatite de contact allergique

b. Impacts professionnels et économiques

L'allergie de contact aux substances parfumantes est la cause de perturbations multiples d'un point de vue professionnel et économique (Agner *et al.*, 2009). Cette pathologie peut en effet être à l'origine de congés maladies, voire d'un reclassement professionnel chez les personnes allergiques travaillant au contact de produits parfumés et qui développent quotidiennement les lésions cutanées sans éviction possible tels les coiffeurs ou les esthéticiens (SCCS, 2012). Une allergie à ce type de substances déclarée précocement chez les jeunes personnes pourra par ailleurs influencer sur le choix futur du cursus scolaire, limitant le choix de la profession à des secteurs empêchant tout contact potentiel à ces substances (SCCS, 2012). Peu d'études se sont penchées sur le coût et les impacts économiques réels de la DAC. On peut cependant affirmer sans trop s'avancer que la prise de congés maladie et les consultations médicales consécutives à une DAC entraînent un coût supplémentaire aux entreprises et aux services de protection sociale des différents pays européens. Une corrélation positive a par ailleurs été démontrée dans une étude danoise de 2009 entre les consultations médicales causées par la DAC et la sensibilisation au Fragrance mix I (Thyssen *et al.*, 2009). Aucun calcul d'estimation du coût global pour le système de protection sociale danois n'a cependant été effectué dans cette étude. Aux Pays-Bas, le coût global de la dermatite de contact (sans précision de l'allergène en cause) a été estimé à 221 millions d'euros en 1997, et à une projection de 5,232 milliards d'euros en Europe de l'ouest (Wijnhoven *et al.*, 2008). Il n'existe pas à notre connaissance d'estimation du coût de la DAC provoquées par les substances parfumantes à elles seules en France, les estimations effectuées aux Pays-Bas démontrent cependant que la DAC (toutes causes confondues) peut représenter une dépense considérable pour la population (Wijnhoven *et al.*, 2008).

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée –
méthode QRA

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

Introduction

L'analyse du risque de sensibilisation cutanée pour les substances parfumantes sensibilisantes repose de manière générale sur les mêmes fondements et principe que l'analyse du risque toxicologique « classique ». La différence majeure se situe au niveau de la gestion du risque, qui ne relève pas seulement de décisions réglementaires mais également d'autolimitations définies par l'IFRA et le RIFM. Ces autolimitations, ou « limites IFRA », sont calculées à partir de l'évaluation quantitative des risques (QRA) basée sur l'exposition du consommateur.

De manière évidente, le seul danger à identifier et caractériser dans le cadre du QRA est le potentiel allergisant de la substance parfumante. L'identification et la caractérisation de ce danger peuvent reposer sur des approches *in silico*, sur différents tests *in vivo* chez l'animal, des tests *in vitro* ou *in chemico* mais également par des tests cliniques chez l'homme. Une vigilance particulière de la part des dermato-allergologues sur les données de prévalence d'allergie de contact chez les patients est également indispensable. La plupart du temps, l'identification d'une substance en tant qu'allergène repose sur une approche « Weight of Evidence », ou « force probante de données ». Cette approche globale consiste en la prise en compte de toutes les données disponibles. Seuls les tests reconnus et validés sur le plan international par des lignes directrices de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) seront présentés dans la section qui suit. Cette remarque n'est pas valable pour les tests effectués sur l'homme, qui ne disposent pas de lignes directrices internationales.

1. Identification et caractérisation du danger

a. Méthodes *in silico*

Divers modèles informatiques ont été développés afin d'identifier de façon prédictive le potentiel allergisant de molécules entrant potentiellement en contact avec la peau. Ces méthodes sont actuellement en développement et ont pour but principal de remplacer peu à peu les études chez l'animal voire les études *in vitro* sur le long terme. Ces méthodes ne peuvent cependant pas, dans l'état actuel des choses, remplacer à elles seules les différents tests décrits dans ce chapitre. Elles peuvent simplement contribuer à l'identification de danger de manière précoce, en amont des expérimentations. La plupart de ces modèles ont été développés en utilisant une approche « QSAR » (Quantitative Structure Activity Relationship – En français Relation Quantitative Structure Activité), qui utilise la corrélation entre la structure chimique d'une substance avec son activité chimique, et donc son action au niveau de l'organisme. Pour ce faire, ces modèles étudient les similitudes entre les molécules reconnues pour leur action sensibilisante et celles à étudier. Différents logiciels de QSAR ont été développés tels que Derek Nexus, Toxtree, QSAR OCDE Toolbox, VEGA, CASE Ultra ou

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

encore CAESAR possédant une fiabilité plus ou moins importante selon le cas (liste non exhaustive). Selon l'OCDE, la validité des données générées à partir de ces modèles QSAR doit être établie afin que les résultats puissent être reconnus et utilisables d'un point de vue réglementaire (OCDE, 2007). Ainsi, prédire un potentiel sensibilisant ou une absence de potentiel d'une substance à partir de l'un de ces modèles doit suivre au moins 5 principes essentiels selon ce qui suit :

- Un effet clairement défini : le modèle informatique doit prévoir un effet toxique de la même façon qu'il serait mesuré par l'intermédiaire d'un autre test. Dans le cas d'une molécule sensibilisante par exemple, le modèle QSAR doit être capable de prédire si cette dernière est sensibilisante, non sensibilisante ou si le résultat est ambigu.
- Un algorithme défini : l'algorithme utilisé sur lequel repose la prédiction du modèle doit être transparent et permettre une reproductibilité satisfaisante des résultats. Cette transparence permet aux experts et intervenants extérieurs de valider ou non la prédiction du modèle. La reproductibilité est par ailleurs essentielle car elle permet à ce modèle d'être utilisé par d'autres.
- Un domaine d'applicabilité défini : il est important que la substance cible du modèle relève de son domaine d'applicabilité, dans le cas contraire, la fiabilité de la prévision ne peut être fiable. Plus simplement, vérifier si une substance relève du domaine d'applicabilité du modèle consistera à vérifier quel est le modèle le plus adapté à un type particulier de molécules (par la connaissance de descripteurs particuliers comme la masse moléculaire, le coefficient de partage octanol/eau, la présence de groupes fonctionnels spécifiques, etc...).
- Des mesures appropriées en ce qui concerne le degré d'ajustement, la robustesse et la prévisibilité : les statistiques relatives à la validation du modèle doivent être disponibles (coefficient de corrélation par exemple) pour évaluer le niveau de performance et la fiabilité des données obtenues. Ces données permettent d'estimer l'incertitude associée à ces prévisions.
- Une interprétation mécanistique (facultatif) : un lien de causalité entre les descripteurs utilisés et l'effet prévu par le modèle doit être établi. Dans le cas d'une modélisation montrant un potentiel sensibilisant par exemple, un lien pourra être établi entre cet effet et la présence d'un groupe fonctionnel spécifique présent sur la molécule d'essai (présence d'un groupe chimique reconnu pour impliquer l'expression de gènes marqueurs de stress oxydatif par exemple). La mise en place d'un tel lien permettra d'accroître la fiabilité de la prédiction. Ce dernier point est facultatif car il n'est pas toujours possible d'interpréter les résultats sur le plan mécanistique (OCDE, 2007).

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

b. Méthodes in chemico

Test DPRA (OCDE 442C)

Le test DPRA (Direct Peptide Reactivity Assay), ou essai de liaison directe sur la réactivité peptidique est une méthode *in chemico* permettant de caractériser l'événement initiateur de la mise en place de la DAC au niveau moléculaire, à savoir l'établissement d'une liaison entre la substance à tester et les centres nucléophiles des protéines de la peau (OCDE, 2015a). Cette méthode exploite en effet le fait que la plupart des allergènes ont des propriétés électrophiles qui leur confèrent la capacité de réagir avec les chaînes latérales nucléophiles des acides aminés des protéines de la peau pour former des liaisons covalentes. Plus le produit à tester formera des liaisons avec les acides aminés, plus son potentiel sensibilisateur sera grand, théoriquement. Cette méthode a donc pour but de quantifier la concentration résiduelle de peptides de synthèse (qui contiennent de la lysine ou de la cystéine), c'est-à-dire n'ayant pas formé de liaisons avec la substance d'essai, après une incubation de 24 heures. Le pourcentage d'épuisement des peptides est ensuite calculé après avoir mesuré la concentration peptidique résiduelle par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) utilisant une détection ultraviolette. En fonction du pourcentage moyen de déplétion de lysine et/ou de cystéine, la substance pourra être classée selon sa réactivité. Ainsi, la substance pourra être classée comme non sensibilisante (réactivité nulle ou minimale) ou sensibilisante (réactivité faible, modérée ou forte). Les pourcentages moyens de déplétion définissant ces 4 seuils de réactivité diffèrent selon le modèle utilisé (OCDE, 2015a).

c. Méthodes in vitro

Test de l'ARE-Nrf2 Luciferase (OCDE 442D)

Le test de l'ARE-Nrf2 Luciferase est une méthode *in vitro* permettant de caractériser le deuxième événement moléculaire qui a lieu lors de la sensibilisation cutanée. Ce phénomène a lieu au niveau des kératinocytes et implique l'expression de gènes spécifiquement liés à des voies de signalisation cellulaires telles que les voies qui dépendent de l'élément de réponse antioxydant/électrophile, surexprimée lors d'un stress oxydatif tel que l'action d'une molécule sensibilisante. Ces substances sont en effet impliquées dans l'expression de la voie Keap1-Nrf2-Antioxydant/ électrophile response element. La méthode décrite par l'OCDE 442D a justement été développée pour détecter et quantifier l'expression d'un gène de luciférase représentatif de cette voie de signalisation par des cellules traitées avec la substance d'essai (OCDE, 2015b). Cette méthode utilise une lignée de cellules transgéniques immortalisées, dérivées de kératinocytes humains

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

(souche HaCat). Dans ces cellules ont été incorporées le gène rapporteur de la luciférase sous le contrôle d'un élément de réponse antioxydant/électrophile d'un gène lui-même connu pour l'intensification de son expression lorsqu'il entre en contact avec une substance sensibilisante. Elle permet de mesurer de manière quantitative l'induction du gène de la luciférase par détection de luminescence, et donc de l'action sensibilisante de la substance à tester. Cette technique, bien que décrite sous la forme d'une ligne directrice OCDE, n'est actuellement réalisable que par l'intermédiaire d'une méthode brevetée sous le nom de KeratinoSens®. Dans cette méthode, la substance d'essai est dissoute dans le diméthyl sulfoxyde (DMSO) ou dans de l'eau stérile à la concentration finale souhaitée. Cette solution mère est elle-même diluée en série, dans le but d'obtenir 12 concentrations de référence de la substance d'essai. Ces concentrations sont ensuite diluées 100 fois pour obtenir les concentrations finales à tester. Ces concentrations doivent être dûment choisies, afin d'éviter une cytotoxicité trop importante. Un témoin négatif contenant du DMSO à 1% ainsi qu'un témoin positif, l'aldéhyde cinnamique sont préparés (5 concentrations de référence pour ce dernier). Après culture, les cellules transgéniques sont réparties dans des plaques microtitre 96 puits (10000 par puits), puis mises en culture avec le produit chimique à tester ou les substances témoins. Après 48 heures d'exposition, les cellules sont lavées et lysées, afin de permettre la lecture de la luminescence. Les valeurs maximales moyennes d'induction de l'activité de la luciférase (I_{\max}) pour chaque concentration du produit d'essai et des témoins sont calculées, ainsi que la valeur de $CE_{1.5}$ qui représente la concentration pour laquelle l'induction de l'activité de la luciférase a été augmentée de 50%. Les concentrations correspondant à une réduction de 50% et 30 % de la viabilité cellulaire sont également recherchées (CI_{50} et CI_{30} , respectivement).

On considérera une substance comme sensibilisante si les 4 conditions suivantes sont respectées :

- L' I_{\max} est supérieur à 1.5 fois et de façon statistiquement significative à la valeur obtenue pour le témoin négatif.
- La viabilité cellulaire est supérieure à 70% à la concentration la plus faible déterminant le $CE_{1.5}$.
- La valeur de $CE_{1.5}$ est inférieure à 1000 μM .
- Il existe une relation dose-réponse claire pour l'induction de la luciférase, ou une réponse bi-phasique (la courbe dose-réponse croise deux fois le seuil de 1,5) (OCDE, 2015b).

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

Test d'activation de la lignée cellulaire humaine h-CLAT (OCDE 442E)

Le test h-CLAT est une méthode *in vitro* qui permet d'étudier le troisième évènement clé de la mise en place de la sensibilisation, à savoir l'activation des cellules dendritiques (CD) évaluée d'après l'expression de marqueurs cellulaires spécifiques que sont les chémokines et les cytokines (Cf. Partie A, **Figure 1**) (OCDE, 2016b). Le principe de cet essai est de quantifier les variations d'expression de marqueurs de surface CD86 et CD54 de cellules de lignée de leucémie monocyttaire humaine THP-1 après une exposition à la substance à tester. Au préalable, un essai de détermination de la dose à tester doit être réalisé. Ce dernier est mené pour établir la valeur de CV75, c'est-à-dire la concentration de produit provoquant une viabilité cellulaire de 75% comparé au témoin solvant/véhicule. Le témoin solvant/véhicule utilisé est le milieu de culture des cellules, une solution saline ou le DMSO selon le cas. Après culture, les cellules THP-1 sontensemencées dans une plaque microtitre au contact de la substance à tester. Après 24 heures d'exposition, les cellules sont traitées et transférées dans des tubes à essai, puis colorées à l'iodure de propidium (IP). Le niveau de fixation de l'IP est ensuite analysé par cytométrie de flux, ce qui permet de mesurer la cytotoxicité et de calculer la valeur du CV75. C'est cette concentration qui sera utilisée pour mesurer l'expression des marqueurs CD86 et CD54. Lors de cette deuxième phase, les produits à tester sont dilués une première fois à une concentration correspondant à 100 fois (dans la solution saline ou le milieu) ou 500 fois la valeur CV75 x 1,2 déterminée auparavant (dans le DMSO). Des dilutions en série sont ensuite effectuées pour obtenir 8 solutions mères. Ces dernières sont également diluées à nouveau dans le milieu de culture cellulaire et seront utilisées pour exposer les cellules THP-1. Un témoin solvant/véhicule est également préparé à la concentration finale de 0,2%, ainsi que des solutions mères de témoin positif, le 2,4-dinitrochlorobenzène (DNCB), diluée de la même façon que la substance à tester. L'exposition des cellules consiste en au moins deux épreuves indépendantes visant à mesurer l'expression de CD86 et CD54 (trois épreuves en cas de résultats contradictoires). Après 24 heures d'exposition aux solutions mères, les cellules sont transférées, lavées et colorées avec des anticorps marqués anti-CD86 ou anti-CD54. Le niveau d'expression de ces marqueurs est ensuite analysé par cytométrie de flux. L'intensité relative de fluorescence (IRF) de CD86 et CD54 pour les cellules témoins positives et pour les cellules exposées au produit à tester est enfin calculée. Une prédiction h-CLAT sera jugée comme positive, si l'une des deux conditions suivantes est respectée sur au moins deux épreuves indépendantes :

- IRF de CD86 supérieur ou égal à 150% à toutes les concentrations testées avec une viabilité cellulaire supérieure ou égale à 50%.

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

- IRF de CD54 supérieur ou égal à 200% à toutes les concentrations testées avec une viabilité cellulaire supérieure ou égale à 50%.

Dans le cas contraire, la prédiction h-CLAT sera jugée comme négative et la substance à tester ne sera pas jugée comme sensibilisante (OCDE, 2016b).

d. Tests in vivo chez l'animal

Test de maximisation chez le cobaye de Magnusson et Kligman et test de Buehler (OCDE 406)

Le test de maximisation chez le cobaye de Magnusson et Kligman et le test de Buehler sont les premiers tests de sensibilisation qui ont été validés par l'OCDE en 1992 (OCDE, 1992). Ces tests consistent à exposer le cobaye, animal particulièrement sensible aux effets de la sensibilisation, à la substance à tester. La différence majeure entre ces deux tests réside dans l'utilisation d'un adjuvant complet de Freund (ACF) ajouté à la substance à tester permettant de stimuler le système immunitaire de l'animal (utilisé uniquement dans le test de Magnusson et Kligman) (OCDE, 1992). Lors du test de Magnusson et Kligman, le cobaye est exposé à la substance d'essai par injection intradermique et application épidermique à une concentration appropriée. Cette phase correspond à la phase afférente de l'allergie. La concentration de la substance peut être déterminée en amont de l'étude à l'aide d'une phase pilote menée chez quelques animaux et doit être la concentration maximale n'entraînant pas d'irritation cutanée. Trois paires d'injections intradermiques (0,1 ml) sont effectuées au niveau de l'épaule de l'animal selon le protocole suivant :

- Injections 1 : mélange équivolumique d'ACF et de sérum physiologique
- Injections 2 : mélange de la substance à tester à la concentration adaptée et véhicule approprié
- Injections 3 : la substance à tester à la concentration adaptée avec mélange équivolumique d'ACF et de sérum physiologique.

6 à 8 jours après ces injections, la substance est appliquée sur la peau rasée du cobaye pendant 48 heures en conditions occlusives. Si la substance à tester n'est pas irritante, la zone de peau exposée doit être irritée 24 heures avant la pose par application de laurylsulfate de sodium (substance irritante) dans le but de faciliter la pénétration de la substance d'essai. Les animaux du groupe contrôle sont traités de la même manière mais sans ajout de la substance à tester. Le déclenchement de la réaction, correspondant à la phase efférente de l'allergie, est réalisé 20 à 22 jours après le début de l'expérience. Une cupule chargée de la substance d'essai est appliquée sur un

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

flanc rasé de l'animal durant 24 heures puis retiré. La lecture des résultats s'effectue une première fois 24 heures après le retrait de la substance, puis est cotée selon un score allant de 0 à 3.

Une deuxième lecture est effectuée 48 heures après, puis cotée de la même manière selon les scores suivants :

0 : pas de modification visible

1 : érythème discret ou en taches

2 : érythème modéré et confluent

3 : érythème intense et tuméfaction

Un deuxième déclenchement peut être effectué dans le but d'affiner les résultats. On considérera une substance comme allergisante, à savoir classée H317 : peut provoquer une allergie cutanée selon le CLP (Classification, Labelling, Packaging), si au moins 30% des animaux testés développent les lésions associées à l'allergie (OCDE, 1992 ; UE, 2008a).

La méthode de Buehler consiste à exposer l'animal par voie épidermique uniquement, et sans ajout d'ACF (OCDE, 1992). Un flanc de l'animal est rasé et exposé une première fois à la substance à tester par l'intermédiaire d'un bandage occlusif pendant une durée de 6 heures puis retiré. Le même traitement est effectué entre le 6^{ème} et 8^{ème} jour, et entre le 13^{ème} et 15^{ème} jour. Les animaux du groupe de contrôle sont traités de la même façon, sans la substance à tester. La concentration de la substance à tester doit être la concentration maximale entraînant une légère irritation cutanée. Comme pour le test de Magnusson et Kligman, cette concentration peut être déterminée en amont à l'aide d'une phase pilote. Ces trois traitements correspondent à la phase afférente de l'allergie. La phase efférente de l'allergie est simulée entre les jours 27 et 29 de l'expérience. Le flanc non traité de l'animal dans la première phase est rasé et exposé à la substance à tester à une concentration inférieure à la première (concentration maximale non irritante) durant une durée de 6 heures. La lecture des réactions s'effectue 24 à 48 heures après le retrait des patches. Un deuxième déclenchement peut être effectué dans le but d'affiner les résultats. On considérera une substance comme allergisante si au moins 15% des animaux testés développent les lésions associées à l'allergie (OCDE, 1992).

Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (OCDE 429)

L'essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques (ELGL) est un test alternatif au test de maximisation chez le cobaye, validé en premier lieu en 2002 et définitivement adoptée par l'OCDE en 2010 par la mise en place d'une ligne directrice (OCDE, 2010a). Ce test, développé chez la

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

souris de souche CBA/Ca ou CBA/J, présente en effet un certain nombre d'avantage par rapport au test de maximisation notamment en termes de bien-être animal. Il permet par ailleurs de générer des données quantitatives permettant d'établir la relation dose-effet du potentiel allergisant de la substance à tester (OCDE, 2010a). A l'inverse du test chez le cobaye, cet essai s'intéresse uniquement à la phase afférente de la sensibilisation cutanée et ne comporte pas de phase de déclenchement. Il repose sur le principe que les substances allergisantes entraînent la prolifération de lymphocytes au niveau des ganglions drainant le site de contact de l'allergène durant la phase de sensibilisation. Cette prolifération est mesurée chez l'animal exposé à l'allergène et comparée à celle des animaux témoins, afin de calculer un quotient défini comme l'indice de stimulation (IS).

L'essai consiste à appliquer la substance à tester sur l'oreille de l'animal. Au moins trois groupes d'animaux sont exposés à une concentration différente de la substance. Un groupe témoin est exposé au véhicule de la substance, mais aussi un groupe témoin positif (ou un témoin historique) pour comparer la réponse immunitaire et déterminer l'IS. Les différentes concentrations de la substance à tester doivent être choisies selon une série appropriée (exemple, 50%, 25%, 10%, ...). Le véhicule utilisé pour la substance doit par ailleurs être choisi dans le but d'optimiser la solubilité de celle-ci. Un essai en amont peut être effectué afin de déterminer la concentration maximale utilisable, c'est-à-dire n'entraînant pas d'irritation locale excessive ou de toxicité systémique. Chez les animaux traités, la substance à tester et le véhicule sont appliqués durant trois jours consécutifs. Aucun traitement n'est effectué entre le 4^{ème} et le 5^{ème} jour. Au cours du 6^{ème} jour, une solution contenant de la méthyl-thymidine tritiée est injectée à chaque animal, qui sont euthanasiés après une période de latence de 5 heures. Les ganglions lymphatiques auriculaires de drainage des oreilles des animaux sont ensuite excisés, puis passés en solutions dans le but de mesurer la radioactivité provenant de la méthyl-thymidine tritiée incorporée dans les lymphocytes. Cette radioactivité permet de déterminer la réponse immunitaire et par conséquent la prolifération cellulaire. Les animaux du groupe témoin subissent le même traitement, mais avec le véhicule seul. Des paramètres supplémentaires peuvent être mesurés, comme la cotation de l'érythème auriculaire ou la mesure des oreilles dans le but d'affiner ou vérifier les résultats (OCDE, 2010a).

Les mesures de radioactivité permettent de calculer l'IS, en divisant l'incorporation moyenne de méthyl-thymidine tritiée observée dans les groupes traités par celle observée dans le groupe traité avec le véhicule seul. Si cet IS moyen est supérieur ou égal à 3, la substance à tester est reconnue en tant qu'allergène cutané. La concentration pour laquelle la réponse produite correspond à un IS égal à 3 permet par ailleurs de définir la Concentration Estimée 3 (CE3), en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ou en pourcentage. Cela permet de classer le potentiel sensibilisant de la substance. Ainsi, l'allergène sera qualifié de « faible » avec un CE3 supérieur ou égal à 10%, « modéré » avec un CE3 situé entre 1

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

et 10%, « fort » avec un CE3 situé entre 0,1 et 1%, et « extrême » pour un CE3 inférieur à 0,1% (ECETOC, 2003). Le relevé des données de radioactivité pour chaque animal permettra par ailleurs de déterminer l'existence ou non d'une relation dose-effet, et son importance. Ce test permet donc, en plus d'identifier le potentiel sensibilisant de la substance, de le caractériser contrairement au test de maximisation chez le cobaye qui ne permet qu'une identification du potentiel allergisant.

Ce test a été reconnu par la communauté scientifique internationale comme le seul test *in vivo* légitime à effectuer pour évaluer le potentiel allergisant d'une nouvelle molécule, car possédant un intérêt scientifique supérieur au test de maximisation chez le cobaye (ECETOC, 2003).

Essai de stimulation locale des ganglions lymphatiques modifié (OCDE 442A et 442B)

Deux variantes de l'ELGL ont été validées par une ligne directrice OCDE, à savoir l'ELGL: DA (OCDE 442A) et l'ELGL: BrdU-ELISA (OCDE 442B). Ces deux essais sont des variantes dont les protocoles expérimentaux diffèrent quelque peu de celui de l'ELGL « classique ». La principale différence réside dans l'utilisation de marqueurs non radioactifs pour le calcul de l'IS, ainsi qu'un abaissement du seuil de cet IS pour déclarer une substance comme allergisante. La ligne OCDE 442A utilise la quantification de l'adénosine triphosphate (ATP) par bioluminescence pour estimer la prolifération des lymphocytes, par ailleurs un IS supérieur ou égal à 1,8 devra être retrouvé pour déclarer une substance comme allergisante. De la même façon, la ligne OCDE 442B utilise la 5-bromo-2-désoxyuridine pour mesurer cette prolifération, et un IS supérieur ou égal à 1,6 devra être retrouvé pour identifier un allergène. Ces deux méthodes ont principalement été développées pour obtenir une alternative non radioactive du test classique, permettant d'éviter les risques liés à l'exposition des manipulateurs aux rayonnements radioactifs et une meilleure gestion des déchets. Elles sont en revanche moins sensibles que la version radioactive de l'ELGL et nécessitent un nombre d'animaux plus importants (OCDE, 2010b ; 2010c).

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

e. Tests chez l'homme

Test de maximisation chez l'homme

Ce test, développé par Kligman en 1966, ne sera pas décrit ici mais simplement évoqué en tant que prémices de la méthode utilisée à l'heure actuelle (« Human Repeated Insult Patch Test »). Cet essai consistait à exposer l'homme à la substance à tester de façon répétée, en conditions occlusives et après avoir irrité la peau du sujet (Kligman and Epstein, 1975). Ce test a été considéré comme contraire à l'éthique et pouvant entraîner des effets graves chez les sujets d'études. Il a par conséquent été considéré comme inacceptable et n'est plus utilisé aujourd'hui (SCCNFP, 2000a).

Human Repeated Insult Patch Test (HRIPT)

Le test HRIPT, défini en tant que Test Clinique Final de Sécurité (TCFS) par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) permet de tester le pouvoir sensibilisateur d'une substance, ou d'un mélange de substance chez l'individu sain. Ce test peut être utilisé dans le cadre de la mise sur le marché d'un produit cosmétique, mais également pour définir le potentiel sensibilisant d'une substance (AFSSAPS, 2008 ; Politano and Api, 2008). L'objectif de ce test est de confirmer la dose d'allergènes ne déclenchant pas d'allergie chez l'homme, c'est-à-dire la NOEL (No Observed Effect Level) d'induction de la sensibilisation. Cette NOEL théorique doit être obtenue au préalable grâce aux tests *in silico*, *in chemico*, *in vitro* et *in vivo* réalisés sur la substance évoqués plus haut mais aussi grâce aux données historique chez l'homme. Il ne peut en aucun cas être utilisé pour une substance dont le potentiel sensibilisant est inconnu (Politano and Api, 2008). Il n'existe pas de lignes directrices reconnues sur le plan international (ligne directrice OCDE par exemple), aussi le protocole décrit ci-dessous est celui recommandé par le Research Institute for Fragrance Materials (RIFM) (Politano and Api, 2008).

Ce test est effectué sur un panel de volontaires adultes, âgés de 18 à 70 ans et ne devant pas présenter de pathologie pouvant entraver la bonne tenue du test. Un nombre suffisant de volontaires doivent être enrôlés au début du test afin d'obtenir un minimum de 100 sujets pour les résultats (un nombre de départ de 130 est conseillé). La substance à tester doit être diluée dans le véhicule adapté (généralement un mélange de diethyl phthalate à 75% et d'éthanol à 25% par le RIFM). Ce test comporte, à l'image de la mise en place de la sensibilisation, une phase d'induction et une phase de déclenchement (dite de challenge).

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

Phase d'induction : des patches contenant 0.3ml ou 0.3g de substance à tester sont appliqués sur le dos des volontaires, généralement entre la colonne vertébrale et l'omoplate durant une période de 24 heures. 9 applications de ces patches sont nécessaires, ainsi les poses sont généralement effectuées le lundi, mercredi et vendredi alors que les retraits sont effectués le mardi, jeudi et samedi pendant 3 semaines consécutives. Les zones cutanées exposées sont observées avant chaque application et les réactions éventuelles sont scorées par des évaluateurs entraînés*.

Phase de challenge : 10 à 14 jours après l'application du dernier patch, un unique patch est appliqué sur une zone corporelle « naïve », c'est-à-dire non exposée durant la phase d'induction (généralement le côté opposé du dos exposé lors de la phase d'induction). Après 24 heures d'exposition, le patch est retiré et les volontaires sont examinés (24, 48 et 72 heures après l'application) par un évaluateur et un dermatologue. Les réactions cutanées et lésions éventuelles sont scorées selon une échelle de graduation spécifique*.

Phase de re-challenge (facultatif) : en cas de réactions difficiles à interpréter chez un volontaire, une phase d'exposition supplémentaire est parfois nécessaire. Cette phase complémentaire est réalisée après une période de repos minimale de 4 semaines du volontaire. La procédure consiste en l'exposition pendant 24 heures d'une zone corporelle naïve du sujet à la substance de test. Des contrôles avec le véhicule et une solution saline sont également appliquées. 4 lectures sont effectuées 24, 48, 72 et 96 heures après le retrait des patches. Si toutefois les réactions demeurent difficiles à interpréter, un dernier test d'usage est réalisé. Ce test consiste en l'application de la substance avec le véhicule au niveau du pli du coude ou de l'avant-bras du volontaire à raison de 3 fois par jour durant 5 jours. Contrairement à la phase d'induction, cette exposition n'est pas réalisée en conditions occlusives (directement sur le bras et non pas avec des patches).

Interprétation des résultats : les résultats de l'HRIPT représentent le nombre total de volontaires sensibilisées par rapport au nombre total d'individus ayant participé à l'étude. L'induction chez chaque individu est déterminée en comparant l'évolution des réactions observées durant la phase d'induction et de challenge. Ainsi, si un individu présente des réactions plus importantes lors de la phase de challenge que lors de la phase d'induction, il sera considéré comme sensibilisé. De la même manière, si un individu présente une réaction lors de la phase de challenge et de re-challenge sans réactions lors de la phase d'induction, il sera considéré comme sensibilisé. A l'inverse, un individu présentant une réaction au début de la phase d'induction qui ne s'aggrave pas lors de la phase de challenge, il sera considéré comme déjà sensibilisé. Cette sensibilisation sera considéré comme antérieure au test et l'individu ne sera pas inclus dans les résultats. Si au cours du test aucune sensibilisation n'est induite au sein du panel de volontaires, alors la concentration de la substance

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

utilisée lors du test sera considérée comme la NOEL, qui s'exprime en quantité par unité de surface corporelle ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).

** Echelle de graduation des lésions : l'érythème est noté selon un score allant de 0 à 3, 0 étant l'absence d'érythème et 3 étant une rougeur très intense. D'autres réactions caractéristiques montrant une réponse forte de l'organisme sont à rechercher également telles qu'œdèmes, papules, vésicules ou encore la présence de bulles. D'autres signes plus suggestifs sont également à noter (Politano and Api, 2008).*

f. Vigilance

Bien qu'on connaisse le potentiel allergisant de la majorité des substances parfumantes utilisées par l'industrie grâce aux différents tests disponibles, l'évolution au cours du temps de l'exposition des consommateurs ou encore la mise sur le marché de nouvelles substances ou de nouvelles formulations peuvent entraîner une évolution de la prévalence d'allergie. C'est pourquoi celles-ci doivent être sujettes à une surveillance particulière et ce tout au long de la période postérieure à leur mise sur le marché. Différents systèmes de vigilance ont été mis en place selon le type de produits et la réglementation en vigueur propre à chacun d'entre eux. La cosmétovigilance par exemple, a pour but de recueillir, enregistrer et évaluer les effets indésirables consécutifs à l'utilisation de produits cosmétiques (AFSSAPS, 2010). Cette surveillance permet aux consommateurs, fabricants ou autres de rapporter aux autorités sanitaires des cas d'intolérance locale, d'irritations ou encore de sensibilisation. Ces signalements doivent permettre de prendre des mesures restrictives en cas d'alerte ; retrait d'un produit reconnu comme induisant un trop grand nombre de sensibilisation par exemple, ou obtention de données sur une substance qui n'était pas reconnue comme sensibilisante *a priori*. Il ne permet pas, en revanche, de connaître la prévalence de la sensibilisation aux substances parfumantes au sein de la population générale. Une forte hausse de cas de sensibilisation pour une substance particulière peut entraîner des mesures réglementaires comme une limitation ou une interdiction dans un but de protection du consommateur. La surveillance par les praticiens de l'évolution du nombre de personnes sensibilisées au cours du temps est par conséquent primordiale. Différents consortiums ont ainsi été créés en Europe dédiés à cette surveillance. Citons par exemple l'ESSCA (European Surveillance System on Contact Allergies) ou encore l'EDEN (European Dermato-Epidemiology Network) qui ont publié aux cours des dernières années un certain nombre de publications à ce sujet (Rossi *et al.*, 2010 ; Uter *et al.*, 2017). Il n'existe pas, à notre connaissance, de tel consortium en France à l'heure actuelle.

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

g. Approche « Weight of Evidence » pour la caractérisation du danger.

Les différents tests décrits dans ce chapitre permettent, par une approche globale, ou « Weight of Evidence » (WoE) d'identifier le potentiel sensibilisant de l'allergène mais également de caractériser la relation dose-effet propre à chacune de ces substances. Cette caractérisation repose sur les résultats des expérimentations animales et des données disponibles chez l'homme et consiste à identifier un seuil jugé comme ne pouvant déclencher l'induction d'une allergie chez l'homme. Ce seuil, exprimé en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, est défini comme le NESIL (No Expected Sensitization Induction Level). Généralement, les valeurs de CE3 déterminées lors des tests LLNA sont utilisées de concert avec les NOEL humaines déterminées par les tests HRIPT pour déterminer un NESIL. Selon l'IFRA et le RIFM, la NOEL définie par un test HRIPT bien exécuté doit être utilisée en priorité par rapport aux autres données disponibles (Api *et al.*, 2006 ; 2008a). Les NESIL des allergènes qui ont été pris en compte dans ces travaux sont présentés dans la dernière partie de ce chapitre (Cf. Chapitre 1 – Partie C et annexes).

Des facteurs de sécurité (SAF) similaires aux facteurs d'incertitude utilisés dans l'analyse du risque générale doivent être appliqués à ce NESIL. Pour la méthode QRA, un premier facteur interindividuel de 10 est appliqué pour prendre en compte la variabilité spécifique de l'espèce humaine (quand le NESIL est dérivé de la NOEL). Il est également nécessaire d'appliquer un autre facteur qui prend en compte les différences entre l'exposition lors de la phase expérimentale et l'exposition réelle du consommateur lors de l'utilisation du produit. Un déodorant par exemple peut être appliqué au niveau des aisselles sur une peau irritée par le rasage. Un facteur de 10 est généralement utilisé. Enfin, un dernier facteur (facteur de matrice) est utilisé pour prendre en compte les différences entre la matrice dans laquelle est testé l'allergène au cours d'un HRIPT (véhicule simple et allergène) par rapport à la matrice dans laquelle il sera présent au sein du produit fini (alcool, acides gras, vecteurs de pénétration cutanée, etc...). Ce facteur de matrice peut être compris entre 1 et 10. L'application de ces facteurs au NESIL permettra d'obtenir une dose jugée comme acceptable et sans risque pour le consommateur, c'est-à-dire ne devant pas provoquer l'induction d'une allergie cutanée chez ce dernier. Cette dose est définie comme l'AEL (Acceptable Exposure Level). Elle est calculée de la façon qui suit :

$$AEL = \frac{NESIL}{SAF}$$

Où AEL est la dose jugée acceptable en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

NESIL est le seuil théorique d'induction d'une allergie pour la substance concernée en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$

SAF désigne le produit des facteurs d'incertitude (sans unité) (Api *et al.*, 2006 ; 2008a)

3. Evaluation de l'exposition du consommateur

L'évaluation de l'exposition du consommateur aux substances parfumantes allergisantes demeure essentielle dans l'analyse du risque de sensibilisation. Cette évaluation repose principalement sur la connaissance de l'exposition aux produits contenant ces substances et non pas les substances en elle mêmes (Api *et al.*, 2006 ; 2008a). Pour les cosmétiques par exemple, une évaluation de l'exposition par types de produits permet de déduire l'exposition par allergène, défini comme le CEL (Consumer Exposure Level).

Des données d'exposition pour une cinquantaine de produits ont été sélectionnées par l'IFRA. Ces données ont été calculées directement ou par l'intermédiaire de croisement de données de fréquence, de quantité d'utilisation et de caractéristiques anthropométriques humaines (Api *et al.*, 2006). Une trentaine de données pour différents produits cosmétiques ont été ainsi collectées ou calculées. Dans la méthode QRA actuelle, il apparaît impossible pour des raisons pratiques de prendre en compte l'intégralité de ces données et de définir un CEL pour chaque produit. A partir de ces données, l'IFRA a donc construit 11 catégories génériques, incluant chacune divers produits dont 9 sont spécifiques aux produits cosmétiques selon ce qui suit (Api *et al.*, 2006) :

Catégorie 1 : produits pour les lèvres de tous types (ex : baume, rouge à lèvres)

Catégorie 2 : déodorants de tous types utilisables au niveau de l'aisselle (aérosol, roll-on)

Catégorie 3 : Produits hydro-alcooliques appliqués sur peau rasée (parfum masculin, after-shave), produits destinés aux yeux (maquillage, crèmes hydratantes), crèmes visages de tous types destinés aux hommes, crèmes de tous types pour les nourrissons.

Catégorie 4 : Produits hydro-alcooliques appliqués sur peau rasée (parfum, eau de toilette), spray corporels non destinés à être appliqués sur les aisselles, produits coiffants de tous types sous forme de spray, soins des pieds, crèmes et lotions de tous types pour le corps (sauf destinés aux nourrissons).

Catégorie 5 : crèmes visages destinées aux femmes, soins des mains, masques visage, poudre et talcs pour les nourrissons, colorations capillaires, shampoing sec.

Catégorie 6 : produits destinés à l'hygiène buccale (dentifrice, bain de bouche).

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

Catégorie 7 : lingettes intimes, lingettes bébés

Catégorie 8 : démaquillants de tous types, produits coiffants de tous types (non-sprays), produits pour les ongles (vernis, soins), poudres et talcs (sauf destinés aux nourrissons), colorations capillaires permanentes.

Catégorie 9 : produits nettoyants pour le corps ou le visage (savons solides, savons liquides, produits pour le bain, gels douches, shampoings et après-shampoing), produits de rasage, produits dépilatoires.

Les **catégories 10 et 11** contiennent des produits potentiellement parfumés qui ne correspondent pas à des produits cosmétiques (bougies, couches, insecticides, désodorisants).

Pour chacune de ces catégories, la valeur d'exposition maximale a été choisie par l'IFRA parmi tous les CEL calculés et est utilisé dans l'analyse du risque. Pour la catégorie 4 par exemple des données existent pour les produits hydro-alcooliques appliqués sur peau rasée (2,21 mg/cm²/j), les produits coiffants en spray (2,20 mg/cm²/j) mais aussi pour la crème corporelle (0,9 mg/cm²/j). Ainsi, pour cette catégorie, une exposition de 2,2 mg/cm²/j sera utilisée dans la détermination du CEL (Api *et al.*, 2008b). Les données d'exposition pour les autres catégories sont de 11,7 mg/cm²/j (catégorie 1), 9,0 mg/cm²/j (catégorie 2), 2,2 mg/cm²/j (catégorie 3 et 4), 4,2 mg/cm²/j (catégorie 5), 1,4 mg/cm²/j (catégorie 6), 4,4 mg/cm²/j (catégorie 7), 1,0 mg/cm²/j (catégorie 8) et 0,2 mg/cm²/j (catégorie 9).

A partir de ces données, il est théoriquement possible de calculer un CEL pour chaque catégorie de produits permettant de caractériser le risque. Ce calcul s'effectue en croisant les données d'exposition aux données de concentration des substances parfumantes.

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

4. Caractérisation du risque

La caractérisation du risque dans le cadre du QRA repose sur la comparaison de l'AEL et du CEL. Cette base de comparaison permet de définir l'acceptabilité d'une substance parfumante allergisante dans un type de produit particulier à une concentration donnée. En effet la présence d'une de ces substances sera acceptable si le CEL calculé à partir de sa concentration est en dessous de l'AEL. (Api *et al.*, 2006 ; 2008a). Malheureusement, il existe peu voire pas de données de concentrations dans la littérature scientifique. L'absence de données empêche donc de calculer des CEL représentatifs de l'exposition réelle de la population. De façon théorique, on peut cependant illustrer la caractérisation du risque en prenant l'exemple du Butylphenyl methylpropional (BPMP) dans un produit de catégorie 2 IFRA, incorporé à 1% et 0,1% (**Tableau 1**).

NESIL (IFRA and RIFM, 2015b)	4125 µg/cm ²	4125 µg/cm ²
SAF (Api <i>et al.</i> , 2008b)	300	300
AEL	13,75 µg/cm ²	13,75 µg/cm ²
Exposition produit de catégorie 2 (Api <i>et al.</i> , 2008b)	9 mg/cm ²	9 mg/cm ²
Concentration BPMP	1,0%	0,1%
CEL calculé	90 µg/cm ² (1,0% * 9 mg/cm ² * 1000 mg/µg)	9 µg/cm ² (0,1% * 9 mg/cm ² * 1000 mg/µg)
Conclusion	<i>CEL > AEL - Risque pour le consommateur</i>	<i>CEL < AEL - Risque négligeable</i>

Tableau 1 : Caractérisation du risque de sensibilisation au BPMP pour une incorporation théorique de 1% ou de 0.1% dans un produit de catégorie 2. A partir des données d'exposition utilisées par l'IFRA des CEL de 90 µg/cm² et de 9 µg/cm² ont été calculés pour des concentrations de 1% et 0,1% de BPMP, respectivement. Dans le premier cas, le CEL est supérieur à l'AEL, ce qui représente donc un risque pour le consommateur. Dans le second cas, le CEL est inférieur à l'AEL et le risque est par conséquent négligeable.

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

L'exemple théorique du tableau 1 permet de caractériser le risque en prenant deux concentrations arbitraires. Dans la réalité le calcul du CEL demeure impossible de par l'absence de données de concentrations. La caractérisation du risque de façon rétrospective est par conséquent irréalisable. L'IFRA a donc contourné ce problème en gérant le risque de sensibilisation consécutif à l'exposition aux substances parfumantes de façon prospective.

5. Gestion du risque – Implémentation de l'évaluation quantitative des risques basée sur l'exposition du consommateur

La gestion du risque s'effectue en amont de la commercialisation des produits. Le QRA permet en effet de calculer des limites de concentration à ne pas dépasser pour que le CEL soit inférieur à l'AEL. Ces limites évoquées plus haut, baptisées « standards IFRA », ont été calculées par les experts de l'IFRA et du RIFM et sont destinées aux industriels et fabricants de produits cosmétiques comportant des parfums. Ces limites sont consignées au sein d'un code de bonnes pratiques (IFRA and RIFM, 2015a ; 2015b).

Prenant encore une fois l'exemple du BPMP dans un produit de catégorie 2 IFRA, un standard IFRA se calcule de la façon suivante (**Tableau 2**) :

NESIL (IFRA and RIFM, 2015b)	4125 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
SAF (Api <i>et al.</i> , 2008b)	300
AEL	13,75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
Exposition produit de catégorie 2 (Api <i>et al.</i> , 2008b)	9 mg/cm^2
AEL/Exposition	0,0015278 (= (13,75 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ / 1000 $\text{mg}/\mu\text{g}$) / 9 mg/cm^2)
Concentration maximale donnant un AEL \geq CEL	0,15%

Tableau 2 : calcul d'un standard IFRA pour le BPMP dans un produit de catégorie 2. A partir des données d'exposition utilisées par l'IFRA, la concentration maximale calculée de BPMP pour que l'AEL soit supérieur au CEL chez le consommateur est de 0.15% (1500 ppm).

Ces standards IFRA ont été établis pour chacune des substances parfumantes évaluées. Elles sont présentées dans la dernière partie de ce chapitre pour les allergènes soumis à l'annexe III du règlement cosmétique européen (Cf. chapitre 1 – Partie C) (UE, 2009).

On peut représenter le risque de sensibilisation cutanée de façon schématique (**Figure 5**).

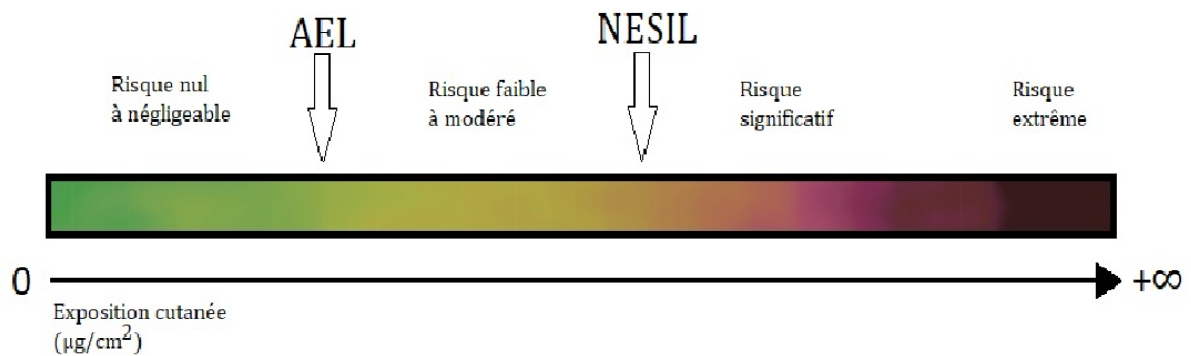


Figure 5 : représentation schématique du risque de sensibilisation encouru par le consommateur.

L'exposition cutanée quantitative à un allergène particulier (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) est représentée ici par une ligne continue, augmentant progressivement de gauche à droite. Le risque d'induction d'une sensibilisation est symbolisé ici par des couleurs représentant l'augmentation du risque. Ainsi un individu pas exposé ou exposé à une concentration en deçà de l'AEL encourt un risque nul à négligeable (Zone verte). Un individu exposé à une concentration supérieure à l'AEL et inférieure au NESIL encourt un risque faible à modéré (Zone jaune). Enfin, un individu exposé à une concentration supérieure au NESIL encourt un risque important à extrêmement important (Zone rouge à violette).

L'objectif des standards IFRA générés par le QRA est donc de gérer le risque de sensibilisation cutanée en maintenant le CEL en dessous de l'AEL pour un allergène donné dans un type de produit particulier. Ce standard permet donc théoriquement de maintenir un risque minimal de sensibilisation au sein de la population de consommateur (zone verte). A l'heure actuelle, cette gestion s'effectue par type de produit mais ne prend pas en compte les cumuls éventuels consécutifs à l'utilisation quotidienne de plusieurs produits contenant la même substance parfumante, ce qui constitue une incertitude pour le QRA (Api *et al.*, 2006 ; 2008a).

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

6. Incertitudes liées à l'analyse du risque

La méthode QRA est actuellement remise en question au sein de la communauté scientifique pour diverses raisons. Le SCCS par exemple, ne considère pas le QRA, dans sa version actuelle, comme une méthode entièrement fiable. En particulier, le SCCS considère que les niveaux de sensibilisants cutanés identifiés par le QRA ne peuvent être déclarés sans danger pour le consommateur. Des paramètres tels que l'exposition agrégée devraient être pris en compte. Par ailleurs, ce système devrait être validé et un système indépendant de surveillance devrait être établi. Cette validation devrait être effectuée en comparant la méthode aux données d'enquête cliniques (SCCS, 2008). D'autres scientifiques considèrent le QRA comme une méthode inefficace, qui n'a pas permis de réduire efficacement la prévalence d'allergie aux substances parfumantes dans la population générale et critiquent le fait que cette gestion soit effectuée par l'industrie elle-même (Contact Dermatitis Editorial Board, 2013). De nombreuses incertitudes peuvent en effet remettre en cause l'efficacité du modèle QRA dans sa version actuelle.

a. Incertitudes liées au modèle d'exposition par produit et la catégorisation IFRA

Pour des raisons de simplification du modèle QRA, la catégorisation de l'IFRA décrite précédemment (catégories 1 à 11) permet de classer les produits selon différents critères (SAF, considération de la peau rasée, etc...) sans considération de l'exposition réelle du consommateur. Les modèles développés actuellement proposent d'évaluer l'exposition du consommateur à un type particulier d'allergène par zone corporelle, en prenant en compte le mode d'utilisation du produit (le déodorant au niveau des aisselles par exemple) (Nijkamp *et al.*, 2015 ; Safford *et al.*, 2015). Ce mode de calcul prend en compte l'exposition au site d'application et par conséquent du cumul au niveau du site réel de drainage lymphatique, qui n'est pas pris en compte par la catégorisation IFRA. On obtient ainsi des données beaucoup plus en phase avec l'exposition du consommateur par zone corporelle.

b. Incertitudes sur les données concernant la population française

Les données d'exposition aux différents produits qui ont permis à l'IFRA de définir les CEL ont été calculées à partir de données disponibles dans un nombre conséquent de publications ou travaux différents. Certaines données d'exposition à l'origine des CEL sont également calculées en croisant des données anthropométriques, de quantité et de fréquence d'utilisation provenant de populations différentes (Api *et al.*, 2006). L'IFRA propose ainsi d'analyser et gérer le risque pour la totalité de la

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

population mondiale (tout du moins les pays qui utilisent cette méthode) sur la base de données « hybrides » qui ne prend pas en compte la variabilité entre les sous-populations. Pour la France par exemple, on ne peut savoir si ces données hybrides prennent en compte les modes d'utilisation spécifiques de la population (fréquence, quantité) et les données anthropométriques (taille et poids des français).

c. Incertitudes liées à l'approche WoE et la réglementation cosmétique

L'approche WoE qui prend en compte toutes les données disponibles pour une substance (données *in vivo*, *in vitro*, *in chemico*, tests chez l'homme) ne sera plus applicable en Europe pour les nouvelles substances. En effet il n'est plus possible de prendre en compte les données *in vivo* chez l'animal (test LLNA par exemple) à cause de l'avènement du règlement européen qui interdit dorénavant l'expérimentation animale (UE, 2009). L'OCDE conseille l'utilisation des tests alternatifs en combinaison, dans le but de réaliser une approche intégrée en matière d'essais et d'évaluation (Approche de type « IATA » en anglais) (OCDE, 2016a). Cette approche, destinée à remplacer les tests chez l'animal, consiste à étudier par l'intermédiaire des tests de substitution les différentes étapes des mécanismes chimiques et biologiques impliquées dans la mise en place et l'expression de la DAC. Il n'existe cependant à l'heure actuelle aucune méthode *in vitro* capable de remplacer totalement le test LLNA. Ce paramètre pourra grandement compliquer l'évaluation du risque de sensibilisation pour les nouvelles substances en Europe.

d. Incertitudes sur l'unité de calcul du QRA et les faibles doses à long terme

Une incertitude demeure à l'heure actuelle sur la durée de prise en compte de l'exposition dans la mise en place de la sensibilisation. Les nouveaux modèles publiés récemment basés sur le QRA considèrent l'exposition agrégée aux différents produits par zone corporelle, et par conséquent aux allergènes contenus dans chacun d'entre eux (Nijkamp *et al.*, 2015 ; Safford *et al.*, 2015). L'unité d'exposition utilisée est le $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$, qui représenterait une approche pragmatique dans l'analyse du risque selon l'IFRA (Api *et al.*, 2008a). Cette unité est le reflet du calcul d'une exposition quantitative par unité de surface corporelle sur une durée de 24 heures. Bien qu'il ait été démontré scientifiquement que la dose par unité de surface était un paramètre important dans la mise en place de la sensibilisation, il n'a jamais été démontré que la prise en compte d'une exposition cumulée sur 24 heures était appropriée. Des études chez l'homme ont montré qu'une faible dose d'allergènes appliquée sur la peau pendant une longue période pourrait provoquer une sensibilisation qualifiée de subclinique (IOMC, 2012). Ceci a été démontré pour l'hydroxycitronellal et le DNCB (Ford *et al.*, 1988; Friedmann *et al.*, 1990). Ce phénomène a par ailleurs été confirmé pour le DNCB par Paramasivan *et al.*, démontrant qu'une exposition répétée à faible dose (à raison de 3 expositions à

Partie B : analyse et gestion du risque de sensibilisation cutanée – méthode QRA

un intervalle de 7 jours) était tout aussi puissante qu'une exposition à une dose élevée pour induire une sensibilisation (Paramasivan *et al.*, 2010). Ces données démontrent donc qu'il n'y aurait pas une mais bien deux durées différentes à prendre en compte dans l'analyse du risque, à savoir une durée courte (exposition aiguë) et une durée longue (exposition chronique). L'expérience de Paramasivan *et al.* démontre par ailleurs que la prise en compte de l'exposition cumulée sur 24 heures n'est pas forcément judicieuse, au moins pour le DNCB (Paramasivan *et al.*, 2010). D'autres expériences seraient nécessaire pour vérifier si cette sensibilisation subclinique est valable pour les autres substances parfumantes allergisantes (Paramasivan *et al.*, 2010).

e. Incertitudes sur la nature des allergènes (pré et pro-haptènes)

La nature même des allergènes peut représenter un biais pour le modèle QRA. En effet bien que les haptènes interagissent directement avec les constituants cellulaires, certaines substances parfumantes allergisantes nécessitent une étape intermédiaire leur permettant d'agir sur l'organisme. Ainsi on qualifiera de pré-haptène une substance nécessitant une transformation par mécanismes non enzymatiques (action des ultraviolets, oxydation, autoxydation...). D'autres substances nécessitent une biotransformation par les enzymes présentes dans la peau, qu'on qualifie de pro-haptènes. Le modèle QRA actuel ne permet pas de prendre en compte ces paramètres. Le linalool pur par exemple, est un allergène au potentiel relativement faible voire nul. Cependant au contact de l'air, des molécules fortement allergisantes sont formées (hydroperoxydes de linalool) (Bråred Christensson *et al.*, 2016). On ne connaît pas à l'heure actuelle la proportion d'hydroperoxydes dans un produit contenant du linalool formé après un contact plus ou moins long avec l'oxygène, ce paramètre étant dépendant de nombreux paramètres (emballage du produit, galénique, présence ou non d'antioxydants, etc...). Le potentiel allergisant du linalool dépend donc de sa pureté dans un produit et de sa capacité ou non à s'oxyder au contact des autres substances présentes. Il est par conséquent impossible de dériver une valeur constante d'AEL et donc d'évaluer le risque (Bråred Christensson *et al.*, 2016). Ces substances sont présentées dans la partie qui suit.

Partie C : Les substances parfumantes sensibilisantes d'intérêt

Partie C : Les substances parfumantes sensibilisantes d'intérêt

Introduction

A l'heure actuelle, un nombre important de substances parfumantes sont connues comme ayant un potentiel sensibilisant plus ou moins important selon le cas. Il est important avant toute chose de rappeler que le nombre de substances parfumantes reconnues comme sensibilisantes n'est pas figé dans le temps étant donné l'évolution constante de l'exposition des consommateurs aux produits qui les contiennent. En l'état actuel des connaissances et sur la base des données publiées dans la littérature, le SCCS considère 82 substances parfumantes comme allergènes de contact certains chez l'homme, à raison de 54 molécules et 28 extraits naturels. 47 autres substances parfumantes (33 molécules et 14 extraits naturels) sont considérées comme allergènes de contact probables seulement, étant donné les données cliniques disponibles limitées chez l'homme (SCCS, 2012). Avant de présenter les substances parfumantes sensibilisantes d'intérêt qui feront l'objet de ces recherches, il est essentiel de faire le point sur la façon dont elles sont réglementées dans les produits cosmétiques et les huiles essentielles.

1. Réglementation des allergènes dans les cosmétiques

Les produits cosmétiques répondent aux exigences du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 (UE, 2009). Ce règlement définit, entre autres, la « personne responsable », qui doit s'assurer de la sécurité pour le consommateur de son produit. A cet effet, une évaluation de la sécurité du produit, et par conséquent des substances qu'il contient doit être assurée. Le parfum éventuellement présent dans le produit et les substances parfumantes qui le composent doivent donc être évalués. Cette évaluation repose sur la comparaison de la concentration de(s) la substance(s) sensibilisantes dans le produit aux doses jugées « sans risque » pour l'homme et dérivées du QRA (les AEL). Réglementairement, ces substances peuvent également faire l'objet d'un étiquetage obligatoire sur l'emballage du produit, d'une limitation ou encore d'une interdiction considérant le paragraphe 49 du préambule du règlement : *« Un certain nombre de substances ont été identifiées par le SCCS comme susceptibles de provoquer des réactions allergiques et il est indispensable d'en limiter l'utilisation et/ou d'imposer certaines conditions concernant lesdites substances. Afin de veiller à ce que les consommateurs soient informés d'une manière adéquate, la présence de ces substances devrait être indiquée dans la liste des ingrédients et l'attention des consommateurs devrait être appelée sur la présence de ces ingrédients. Cette information devrait améliorer le diagnostic des allergies de contact pour les consommateurs et leur permettre d'éviter l'utilisation de produits cosmétiques qu'ils ne tolèrent pas. Pour les substances susceptibles de causer des allergies à une partie importante de la population, il convient d'envisager d'autres mesures de restriction, telles qu'une interdiction ou une limitation de*

Partie C : Les substances parfumantes sensibilisantes d'intérêt

la concentration. ». Considérant ce paragraphe, les allergènes du parfum peuvent faire l'objet d'un étiquetage obligatoire, d'une limitation en concentration dans les produits ou une interdiction totale.

a. Etiquetage des allergènes

Il est obligatoire pour le fabricant de faire figurer sur l'emballage la totalité des substances incorporées dans son produit (UE, 2009). Cette liste détaillée, nommée « liste INCI » (International Nomenclature for Cosmetic Ingredients), doit être établie dans l'ordre décroissant de l'importance pondérale pour les substances présentes à plus de 1%, et dans un ordre arbitraire (choisi par le fabricant) pour celles présentes à une concentration inférieure à 1%. Parmi les ingrédients pouvant se retrouver dans un produit cosmétique, le parfum possède un statut particulier. En effet, un parfum est la plupart du temps un mélange de substances à part entière, composé de dizaines, voire de centaines de molécules. Dans ce cas, il apparaît difficile, voire impossible pour le fabricant de faire figurer chacune de ces substances sur l'emballage en plus des autres présentes dans le produit cosmétique pour des raisons pratiques (place sur l'emballage). Le règlement autorise donc le fabricant à ne pas faire figurer chacune des substances parfumantes sur le produit, mais seulement les termes « parfum » ou « aroma » (UE, 2009). Il oblige cependant la mention de certaines de ces substances considérant le paragraphe 49 évoqué plus haut. Ainsi, 26 substances parfumantes reconnues comme allergisantes doivent être obligatoirement étiquetées en plus du nom « parfum » ou « aroma », si elles sont incorporées dans le parfum et présentes dans le produit fini cosmétique au-dessus de 100 ppm (0.01%) pour les produits rincés comme le gel douche et 10 ppm (0.001%) pour les produits non rincés tel que le rouge à lèvres. Ces 26 substances seront présentées dans le quatrième paragraphe de cette partie (Cf. Chapitre 1 - Partie C – 4.). Les concentrations seuils générales de 10 et 100 ppm ont été définies par le SCCS comme étant les doses jugées sans risque d'élicitation chez les individus allergiques, et cela pour toutes les substances parfumantes sensibilisantes étiquetables (Api *et al.*, 2008a). Elles ont été définies dans un seul but de prévention, permettant à l'individu touché par l'allergie une éviction de l'allergène par la lecture de la liste INCI. En revanche, ces seuils ne permettent pas de protéger les consommateurs « sains ». La protection de ces derniers passe par une diminution de l'exposition, et par conséquent par une limitation de l'allergène dans les produits.

b. Limitation des allergènes

En raison d'un fort potentiel allergisant, une substance parfumante peut entraîner un risque important de sensibilisation pour le consommateur, il est donc parfois nécessaire de limiter son incorporation dans un produit cosmétique. La plupart du temps ces restrictions ont été proposées à la suite des avis scientifiques du SCCS et des tests de sensibilisation effectués par l'IFRA et le RIFM, puis validées et consignées au sein de l'annexe III du règlement cosmétique européen, « *liste des*

Partie C : Les substances parfumantes sensibilisantes d'intérêt

substances qu'un produit cosmétique ne devrait pas contenir sauf si soumises aux restrictions prévues » (UE, 2009). C'est le cas par exemple de l'isoeugenol, qui est autorisé à une concentration maximale de 0,02% dans le produit fini (tous les types). Cette limitation a été définie par le SCCNFP (ex SCCS) suite aux travaux de l'IFRA, et incluse dans le règlement au sein de l'annexe III/73 (SCCNFP, 2000b, UE, 2009).

c. Interdiction des allergènes

Certaines substances parfumantes ont un potentiel sensibilisant extrêmement préoccupant pour le consommateur, et ont entraîné un nombre important de cas de sensibilisation au sein de la population. Le cas le plus récent concerne l'HICC, ainsi que le chloratranol et l'atranol présents dans la mousse de chêne (*evernia prunastri*) et la mousse d'arbre (*evernia furfuracea*). Cette interdiction fait suite à l'avis du SCCS de 2012 sur les allergènes du parfum (SCCS, 2012). Pour l'HICC par exemple, un nombre trop important de cas d'allergies cutanées a été constaté avec la publication de 1500 cas cliniques entre 1999 et 2012 (SCCS, 2012). Pour l'*evernia prunastri* et l'*evernia furfuracea*, un nombre trop important de cas a également été constaté malgré une diminution de la concentration d'atranol et de chloroatranol (composants sensibilisants majoritaires dans ces extraits). Le risque étant trop important, ces trois substances ont par conséquent été interdites et consignées à l'annexe II du règlement, « *liste des substances interdites dans les produits cosmétiques* » (UE, 2009). Ces interdictions entreront en vigueur à partir du 23 août 2019 (UE, 2017).

2. Réglementation des allergènes dans les huiles essentielles

Contrairement aux produits cosmétiques, aucun règlement spécifique n'existe pour les huiles essentielles. Cette différence s'explique par le caractère multimodal de la consommation de ce type de produits. Une huile essentielle peut en effet se consommer par voie orale (compléments alimentaires, arômes dans les aliments), par voie cutanée (massage, soin) ou par inhalation (inhalation directe, diffusion dans l'atmosphère). En France, une huile essentielle en accès libre pour le consommateur est soumise au code de la consommation, en particulier à l'article L. 111-1 qui stipule que : « [...] *le professionnel communique au consommateur, de manière lisible et compréhensible [...] les caractéristiques essentielles du bien ou du service, compte tenu du support de communication utilisé et du bien ou service concerné* » (RF, 2017). Par conséquent l'information figurant sur l'emballage devrait expliquer le mode d'utilisation du produit et la réglementation applicable au produit dépendrait donc de l'utilisation préconisée. Pour un usage conseillé par voie cutanée par exemple, une évaluation de la sécurité reposant sur les critères définis par la réglementation cosmétique devrait donc être envisagée. Une enquête de 2014 de la DGCCRF a cependant démontré un fort taux d'infraction et de non-respect de cette règle. En effet, un taux d'infraction de 81% a été relevé lors de cette enquête montrant que les professionnels ne définissent

Partie C : Les substances parfumantes sensibilisantes d'intérêt

aucune utilisation claire et précise pour leur produit (DGCCRF, 2016). Cette absence d'étiquetage est une porte ouverte aux mésusages qui peut laisser croire au consommateur non averti qu'une huile peut se consommer de la façon souhaitée. Par ailleurs, sans réglementation spécifique, il est impossible d'évaluer le risque selon les méthodes décrites. Les effets toxiques potentiels consécutifs à une utilisation sur le long terme, notamment sur la sensibilisation cutanée ne peuvent pas être évalués. En comparant donc un produit cosmétique avec une huile essentielle, on remarque clairement une différence au niveau de l'évaluation de l'exposition aux allergènes et à la gestion du risque de sensibilisation cutanée. Cette différence représente une lacune pour la sécurité du consommateur. Avant d'aller plus loin dans l'étude de cette exposition, il est nécessaire de présenter certaines substances parfumantes d'intérêt.

3. Données bibliographiques sur les 26 substances parfumantes allergisantes étiquetables

La dernière section de ce chapitre a pour but de présenter les données disponibles sur les 26 substances allergisantes actuellement soumises à un étiquetage obligatoire sur les produits cosmétiques. Certains d'entre eux peuvent également se retrouver dans les huiles essentielles car naturellement produites par les végétaux utilisés pour leur fabrication. Pour chacune de ces substances ont été recueillies des données résumées sous forme de tableau sur l'identité chimique de la molécule, des données sur le potentiel de sensibilisation, mais aussi des données concernant la réglementation et les restrictions IFRA et d'autres données telles que les sources d'exposition. Ces informations ont été extraites des documents disponibles de l'IFRA et du RIFM, des rapports du SCCS ainsi que du règlement cosmétique européen (IFRA and RIFM, 2015a ; 2015b ; UE, 2009 ; SCCS, 2012).

a. Les haptènes

Comme expliqué précédemment, les haptènes « classiques » peuvent interagir directement avec l'organisme pour déclencher une sensibilisation, sans étape intermédiaire. Les 26 substances parfumantes à étiquetage obligatoire sont présentées ci-dessous sous forme de tableaux donnant les informations nécessaires à l'analyse du risque de sensibilisation (Tableaux 3 à 28). La description qui suit concernant l'alpha-isométhyl-ionone est donnée ici en exemple pour une meilleure compréhension des autres tableaux (**Tableau 3**). Les tableaux concernant les autres substances sont présentés en annexe de ce manuscrit (**Tableaux 4 à 28**).

Partie C : Les substances parfumantes sensibilisantes d'intérêt

L'alpha-isomethyl-ionone (N° CAS 127-51-5 / EINECS 204-846-3) est une substance parfumante allergisante de formule empirique $C_{14}H_{22}O$ et dont la structure chimique est représentée dans le tableau 3. Selon l'IFRA et le RFIM, c'est un allergène au potentiel faible chez l'animal, avec une CE3 de $5450 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Chez l'homme, la NOEL de sensibilisation est estimée à $70886 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. La NESIL a été fixée à $71000 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (IFRA and RIFM, 2015a ; 2015b). Selon le SCCS, c'est un allergène considéré comme modérément allergisant, avec 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature scientifique (SCCS, 2012). L'alpha-isomethyl-ionone est restreint par l'IFRA à une concentration maximale de 2,00% dans les produits de catégorie 1, et à 2,59%, 10,56%, 31,67%, 16,67%, 50,72%, 5,30%, 2,00% et 5,00% dans les produits de catégorie 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9, respectivement (IFRA and RIFM, 2015b). Concernant le règlement, cet allergène est soumis à l'annexe III/90 qui oblige le fabricant à faire figurer son nom sur la liste INCI d'un produit si sa concentration est supérieure ou égale à 10 ppm dans un produit non rincé ou 100 ppm dans un produit rincé (UE, 2009). Concernant les sources d'exposition à l'alpha-isomethyl-ionone, cette molécule est présente dans 14 à 35% des produits cosmétiques investigués selon l'étude, ce qui le place entre la 5^{ème} et le 8^{ème} place des 26 allergènes à étiquetage obligatoire (SCCS, 2012). Cette molécule est également reconnue comme étant présente naturellement dans l'huile essentielle de violette (SCCS, 2012).

Partie C : Les substances parfumantes sensibilisantes d'intérêt

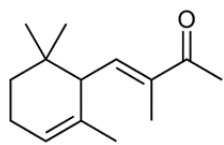
Alpha-isométhyl ionone						
Identification chimique	CAS	127-51-5			Structure chimique	
	EINECS	204-846-3				
	Formule empirique	C ₁₄ H ₂₂ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	5450				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	70886				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	71000				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel modéré selon le SCCS (Catégorie 2, 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		2,00%	2,59%	10,56%	31,67%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		16,67%	50,72%	5,30%	2,00%	
		Catégorie 9				
	5,00%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/90 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	L'alpha-isométhyl ionone est présent dans 14 à 35% des produits testés selon l'étude, situé entre la 5ème et la 8ème place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est présent dans l'huile essentielle de violette.				
	Notes	/				

Tableau 3 : données relatives à l'alpha-isométhyl ionone

Partie C : Les substances parfumantes sensibilisantes d'intérêt

b. Les pro-haptènes

Les pro-haptènes sont des substances qui nécessitent une biotransformation par les enzymes présentes dans la peau pour agir en tant qu'allergène. Les 4 substances présentées en annexe dans les tableaux 23, 24, 25 et 26 sont reconnues comme pro-haptènes (SCCS, 2012). Il est à noter que le geraniol peut également être oxydé et agir en tant que pré-haptène (SCCS, 2012).

c. Les pré-haptènes

A l'inverse des pro-haptènes, les pré-haptènes ne nécessitent pas de biotransformation mais une ou plusieurs réactions non enzymatiques, tel qu'une oxydation au contact de l'air, ou encore une action des ultraviolets. Le limonène et le linalool sont reconnus en tant que pré-haptènes*. Les tableaux 27 et 28 concernant ces deux substances sont présentées en annexe.

**(Les NESIL du limonene et du linalool n'ont pas été publiées au sein du code de pratique de l'IFRA et du RIFM mais dans une publication associée (Api et al., 2008a)).*

Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

Partie A : Consommation d'huiles essentielles par la population française avec une focalisation sur la voie cutanée (publication 1)

L'aromathérapie apparaît comme très populaire à l'heure actuelle, tout particulièrement en France où elle semble se développer de façon exponentielle. Bien que les effets bénéfiques potentiels de cette pratique soient largement documentés dans la littérature scientifique, peu d'études se penchent sur la question des éventuels risques encourus par les consommateurs. La connaissance des dangers et de l'exposition permet justement de caractériser ces risques. Paradoxalement, même si les dangers potentiels des huiles sont pour la plupart connus (sensibilisation cutanée, réactions cutanées locales, toxicité systémique, ...) aucune étude de consommation n'a été effectuée permettant de définir l'exposition réelle.

Ce manque de données a constitué le point de départ de ces travaux de recherche. Un questionnaire destiné aux utilisateurs d'huiles essentielles a donc été mis en place en septembre 2014. Un panel représentatif de la population française composé d'un peu plus de 1500 personnes a été constitué afin de participer à cette enquête. Ce questionnaire a permis d'étudier la consommation d'huiles essentielles par la population française. Une attention particulière a été portée sur l'exposition cutanée, dans le but de définir de façon plus précise quelles étaient les habitudes de consommation des français par voie cutanée.

Ces travaux ont donné lieu à une première publication :

Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., Saboureau, D., Ezzedine, K., 2016. Usage patterns of aromatherapy among the French general population: a descriptive study focusing on dermal exposure. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 76, 87-93.

Cette publication est présentée dans la section qui suit.



Contents lists available at ScienceDirect

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph



Usage patterns of aromatherapy among the French general population: A descriptive study focusing on dermal exposure



N. Dornic^{a,*}, A.S. Ficheux^a, A.C. Roudot^a, D. Saboureaux^b, K. Ezzedine^c

^a Laboratoire d'Évaluation du Risque Chimique pour le Consommateur (LERCCo), Université Européenne de Bretagne – Université de Bretagne Occidentale (UEB-UBO), UFR Sciences et Techniques, 6 Av. Victor Le Gorgeu, CS93837, 29238 Brest Cedex 3, France

^b Independent Toxicologist Expert (Eurotox List) 33610 Cestas, France

^c Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, 94010 Créteil, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 January 2016

Received in revised form

21 January 2016

Accepted 23 January 2016

Available online 27 January 2016

Keywords:

Lack of regulation

Aromatherapy

Dermal exposure

Sensitization

Consumption

French population

ABSTRACT

Although likely benefits of aromatherapy are well documented, little is known about essential oils consumption and exposure to molecules present in the oils. The aim of our study was to determine usage patterns of 12 types of essential oils among a quite large panel, sorted per sex and quintile of age from birth to 70. A survey was conducted in September 2014 among 1507 French individuals, selected to build a representative panel of the general population. The key point of our study, apart from the fact that it has never been done among general population, was the focus on dermal exposure. Information about types of essential oils used, skin areas exposed, frequencies and quantities were collected. Our work revealed that some sub-populations could be significantly exposed to molecules of toxicological concern, especially in terms of skin sensitization. This work is the first step to assess human exposure to these molecules, and will help safety authorities and risk managers to protect the population.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

According to the French National Agency of Medicine and Health Products Safety (ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) and the European pharmacopeia, an essential oil (EO) is defined as an “odorous product, usually of complex composition, obtained from a botanically defined plant raw material by steam distillation, dry distillation, or a suitable mechanical process without heating” (ANSM, 2008a; European Pharmacopeia, 2008). The use of these oils for medicinal purposes is defined as aromatherapy. Numerous publications demonstrate the likely benefits of aromatherapy on humans, including effects on stress reduction or depression (Tang and Tse, 2014), surgery pain (Marzouk et al., 2014) or even effects on sleep (Hwang and Shin, 2015).

Besides, EOs are also found in many consumer products such as cosmetics, detergents, biocidal products, drugs (ANSM, 2008a; SCCS, 2012) or botanical preparations intended for use as food supplements (EFSA, 2009). In these cases, products must comply

with specific regulations to ensure human health safety. In the case of cosmetics and personal care products for example, industry has to apply for authorization by a regulatory procedure following the European regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetics (EU, 2009). This latter is based on the opinions of the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), providing expertise on health and safety risks.

EOs are composed of naturally occurring molecules which can be toxic, carcinogenic (Bakkali et al., 2008) or allergenic (ANSM, 2008b; SCCS, 2012). Some terpene compounds, e.g. cineole, camphor and menthol, present in numerous types of EOs can cause severe neurological disorders, e.g. seizures, in susceptible individuals such as infants (ANSM, 2008b). Methyl Eugenol, found for example in Tea tree oil (Bakkali et al., 2008) exerts genotoxicity and carcinogenicity on rats (SCCNFP, 2000). Evaporation of EOs in an aromatherapy environment causes formation of formaldehyde (Huang et al., 2012), classified as carcinogenic to humans (Group 1) by the International Agency for Research on Cancer (IARC, 2012). EOs also contain allergenic compounds such as limonene, citral or oxidized linalool (ANSM, 2008b; SCCS, 2012). About these allergenic substances, the SCCS, in its opinion on fragrance allergens in cosmetic products, identifies fragrance ingredients which are established contact allergens in humans, based on results from

* Corresponding author.

E-mail address: nicolas.dornic@univ-brest.fr (N. Dornic).

human clinical and epidemiological data. For some allergens, the SCCS derived a concentration limit expected to protect most patients from allergies to these ingredients, or from reacting to the cosmetics which contain them (SCCS, 2012). These recommendations, however, are only applicable to cosmetic products and do not apply to EOs used solely. Indeed, to date, in the European community, there is no scientific committee specifically dedicated to EOs especially when they are used as raw products. Thus, specific regulation for aromatherapy products for their current usage by human does not exist, although the SCCS might be responsible for the evaluation of the safety for the usage of EOs as a component of cosmetic products, or the European Food Safety Authority (EFSA) for their usage as dietary supplements. As a consequence and although EOs may contain these types of allergenic substances, regulatory measurements to limit allergens in these products cannot be established.

For cosmetics products, large-scaled consumption surveys have been done recently in different regions such as California, the Netherlands or France (Wu et al., 2010; Biesterbos et al., 2013; Ficheux et al., 2015; Comiskey et al., 2015), providing important information for safety assessment, especially as a basis for determining the exposure to contact allergens from cosmetics. To date, such large surveys have not been conducted for aromatherapy, although a few studies have been conducted in restricted sub-population such as Japanese university students (Ujiie and Okada, 2014) or Australian pregnant women (Sibbritt et al., 2014). As a consequence, data on the types of EOs used in the general population, as well as the quantity and frequency of use are lacking. It appears therefore that the safety of the consumers is difficult to ascertain regarding EOs consumption. In this context and considering the SCCS opinion on fragrance allergens (SCCS, 2012), we chose to study EOs consumption, and focus on dermal exposure, with the aim to better describe aromatherapy use patterns for twelve types of essential oils in a French general population.

2. Materials and methods

2.1. Data collection

Questionnaire Design: a web survey was conducted in September 2014 by a French national survey company, structured to determine the conditions of EOs use by the French population, especially per dermal route. The questions and multiple responses we chose to include in the survey were determined preliminarily to our study, by closely observing tips and advice given on aromatherapy websites or at the different sales outlets.

The questionnaire was structured on three main axes, and built as follows:

First section – General data (8 questions): sex, age, pregnancy status for females, profession, information about place of residence (region, size of the living town, city or countryside, and information about children (age and sex) was collected.

Second section – Essential oils consumption (4 questions with or without multiple choices):

- Do you use EOs?
- For which type of use? Three choices were given to the respondent i.e. inhalation (directly or through a diffuser), oral route or dermal application.
- Who advised you to use EOs at first? (multiple choices were given i.e. Family/friends, Pharmacist, At the point of sale, Media, Alternative Medicine therapist, Physician, Naturopathic Doctor)
- Where do you buy your oils? (multiple choices were given i.e. Drugstore, Specialized stores, Web stores, Supermarkets, Herbalist)

Third section – Focus on dermal exposure route (4 questions with multiple choices): when a panelist responded using EOs per dermal application in the second section, additional information was collected.

- Body zone of application*: Multiple choices were given i.e. forehead, philtrum, neck, temples, face, wrist, arms, foot, calf, legs, chest/breast, back, stomach, and full body.
- Type of EOs*: twelve choices were given i.e. *Lavanda*, *Tea tree*, *Eucalyptus*, *Helichrysum*, *Niaouli*, *Pinus*, *Citrus*, *Mentha*, *Ravintsara*, *Rosmarinus*, *Vanilla* and *Ylang*.
- Frequencies: For each oil selected by the respondent, four choices were given i.e. at least once a day, at least once a week, at least once a month, less often.

Quantities: as for frequencies the respondent was asked to give the number of drops per application and per type of EO in the most accurate way.

* Given our list of multiple answers was not exhaustive, we chose to add the answer "other (s)" to these multiple choices, inviting the respondent to give us any useful information by writing complementary data, e.g. another type of EO absent from our list.

2.2. Surveilled population

1507 individuals aged 0 to 70 were invited to respond the survey, selected to build a French representative panel, using quotas by sex and age (0–14, 15–24, 25–39, 40–59, 60–70 and 15–50 years pregnant women), socio-professional category, geographical data (northwest, northeast, southwest, southeast, île-de-France) and degree of urbanization of the residential city (<2000 people, 2000 to 20,000 people, 20,000 to 100,000 people, Paris metropolitan area). Parents of children under 14 years of age were asked to complete the questionnaire for their children.

2.3. Data and statistical analysis

General consumption data: descriptive characteristics were first carried out by age and sex. We performed a series of univariate logistic regressions with a different variable of interest, in order to determine factors influencing aromatherapy products consumption among the socio-demographic variables. Firstly, we compared males versus females, then subpopulations per quintile of age, pregnant females versus non-pregnant females, sub-populations per socio-professional category and, lastly, subpopulations per living place.

Focus on dermal exposure: percentages of users exposed per dermal route were sorted by sex and age (as for general consumption data). Chi-square tests were performed to compare prevalence of users per age and per sex.

Data on type of EOs and zones exposed were also analyzed by comparison per age and then sex. Chi-square tests were performed to compare the percentage of adult males and females users firstly per age, i.e. over 15 years old. Prevalence per age were pooled when no statistical difference were observed. The same test was then used to compare prevalence between males and females. Data on skin areas were classified into 8 generic groups, due to the high variability of the responses given by the panel, i.e. forehead, philtrum, neck and temples were gathered in the "face and neck group", wrist and arms in "upper limbs group", foot, calf and legs in "lower limbs group", specific uses such as application on spots or bruises in "other" group. Concerning the four other groups, i.e. chest/breast, back, stomach and full body, responses were taken directly.

For frequency of use, responses were replaced by frequencies

per day, (at least once a day replaced by 1, at least once a week by 1/7, at least once a month by 1/30). The response “less often” was considered as null and replaced by 0. A Kruskal–Wallis test was performed to compare frequencies and quantities per age and per type of EO among females and males. The population was divided per quintile of age, i.e. 0–14, 15–24, 25–39, 40–59 and 60–70 years of age to obtain five samples of response per sex for each type of EO. When no statistical differences were observed, the samples were pooled per type of EO. The pooled samples of responses were used to calculate mean, standard deviations, P50 (median) and P95 values per type of EO using @Risk[®] 6th version software. Only values over N = 30 data per EO were taken into account. For *Eucalyptus* sp. and *Lavanda* sp. mean frequencies and quantities between males and females were also compared. All statistical tests were performed with XLstats[®] 2015 software, only p values less than 0.05 were considered significant.

3. Results

3.1. Essential oils consumption data

General information: Among 1507 respondents, 512 individuals declared using EOs, which represent 34% of the total population. 266 respondents (52%) declared being advised by family and friends. They were followed next by Pharmacists (27%), sales people at the point of sales and Media (20%). To a lesser extent, consumers were advised by alternative medicine therapists, medical and naturopathic doctors, nutritionists, others (Table 1).

The privileged point of purchase by consumers was the drugstore (76%), followed by specialized stores (28%), web stores (23%), supermarkets (17%), herbalists (7%) and others such as beauty salon (5%) (Table 1).

Factors influencing aromatherapy products consumption: Comparing males and females, analyses revealed that males were significantly less frequent users than females in the general population ($p < 0.001$). The trend of prevalence increases from 15 to become significantly different at age 40 compared to children (from birth to 14) which is chosen as reference ($p < 0.05$) and highly significant at age 60 ($p < 0.001$). Concerning socio-professional status, the prevalence of users among students is statistically lower than those of other groups ($p < 0.001$ – SCP + as a reference). Living place (region and city size) and pregnancy status seem to have no influence on user prevalence. (Table 2.).

Table 1
Consumption data – general information.

Advisor	Number of individuals
Family/friends	52.0% (N = 266)
Pharmacist	27.3% (N = 140)
At the point of sale	20.3% (N = 104)
Medias (Web, TV, etc)	19.5% (N = 100)
Alternative Medicine therapist	10.5% (N = 54)
Physician	9.0% (N = 46)
Naturopathic Doctor	7.0% (N = 36)
Others (nutritionist, books, etc)	6.6% (N = 34)
Sales outlets	Number of buyers
Drugstore	76.1% (N = 390)
Specialized stores	28.7% (N = 147)
Web stores	22.9% (N = 117)
Supermarkets	17.2% (N = 88)
Herbalist	6.8% (N = 35)
Others (gifts from friends, beauty salon, etc)	4.9% (N = 25)

This data concerns the person/media who advises the consumer on essential oils and the place of purchase (multiple responses allowed per user). The number in brackets is the number of respondents.

3.2. Focus on dermal exposure

Percentage of users per dermal route: Percentages for males and females related to the total number of respondent per class of age exposed through dermal route are shown in Table 3. Globally, 27% of female respondents (N = 209 on 769) and 17% of male respondents (N = 123 on 738) are exposed per dermal route (Table 3).

Comparison by sex: a statistical difference is observed between males and females prevalence of users, especially from 40 years of age. Indeed, the prevalence of users among females aged 40 to 70 is higher than males of the same age ($p < 0.001$). However, no difference is observed between male and female children from birth to 14. (Fig. 1).

Comparison by age: for males, no difference is observed between the 5 prevalence of users per groups of age (Table 4.). In contrast, a greater heterogeneity can be observed between the different subcategories for females. Percentage of users increases continuously from birth to 70. The bigger the difference in age, the more statistically significant the difference of proportion of users is ($p < 0.05$ to $p < 0.001$). 0 to 24 and 25 to 70 can be considered as two heterogeneous groups regarding their respective prevalence of users (Table 4.).

Types of essential oils applied on the skin among adults: Percentages of males and females exposed related to the total number of consumers per dermal route for 12 types of EOs are shown in Fig. 2. Sum of percentages is over 100% because of the multiples responses allowed per consumer. Children from birth to 14 have not been taken into account considering that the choice of EOs they apply on their skin does not result from their will but those of their parents. Statistical comparison revealed that there is no significant difference between males and females, no matter the type of oil. Among 286 adult users exposed per dermal route, *Lavanda* species are the most used EOs among both females and males, with 60% and 50% of users respectively followed next by *Eucalyptus* (35% and 42%). For females, the most commonly used EOs in decreasing order are *Mentha* and *Ylang ylang* (28%), *Tea tree* and *Citrus* (24%), *Vanilla* (17%), *Rosmarinus* and *Ravintsara* (16%), *Niaouli* (14%) and *Pinus* (11%). Among males, 21% declared using *Ylang ylang* EOs, followed next by *Tea tree* and *Citrus* (19%), *Mentha* (18%), *Vanilla* (16%), *Pinus* (15%), *Rosmarinus* (14%), *Ravintsara* and *Niaouli* (9%). For both sexes, *Helichrysum* species are the least reported with 10% and 3% of female and male consumers respectively. Although statistical comparison revealed no significant difference between male and female proportions of users, no matter the type of oil, data shows that the prevalence of female users is more important for all types of EOs, except for *Eucalyptus* and *Pinus* sp. (Fig. 2).

Exposed body areas among adults: Fig. 3 represents body areas exposed among adult males and females. As for types of EOs, percentages of users are related to the total number of consumers per dermal route. Sum of percentages is over 100% because of the multiple responses allowed per consumers. As for types of EOs, data for children have not been taken into account. Only data for “face and neck”, “Chest/breast”, “Upper limbs” and “Lower limbs” groups are represented, taking into account the low percentages of respondents for the other groups (less than 10% of respondents). For females, in decreasing order, the most exposed zones are face and neck (71%), upper limbs (50%) chest or breast (38%), and lower limbs (11%). For males, in the same way, areas are chest (64%), face and neck (50%), upper limbs (43%) and lower limbs (9%). Statistical comparisons reveal that the prevalence of females applying EOs on their face is significantly higher than males ($p < 0.001$). The same observation is found for chest and breast, with a prevalence of male users significantly higher than females ($p < 0.001$). (Fig. 3.)

Frequency and quantity per application: Mean, standard

Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

90

N. Dornic et al. / Regulatory Toxicology and Pharmacology 76 (2016) 87–93

Table 2
Factors influencing aromatherapy consumption among the general population: results of the univariate analyses by logistic regression.

Factor	Subcategory	OR	95% CI	p value
Sex	Females	1.00	reference	
	Males	0.532	[0.424–0.668]	<0.0001
Pregnancy status	Not pregnant	1.00	reference	
	Pregnant	1.514	[0.755–3.039]	0.243
Age	0–14	1.00	reference	
	15–24	0.873	[0.562–1.357]	0.546
	25–39	1.320	[0.813–2.144]	0.261
	40–59	1.558	[1.010–2.495]	0.045
	60–70	1.980	[1.308–2.996]	0.001
Socio-professional status	HIG	1.00	reference	
	LIG	0.953	[0.722–1.258]	0.734
	Unemployed	0.851	[0.500–1.447]	0.552
	Students/schoolchildren	0.416	[0.310–0.560]	<0.0001
	Retired	0.798	[0.543–1.174]	0.253
Place of residence (Departments)	IDF	1.00	reference	
	NE	0.829	[0.407–1.689]	0.605
	NW	1.031	[0.514–2.068]	0.931
	SE	1.177	[0.584–2.369]	0.649
	SW	0.914	[0.438–1.908]	0.811
Living place (City size)	2 K–20 K inhabitants	1.00	reference	
	20 K–100 K inhabitants	1.280	[0.811–2.018]	0.289
	<2 K inhabitants	1.110	[0.683–1.804]	0.675
	>100 K inhabitants	1.160	[0.761–1.768]	0.490
	Paris suburbs	0.998	[0.454–2.194]	0.997

Logistic regression analyses were used to calculate odds ratios and 95% confidence intervals. Percentages of aromatherapy products users (all routes of exposure confounded) among the general population according to different criteria (sex, pregnancy status, age, socio-professional status, region and city size) were compared to the benchmark.

HIG: Higher income groups.

LIG: Lower income groups.

IDF, NE, NW, SE, SW: « Ile-de-France » (i.e. Paris and surrounding), North-East, North-West, South-East and South-West of France respectively.

OR: odds ratio.

CI: confidence interval.

NS: not significant.

Table 3
Percentage of users of essential oils per dermal route.

Gender	Age	Percentage/number of individuals dermally exposed among sub-populations (percentages related to the general population)
Females (N = 769)	0–14 years (N = 150)	14,7% (N = 22)
	15–24 years (N = 102)	16,7% (N = 17)
	25–39 years (N = 147)	27,9% (N = 41)
	40–59 years (N = 237)	31,6% (N = 75)
	60–70 years (N = 97)	40,2% (N = 39)
	15–50 years pregnant women (N = 36)	41,7% (N = 15)
Males (N = 738)	0–14 years (N = 157)	15,3% (N = 24)
	15–24 years (N = 98)	13,3% (N = 13)
	25–39 years (N = 163)	20,2% (N = 33)
	40–59 years (N = 230)	17,8% (N = 41)
	60–70 years (N = 90)	13,3% (N = 12)

Percentages per groups of age and sex are given here. The number in brackets is the number of respondents. For example, on 102 females aged 15 to 24, 17 (16,7%) declared being exposed to EOs per dermal route.

deviations, median and P95 values for frequencies and quantities are in Table 5 and 6 respectively. Only values corresponding to N higher than 30 are presented, N being the number of responses collected per EO.

Frequencies data: for each type of EOs mean values, standard deviation, median and P95 are represented in day⁻¹. For example, female users apply *Vanilla* sp. EOs on average 0.34 times per day, with a P50 and a P95 exposed at least once a week (0.14) and at least once a day respectively (Table 4.). There is no significant difference between males and females mean frequency for *Lavanda* sp. and *Eucalyptus* sp. ($p < 0.05$). (Table 5.)

Quantities data: for each type of EO mean values, standard deviation, median and P95 are represented in number of drops. For example, male users apply on average 3.3 drops of *Lavanda* sp. per application, when the P50 and P95 apply 3.0 and 10.0 drops

respectively (Table 6.) As for frequency data, there is no difference between males and females concerning the mean number of drops per application for pooled data, *Lavanda* sp and *Eucalyptus* sp. (Table 6.)

4. Discussion

4.1. General consumption data

Our results demonstrate that aromatherapy is widespread in the French population. We found that sex, age, and being a student are determining factors in the prevalence of use of aromatherapy products, independent of geographic location. This finding of lower exposure in students is probably linked to their relatively lower incomes compared to other more elderly subpopulations.

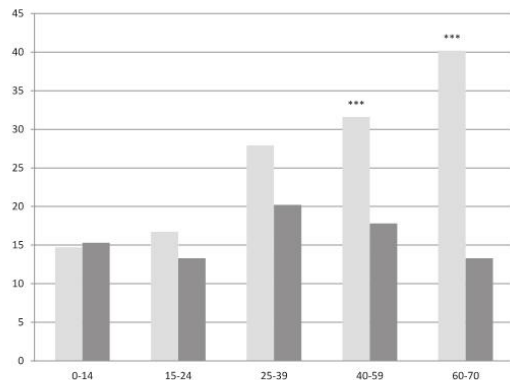


Fig. 1. Percentage of users through dermal route related to the general population: comparison per sex. Percentages of users are sorted per sex and age. Light grey and dark grey columns represent female and male percentages, respectively. A Chi-square test was performed to compare prevalence of users between males and females. Significant differences are symbolized above the columns with an asterisk. For example, the prevalence of females exposed per dermal route aged 60 to 70 is statistically higher than those of males of the same subcategory ($p < 0.001$). ***: significant differences at $p < 0.001$ between males and females prevalence.

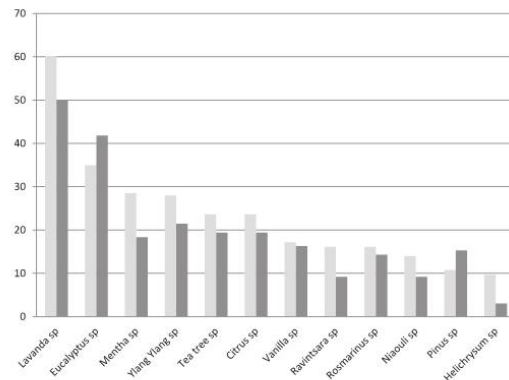


Fig. 2. Types of essential oils applied on the skin among adults: percentages related to the population of users exposed per dermal route. Light grey and dark grey columns represent females and males percentages of users per type of EOs, respectively (adults over 15 only, $N = 187$ females and 99 males). For example, 60% of adult females and 50% of adult males exposed per dermal route declare applying *Lavanda sp.* EOs on their skin. There is no significant difference between male and female percentages of users, no matter what the type of EO is.

Table 4
Statistical comparison of prevalence of users per age.

Females	0–14	15–24	25–39	40–59	60–70
0–14		NS	**	***	***
15–24			*	**	***
25–39				NS	NS
40–59					NS
60–70					
Males	0–14	15–24	25–39	40–59	60–70
0–14		NS	NS	NS	NS
15–24			NS	NS	NS
25–39				NS	NS
40–59					NS
60–70					

Percentages of users exposed per dermal route are compared here, using a Chi-square test. For example, the percentage of female consumers aged 15 to 24 is statistically different from those aged 25 to 39 ($p < 0.05$) but not from those aged 0 to 14.

*, **, ***: significant differences at $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively. NS: not significant.

Interestingly, the proportion of users tends to increase with age (all routes of exposure confounded) which might also explain that students, who are younger, are less prone to use aromatherapy. This tendency of use according to age is much more pronounced in women. In addition, we found that women were significantly higher consumers of aromatherapy than men in the general population. Surprisingly, pregnancy status seems having no influence on EOs consumption, i.e. the prevalence of pregnant female users is similar to that of non-pregnant females. This finding is of prime importance since this sub-population is particularly vulnerable, taking into account the potential effects of EOs on embryogenesis and the foetal development. Indeed, the deleterious of the terpenes present in these oils are still to be completely elucidated in particular for mixtures. Thus, and as a precautionary principle, a public health recommendation to avoid EOs in pregnant women should be clearly considered. An overall analysis of the products found on the French marketplace shows that some aromatherapy

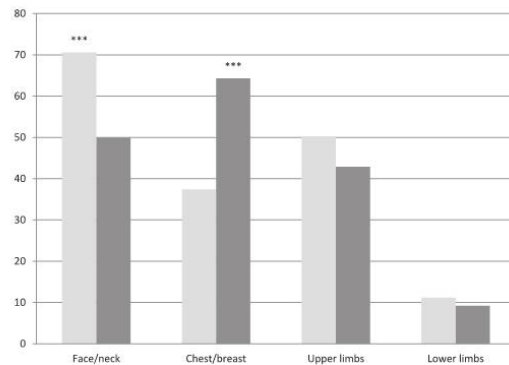


Fig. 3. Exposed body areas among adults - percentages related to the population of users exposed per dermal route. Prevalence of users per skin zones among cutaneous exposed consumers are represented here and compared per sex with a Chi-square test. Light grey and dark grey columns represent female and male percentages, respectively (adults over 15 only, $N = 187$ females and 99 males). For example, 71% of adult females and 50% of adult males declare applying EOs on their face or neck. The prevalence of females who apply EOs on their face is statistically higher than that of males ($p < 0.001$). Conversely, males apply more EOs on their chest than females ($p < 0.001$).

products clearly indicate to forbid their use by pregnant women through the mention “Do not use during pregnancy”. In this context, Sibbritt et al. studied EOs consumption among a large Australian pregnant and non-pregnant women panel in 2009 ($N = 8200$ respondents), showing a considerable use of aromatherapy oils by pregnant women (15% of pregnant respondents) (Sibbritt et al., 2014). The percentage of users in our study is much higher than that found in the Australian study. However, we acknowledge that our sample of pregnant women is quite small ($N = 38$), although it should alert on the potential exposure of this vulnerable population to EOs. It appears so from our study that precautions listed in some aromatherapy products are not always

Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

92

N. Dornic et al. / Regulatory Toxicology and Pharmacology 76 (2016) 87–93

Table 5
Frequency of skin use for each essential oil.

	Type of essential oil	Mean ^a	Standard deviation ^a	Median ^b	P95 ^c
Females only	<i>Lavanda</i> sp (N = 127)	0.19	0.31	0.14	1.00
	<i>Eucalyptus</i> sp (N = 76)	0.14	0.28	0.03	1.00
	<i>YlangYlang</i> (N = 56)	0.18	0.27	0.14	1.00
	<i>Mentha</i> sp (N = 55)	0.17	0.31	0.03	1.00
	<i>Tea tree</i> sp (N = 51)	0.18	0.30	0.14	1.00
	<i>Citrus</i> sp (N = 47)	0.29	0.39	0.14	1.00
	<i>Vanilla</i> (N = 36)	0.34	0.42	0.14	1.00
	<i>Ravintsara</i> sp (N = 36)	0.15	0.29	0.03	1.00
	<i>Rosmarinus</i> sp (N = 31)	0.32	0.42	0.14	1.00
	Males only	<i>Lavanda</i> sp (N = 62)	0.17	0.28	0.14
<i>Eucalyptus</i> sp (N = 53)		0.14	0.28	0.03	1.00

^a Results expressed in day-1: Homogeneity of the responses samples for 5 categories of age per sex (0–14, 15–24, 25–39, 40–59 and 60–70) was determined with a Kruskal-Wallis test. Homogenous samples were then pooled per type of EO in order to determine mean, standard deviation, median and 95th percentile. Results are indicated only when N ≥ 30 responses. For example, among females the median frequency of *Eucalyptus* species application is 0.14, corresponding to once a week. Furthermore, no significant difference was found between male and female mean frequencies for *Lavanda* sp. and *Eucalyptus* sp ($p > 0.05$).

Table 6
Number of drops used per application.

	Type of essential oil	Mean ^a	Standard deviation ^a	Median ^b	P95 ^c
Females only	<i>Lavanda</i> sp (N = 127)	3.35	2.98	3.00	10.00
	<i>Eucalyptus</i> sp (N = 76)	2.84	2.33	3.00	5.00
	<i>Ylang Ylang</i> (N = 56)	2.96	2.14	3.00	5.00
	<i>Mentha</i> sp (N = 55)	2.53	1.36	2.00	5.00
	<i>Tea tree</i> sp (N = 51)	2.98	3.65	2.00	5.00
	<i>Citrus</i> sp (N = 47)	3.09	2.87	2.00	5.00
	<i>Vanilla</i> sp (N = 36)	4.83	4.92	3.00	20.00
	<i>Ravintsara</i> sp (N = 36)	2.33	1.11	2.00	4.00
	<i>Rosmarinus</i> sp (N = 31)	2.77	1.50	3.00	5.00
	Males only	<i>Lavanda</i> sp (N = 62)	3.32	2.51	3.00
<i>Eucalyptus</i> sp (N = 53)		3.43	2.48	3.00	10.00

^a Results expressed in number of drops: As for frequencies, homogeneity of the responses samples for 5 categories of age per sex (0–14, 15–24, 25–39, 40–59 and 60–70) was determined with a Kruskal-Wallis test. Homogeneous samples were pooled per type of EO to calculate mean, standard deviation, median and 95th percentile. Results are indicated only for N ≥ 30 responses. For example, the mean quantity of *Lavanda* species used by males per application is 3 drops. No significant difference was found between male and female mean quantities for *Lavanda* sp. and *Eucalyptus* sp ($p > 0.05$).

taken into account within the population of pregnant females, suggesting a lack of communication about the potential risks due to the consumption of such products.

4.2. Dermal exposure

Studying aromatherapy per dermal route more thoroughly, we found, as for aromatherapy products in general, a special appeal of EOs for dermal use among females. However, a striking finding is that this difference between males and females was not found in children. Indeed, no significant difference was found between the proportions of users of topical aromatherapy products among boys and girls aged 14 years or less. This is probably due to the fact that the use of EOs in this specific population is not self-determined by children but probably related to the will of their parents. This finding suggests that parents are not aware of the potential dangers resulting of the exposition of their children to such products.

With regard to potential sensitization, the SCCS in 2012 identified 12 allergens components in cosmetic products considered at high risk of sensitization in consumers due to the high number of reported cases for these particular allergens, i.e. oxidized limonene and linalool, cinnamal, cinnamyl alcohol, citral, coumarin, eugenol, farnesol, geraniol, hydroxycitronellal, HICC, and isoeugenol (SCCS, 2012). Exposure, most particularly the amount of allergens per unit area and accumulated dose over time are risk factors for the induction of skin sensitization (Kimber et al., 2008; Paramasivan et al., 2010). Thus, the SCCS considered that a limitation of 11 of these allergens in cosmetic products could be protective against contact allergy (all of the above-named except HICC that should be

banned according to the SCCS). These 11 molecules are also found in EOs (ANSM, 2008a), but no specific regulation is actually considered in Europe to limit them in topical aromatherapy products in the same way as cosmetic products. This type of products seems however to be considered in the risk analysis as a source of co-exposure to contact allergens, which is not at present given the lack of clarity from a regulatory point of view. Limonene for example is found in up to approximately 96% in some *Citrus* species (Tisserand and Young, 2013). Linalool (oxidized form), is present in *Lavanda* species (Hagvall et al., 2008). Further investigation is however needed to clarify the specific composition of each EO, both qualitatively and quantitatively. A probabilistic statistical approach, most particularly the Monte Carlo method, by coupling our gathered data with the composition of the different types of EOs that can be found in the literature seems the most appropriate method to calculate the global exposure to certain molecules of interest. Such approach has already been used in our laboratory to estimate human exposure to nail cosmetics for example, (Ficheux et al., 2014), or by others to estimate exposure to cosmetic products (McNamara et al., 2007; O'Mahony et al., 2014; Comiskey et al., 2015).

Amongst the different types of EOs we studied, the case of *Lavanda* is striking as our work demonstrates that this oil is the most frequent product used topically by male and female consumers. Although to the best of our knowledge, there exists no database reporting skin allergenicity to EOs in France that could be used to compare our results. As a result, there is no specific information campaigns alerting the general population on the risk of sensitization associated with the use of lavender. This might be a

clue that may explain the high prevalence of contact allergies to lavender derivatives found in the French population by Schoeffler et al. (1.33% of the patch-tested population for lavender absolute and 1.07% for official lavender oil) (Schoeffler et al., 2013).

With regard to the types of EOs applied on the skin, although there is no significant difference between the proportions of users by sex, that males use more *Eucalyptus* and *Pinus* oils than females. For all other types, the proportion of female users is higher.

Surprisingly, we also noticed a significant difference of sites of exposures behavior between men and women. In fact, males are more frequently exposed on their chest, whereas females usually apply products on their face and neck. These parameters are of main importance particularly as regard to contact allergy, and photosensitization (photo-toxicity and photo-allergenicity). Indeed, besides the amount of product applied and the exposed surface, sensitization risk has been found to depend on the application site and the identity of the molecules, i.e. the inherent potency of the contact allergen (Kimber et al., 2008). Recently, our laboratory showed that face is also a highly exposed zone to cosmetic products. Adult females over 15 years of age for example, use on average 9 different products upon their face daily, with a 95th percentile exposed to 18 products (Ficheux et al., 2015). It has been demonstrated that sex (females) and age are risk factors associated with contact allergies to fragrance molecules (Buckley et al., 2003; Uter et al., 2001). Considering our two studies, co-exposure to recurrent molecules arising from the consumption of cosmetics and EOs could be one of the factors explaining why females above a certain age are more subject to fragrance molecules sensitization.

In addition, with regard to photo-toxicity and photo-allergy, the fact that females expose more frequently their face and neck is to be noted as this area is particularly photo-exposed. This is important, considering some well-known photo-allergenic compounds of EOs such as furocoumarins (e.g. psoralens or bergapten) present in *Citrus* (Tisserand and Young, 2013). These molecules have also been largely involved in skin cancers (Wu et al., 2015). On the contrary, the main site of skin exposure in men is chest which is a photo-protected site. This may explain the lower prevalence of contact allergy in males.

5. Conclusion

Consumers are increasingly concerned about their health and the products they consume, i.e. drugs, cosmetics or diet. Paradoxically, although EOs can contain potentially toxic, carcinogenic, allergenic, phototoxic or photo-allergenic molecules, they seem to escape this trend, which may be explained by the “natural” label claimed by these products. Our results show, however, that their use is not rare and may potentially be a risk, at least in specific sub-populations particularly exposed, i.e. pregnant females and females. This finding is of concern in terms of public health given the relative lack of regulatory control on this type of products. Our preliminary results might be the basis for health campaigns alerting specific sub-populations on the inherent risk of the use of EOs. In addition, a better knowledge of essential oils consumption is of utmost importance. Further studies should determine the extent of exposure to some allergens of concern through application of EOs, in a quantitative manner in order to allow safety and regulatory authorities to better understand the extent of the exposure of consumers to contact allergens.

Transparency document

Transparency document related to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.01.016>

References

- ANSM, 2008a. Recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques.
- ANSM, 2008b. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. Contribution pour l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques contenant des huiles essentielles.
- Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., Idaomar, M., 2008. Biological effects of essential oils – a review. *Food Chem. Toxicol.* 46, 446–475.
- Biesterbos, J.W.H., Dudzina, T., Delmaar, C.J.E., Bakker, M.L., Russel, F.G.M., von Goetz, N., Scheepers, P.T.J., Roeleveld, N., 2013. Usage patterns of personal care products: important factors for exposure assessment. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 55, 8–17.
- Buckley, D.A., Rycroft, R.J.G., White, I.R., McFadden, J.P., 2003. The frequency of fragrance allergy in patch-tested patients increases with their age. *Br. J. Dermatol.* 149, 986–989.
- Comiskey, D., Api, A.M., Barratt, C., Daly, E.J., Ellis, G., McNamara, C., O'Mahony, C., Robinson, S.H., Safford, B., Tozer, S., 2015. Novel database for exposure to fragrance ingredients in cosmetics and personal care products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 72 (3), 660–672.
- European Pharmacopeia: essential oils - Aetherolea (01/2008:2098). <http://180.168.103.34:7942/zl/EP7/2098E.PDF> [online] consulted on December 1, 2015.
- EU, 2009. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on Cosmetic Products.
- Ficheux, A.S., Morisset, T., Chevillotte, G., Postic, C., Roudot, A.C., 2014. Probabilistic assessment of exposure to nail cosmetics in French consumers. *Food Chem. Toxicol.* 66, 36–43.
- Ficheux, A.S., Wesolek, N., Chevillotte, G., Roudot, A.C., 2015. Consumption of cosmetic products by the French population. First part: frequency data. *Food Chem. Toxicol.* 78, 159–169.
- Hagvall, L., Sköld, M., Bråred-Christensson, J., Börje, A., Karlberg, A.-T., 2008. Lavender oil lacks natural protection against autooxidation, forming strong contact allergens on air exposure. *Contact Dermat.* 59, 143–150.
- Huang, H.-L., Tsai, T.-J., Hsu, N.-Y., Lee, C.-C., Wu, P.-C., Su, H.-J., 2012. Effects of essential oils on the formation of formaldehyde and secondary organic aerosols in an aromatherapy environment. *Build. Environ.* 57, 120–125.
- Hwang, E., Shin, S., 2015. The effects of aromatherapy on sleep improvement: a systematic literature review and meta-analysis. *J. Altern. Complement. Med. N. Y. N.* 21, 61–68.
- IARC, 2012. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Volume 100F.
- Kimber, I., Dearman, R.J., Basketter, D.A., Ryan, C.A., Gerberick, G.F., McNamee, P.M., Lalko, J., Api, A.M., 2008. Dose metrics in the acquisition of skin sensitization: thresholds and importance of dose per unit area. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 52, 39–45.
- Marzouk, T., Barakat, R., Ragab, A., Badria, F., Badawy, A., 2014. Lavender-thymol as a new topical aromatherapy preparation for episiotomy: a randomised clinical trial. *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.* 1–4.
- McNamara, C., Rohan, D., Golden, D., Gibney, M., Hall, B., Tozer, S., Safford, B., Coroama, M., Leneveu-Duchemin, M.C., Steiling, W., 2007. Probabilistic modelling of European consumer exposure to cosmetic products. *Food Chem. Toxicol.* 45, 2086–2096.
- O'Mahony, C., Comiskey, D., Daly, E.J., McNamara, C., 2014. Aggregate exposures to existing and novel fragrances in consumer products. *Toxicol. Lett.* S110. Abstracts of the 50th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX) 229, Supplement.
- Paramasivan, P., Lai, C., Pickard, C., Ardern-Jones, M., Healy, E., Friedmann, P.S., 2010. Repeated low-dose skin exposure is an effective sensitizing stimulus, a factor to be taken into account in predicting sensitization risk. *Br. J. Dermatol.* 162, 594–597.
- SCCNFP, 2000. Opinion Concerning Methyl Eugenol.
- SCCS, 2012. Opinion on Fragrance Allergens in Cosmetic Products.
- Schoeffler, A., Waton, J., Latache, C., Poreaux, C., Cuny, J.-F., Schmutz, J.-L., Barbaud, A., 2013. Changes in the European baseline series from 1981 to 2011 in a French dermatology-allergology centre. *Ann. Dermatol. Vénérologie* 140, 499–509.
- Sibbritt, D.W., Catling, C.J., Adams, J., Shaw, A.J., Homer, C.S.E., 2014. The self-prescribed use of aromatherapy oils by pregnant women. *Women Birth* 27, 41–45.
- Tang, S.K., Tse, M.Y.M., 2014. Aromatherapy: does it help to relieve pain, depression, anxiety, and stress in community-dwelling older persons? *Biomed. Res. Int.* 2014, 430195.
- Tisserand, R., Young, R., 2013. *Essential Oil Safety: a Guide for Health Care Professionals*. Elsevier Health Sciences, p. 524, 580–582.
- Ujije, Y., Okada, H., 2015 Mar. Factors affecting the use of complementary and alternative medicine among Japanese university students. *J. Complement. Integr. Med.* 12 (1), 89–94.
- Uter, W., Schnuch, A., Geier, J., Pfahler, G., Gefeller, O., IVDK study group, Information Network of Departments of Dermatology, 2001. Association between occupation and contact allergy to the fragrance mix: a multifactorial analysis of national surveillance data. *Occup. Environ. Med.* 58, 392–398.
- Wu, S., Han, J., Feskanich, D., Cho, E., Stampfer, M.J., Willett, W.C., Qureshi, A.A., 2015. Citrus consumption and risk of cutaneous malignant melanoma. *J. Clin. Oncol.* 23, 2500–2508.
- Wu, X.M., Bennett, D.H., Ritz, B., Cassidy, D.L., Lee, K., Hertz-Picciotto, I., 2010. Usage pattern of personal care products in California households. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 48, 3109–3119.

Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

Le but de ces travaux était de définir l'importance réelle de la consommation d'huiles essentielles au sein de la population générale française. Une attention particulière a été portée sur la voie cutanée dans le but de définir, chez les utilisateurs, les huiles essentielles les plus appliquées sur la peau, mais aussi les zones corporelles préférentiellement exposées. Des données de fréquence d'usage et de quantité par utilisation ont également été recherchées, permettant de caractériser l'exposition des consommateurs.

Des données importantes ont été générées grâce à ces travaux. Premièrement, ces travaux confirment que l'aromathérapie jouit d'une popularité relativement importante au sein de la population française. 34% des sondés déclarent en effet consommer des huiles essentielles, toutes voies d'exposition confondues (inhalation, voie cutanée ou voie orale). Par ailleurs, il n'est pas rare de rencontrer des gens consommant ces huiles de ces 3 façons différentes. L'aromathérapie semble tout particulièrement populaire au sein des femmes âgées de plus de 40 ans.

Ce constat a également été confirmé par voie cutanée. 27% de la population féminine globale déclare en effet utiliser des huiles essentielles, contre 17% des hommes interrogés. Chez ces personnes, l'huile essentielle de lavande est la plus utilisée (60% de femmes et 50% d'hommes), suivie par l'eucalyptus (35% et 42%, respectivement). D'autres types huiles ont également été retrouvées comme très utilisées (Menthe, Ylang-ylang, arbre à thé, citrons et agrumes, vanille, romarin, ravintsara, niaouli mais aussi pin).

Les zones corporelles préférentiellement exposées diffèrent selon le sexe. Les femmes semblent en effet appliquer leurs produits au niveau du visage, tandis que les hommes préfèrent les appliquer au niveau du buste. Comme décrit précédemment, ces huiles comportent naturellement des substances parfumantes sensibilisantes, fréquemment utilisées dans les compositions cosmétiques. Il apparaît donc comme essentiel de caractériser ces substances, de manière qualitative et quantitative à des fins d'analyse du risque de sensibilisation cutanée. Cette caractérisation fait l'objet de la deuxième partie de ce chapitre.

Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

Partie B : Composition qualitative et quantitative des huiles essentielles les plus utilisées par la population française – Création d'une base de données pour l'évaluation de l'exposition aux allergènes provenant de l'aromathérapie par voie cutanée (publications 2 et 3)

Les travaux précédents ont permis de démontrer la proportion relativement importante d'utilisateurs d'huiles essentielles par voie cutanée au sein de la population française, tout particulièrement chez les femmes d'un certain âge. Ces résultats ne permettent pas à eux seuls d'évaluer l'exposition de ces derniers aux substances allergisantes, pour ce faire une étude approfondie de la composition des huiles les plus utilisées est nécessaire.

Il existe un très grand nombre d'huiles essentielles sur le marché. Les compositions de ces dernières diffèrent de façon plus ou moins importante selon la plante ou l'extrait de plante à l'origine du produit (agrumes, lavandes, menthes, ...), mais peuvent également fortement varier pour deux produits *a priori* similaires. La composition d'une huile de lavande officinale peut varier d'une marque à l'autre de façon très importante de façon qualitative et quantitative bien que vendues sous un même nom latin (*Lavandula angustifolia*). Ces différences peuvent être la conséquence de nombreux paramètres externes, tels que l'origine géographique de la plante originelle, les conditions climatiques ou encore le procédé d'extraction de l'huile. La prise en compte de cette variabilité est donc une priorité pour identifier les substances sensibilisantes présentes, mais également pour mettre en place un modèle d'exposition probabiliste de bonne qualité.

Contrairement aux produits cosmétiques pour lesquels la composition quantitative est tenue secrète (pour leur grande majorité du moins), celle des huiles essentielles est largement documentée dans la littérature scientifique. L'objectif principal de ces travaux a donc été d'étudier la composition qualitative et quantitative des huiles essentielles les plus communément retrouvées lors de l'enquête de consommation. Pour se faire, une étude exhaustive de différentes bases de données scientifiques a été réalisée.

Ces travaux ont donné lieu à une deuxième publication :

Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., 2016. Qualitative and quantitative composition of essential oils: a literature-based database on contact allergens used for safety assessment. Regul. Toxicol. Pharmacol. 80, 226-232.

Cette publication est présentée dans la section qui suit.



Contents lists available at ScienceDirect

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph



Qualitative and quantitative composition of essential oils: A literature-based database on contact allergens used for safety assessment



N. Dornic*, A.S. Ficheux, A.C. Roudot

Laboratoire d'Évaluation du Risque Chimique pour le Consommateur (LERCCo), Université Européenne de Bretagne, Université de Bretagne Occidentale (UEB-UBO), UFR Sciences et Techniques, 6 Av. Victor Le Gorgeu, CS93837 29238, Brest Cedex 3, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 May 2016
Received in revised form
18 June 2016
Accepted 21 June 2016
Available online 29 June 2016

Keywords:

Aromatherapy
Exposure assessment
Database
Contact sensitization
Dermal exposure

ABSTRACT

The risks related to the use of essential oils are difficult to ascertain at present, due in part to the large number of different oils available on the market, making it difficult for the risk assessor. Essential oils may contain skin allergens in significant amounts, and could thus pose a risk to the consumer. The aim of our study was to collect as much qualitative and quantitative data as possible on allergens present in essential oils. 11 types of essential oils, with 25 respective subspecies, were taken into account based on a previous survey. Based on the literature, 517 dosages were recorded from 112 publications, providing precious information for probabilistic exposure assessment purposes. 22 substances recognized as established allergens were found in the essential oils we included. Of these, 11 are also found in cosmetics as fragrance components. These results are of major importance regarding co-exposure to fragrance allergens. Moreover, this could lead to regulatory measures for essential oils in the future, as it is the case for cosmetic products, in order to better protect consumers against skin allergy.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Aromatherapy, first named in 1937 by René-Maurice Gattefossé, is an alternative therapy that can be defined as the use of essential oils (EOs) for medical purposes (Gattefossé and De Courmelles, 1937). These EOs contain chemicals such as cineole, camphor or menthol, exerting a pharmacological action by penetration of the body through different routes, i.e. by oral intake, inhalation or by dermal route after transcutaneous penetration (ANSM, 2008). As seen in a previous study, EO consumption is relatively widespread in France, particularly among females (Dornic et al., 2016). This finding could be explained by the fact that these women, in a health perspective, are looking for "mild" and "natural" therapies, which is increasingly alleged for aromatherapy products present in the marketplace. Although these EOs actually contain compounds naturally produced in the natural environment by higher plants, their consumption may nevertheless represent a risk for health, given their composition. Indeed their consumption may cause adverse effects when used inappropriately. Overdoses for example may cause serious damage such as seizures or coma, even

resulting in death in vulnerable individuals. Repeated intakes in significant amounts may cause systemic toxic effects such as nephropathy or necrosis. EOs can also exert local toxicity after topical exposure, e.g. irritation, corrosion, burns or contact sensitization (Posadzki et al., 2012). For the latter pathology, although this does not represent a life-threatening emergency, unlike some of those described above, it has a significant impact from a public health perspective, either in terms of financial impact or of the impaired quality of life of the patients (SCCS, 2012). Contact sensitization may be caused by numerous substances present in consumer products intended to come into contact with skin, which is precisely the case for EOs. Skin sensitization to EOs is well described in the literature (De Groot and Schmidt, 2016; Sabroe et al., 2016; Uter et al., 2010). Another important source of exposure to contact allergens is cosmetics, containing synthetic or natural chemicals present in fragrances, called "fragrance allergens". The Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) expressed an opinion highlighting the fact that "contact allergy to fragrances is relatively common, affecting 1–3% of the general population" (SCCS, 2012). Recommendations were made to reduce the extent of exposure for some substances of particular concern in cosmetic products. Indeed, contact sensitization is known to be correlated to the amount applied per unit area of the allergen, and the accumulated dose over time (SCCS, 2012). It appears therefore that reducing

* Corresponding author.

E-mail address: nicolas.dornic@univ-brest.fr (N. Dornic).

exposure could have beneficial effects on the prevalence of contact allergy. However, a striking finding for us is the absence of such recommendations for EOs, although these products, like cosmetics, contain the same contact allergens, e.g. limonene or geraniol, in relatively large amounts (Uter et al., 2010). This lack of regulatory measures is fully understandable given that the SCCS, although acting as an expert committee dedicated to the safety of cosmetic products, cannot act in the same way for EOs. Indeed, this type of product does not respond to a specific European regulation. As a consequence the extent of EO consumption, as well as that of allergens, is not studied. Not taking into account EO exposure could be a loophole in the risk assessment for skin sensitization. To study this exposure, a key parameter lies in knowledge of the qualitative and quantitative composition of EOs. Thus, we chose to present a literature-based database describing contact allergens present in some EOs of interest, both qualitatively and quantitatively, giving some concrete examples to illustrate the benefits of this tool.

2. Materials and methods

2.1. Definition of the types of essential oils to be included in the database

A previous study was conducted on 1507 French individuals, giving information on the percentage of users, types of EOs used by consumers, frequency and number of drops per use as well as the area of application on the body (Dornic et al., 2016). The types of EOs we included in the database were those consumed by more than 10% of respondents, i.e. Lavanda, Eucalyptus, Mentha, Ylang ylang, Tea tree, Citrus, Ravintsara, Rosmarinus, Niaouli, Pinus and Vanilla. Helychrysum was excluded given the relatively low prevalence of users among the population (Dornic et al., 2016). Depending on its type, each EO may include several subspecies with different common names. We established which subspecies were sold as EOs liable to be used by consumers, by closely observing the products present in the marketplace and on shopping sites on the web. For example, Lavanda is a generic term which can include several Latin scientific names, i.e. *Lavandula angustifolia*, *Lavandula stoechas* or *Lavandula pinnata*. The first ones are sold as EOs under the common names “Lavender” and “Spike lavender”, and were thus included in the database as Lavanda. *Lavandula pinnata* is not sold as an aromatherapy product and was excluded. Conversely, Ylang ylang EO consists of a single subspecies, also known as *Cananga odorata*.

2.2. Chemicals of interest

Given that each EO may be composed of hundreds of different compounds, a selection of the substances was also carried out. The chemicals we chose to include in this database were the allergens with sufficient human evidence and described by the SCCS as “established contact allergens in humans”, i.e. 54 individual chemicals known to cause skin sensitization. The case of cineole (eucalyptol) has undergone special treatment. Although this chemical was not included in the SCCS list, it is still cited as a major component of Eucalyptus spp. LEAF OIL and found in significant quantities in a number of other essential oils. Moreover, cineole is classified as a skin sensitizer according to the Classification, Labelling and Packaging (CLP) regulation (H317: May cause an allergic skin reaction) (ECHA). As a consequence, we added it to the database. Pinenes were considered as the sum of α and β forms.

2.3. Data collection on compositions

Research was conducted in order to obtain a sufficiently large

number of qualitative and quantitative data. To achieve this, the research was conducted on the PUBMED and SCIEENCEDIRECT databases, but also in the Journal of Essential Oil Research, given that this journal contains numerous publications on natural product chemistry and essential oil analysis, not listed in these databases.

For each EO, research was carried out by searching for the Latin names of the different types of oil, e.g. “*Lavandula angustifolia*” for Lavanda, connected to the terms “essential oil” or “composition”. All unusable data, e.g. concentrations expressed in an unfeasible unit or partial assays, were not exploited.

For some types of EOs, e.g. Lavanda, the date of publication was limited when the number of available publications was too high, but also to obtain the latest available data. For others, e.g. Pinus, no deadline was fixed given the relatively small number of available and usable data.

Usually, we checked whether the compounds selected previously were present in the different publications we collected, in order to include each concentration in the database (in %).

2.4. Compilation of concentrations and processing into probabilistic data

To the best of our knowledge, no market share study is able to give the precise consumption for the different subspecies available to consumers. For example, for Lavanda, it is impossible to determine whether the consumption of “lavender” is higher or lower than that of “spike lavender”. It is therefore impossible to determine the exact probability of occurrence of a particular subspecies for each EO. We therefore chose to assign the same probability of occurrence for each EO subspecies.

Data were sorted and compiled as follows (Fig. 1):

Step 1: For each EO, chemicals that were present in the list of known allergens were included with the corresponding concentration. Each concentration was expressed in percentage and rounded to the nearest tenth. When the substance was found in trace amounts, the concentration was considered as 0.1%. All concentrations were gathered in an Excel format table. For example, 16 publications describing data on concentrations for 53 different Lavanda were collected.

Step 2: For a specific allergen and a specific type of oil, each sample was regarded as having an equal probability of being consumed. Concentrations in percentage were divided by 100 to obtain a fraction used in the calculation. Data were sorted into ascending order and their respective probabilities of occurrence were calculated. These probabilities were determined by dividing the number of occurrences of each concentration by the total number of collected data. For example, on 53 collected assays for Lavanda, 3 identified a concentration of pinenes equal to 1%, giving a respective probability of 3/53, i.e. 0.0566.

Step 3: All the concentrations with their respective probabilities were then converted in a discrete-type density of probability using @Risk version 6 software. The different steps of the data compilation are explained in Fig. 1.

2.5. General calculation using the database for a probabilistic exposure assessment

Skin sensitization risk assessments for allergens are currently based on the knowledge of exposure based on the dose per unit area. In the same manner as Comiskey et al., we included questions about specific application sites in our previous consumption survey (Comiskey et al., 2015; Dornic et al., 2016). By crossing the collected data on body areas and data from the present database, it was possible to calculate exposure per unit of body surface area. For the calculation of exposure to a specific site of application, a generic

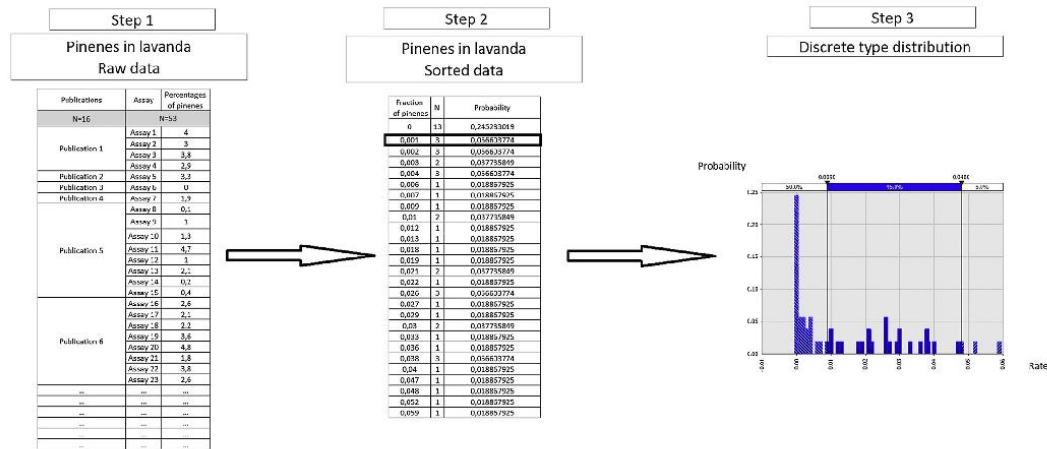


Fig. 1. Building probabilistic data with raw concentrations – this diagram shows the different steps used to transform raw collected data into a density of discrete probability, based on the example of pinenes in Lavanda. Step 1 – Gathering the raw data collected in the literature in an Excel format table. For example, 16 publications describing data on concentrations for 53 different Lavanda were collected (grey cells). Step 2 – Sorting the data in ascending order and calculating the respective probabilities of occurrence. Percentages in % were divided by 100 to obtain the fraction of pinenes. For example, among 53 collected assays, 3 identified a concentration of pinenes equal to 0.1%, giving a respective probability of 0.0566 (framed cells). Step 3 – Processing raw data into a discrete-type density of probability with @Risk version 6 software.

formula was determined:

$$\text{Exposure per area} \left(\frac{\mu\text{g allergen}}{\text{cm}^2} \right) = \left(\frac{W(N_1 \times E_1 + \dots + N_x \times E_x)}{\text{Surface}} \right)$$

where W is the weight in μg of an essential oil drop for which a standard weight value of 30,000 μg per drop can be used, according to Tisserand and Young. N is the number of drops used per application of the oil. E is the discrete probability distribution of the concentration for the considered allergen in the oil. x is the number of different types of oils that can be used per application. Surface , is the normal distribution curve of the surface of the area to which the product is applied, derived from skin surface data available in the *Exposure Factor Handbook, 2011 version* published by the United States Environmental Protection Agency (USEPA) (USEPA, 2011). R_f is the retention factor, which corresponds to the amount of product retained on the skin after application. R_f is considered to be 1 when applied pure on the skin, corresponding to a product applied directly, or 0.1 when applied using a cotton/cloth, based on the assumption that 90% of the product remains impregnated in the cloth, in the same manner as the SCCS proceeds for cosmetics (SCCS, 2015).

Using a probabilistic model and the Monte-Carlo method, with @Risk version 6 software, this formula was intended to calculate means, medians, standard deviations, 50th and 95th percentiles of exposure for the considered allergen.

2.6. Example of using the database

To illustrate the benefits of the database, an example of dermal exposure was conducted, comparing the case of two individuals who responded to our previous survey (Dornic et al., 2016). The second case is a male aged 47 who uses a mixture of three drops of Lavanda and one drop of Tea tree oil once a week, also on his feet,

directly on the skin and not with a cloth. An allergen, cineole, was randomly selected to illustrate the model. By dividing the discrete probability distributions from our database with a normal

Table 1
Different subspecies of EOs selected to be included in the database.

Types	Subspecies	
	Latin scientific name	Common name
Lavanda	<i>Lavandula angustifolia</i>	True lavender
	<i>Lavandula stoechas</i>	Lavender stoechas
	<i>Lavanda x intermedia</i>	Lavandin
	<i>Lavanda latifolia</i>	Spike lavender
Eucalyptus	<i>Eucalyptus globulus</i>	Eucalyptus
	<i>Corymbia citriodora</i> ^a	Lemon eucalyptus
	<i>Eucalyptus radiata</i>	Eucalyptus radiata
Ravintsara	<i>Cinnamomum camphora</i>	Camphor oil
Niaouli	<i>Melaleuca quinquenervia</i>	Niaouli
Ylang ylang	<i>Cananga odorata</i>	Ylang ylang
Rosmarinus	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Rosemary
Tea tree	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Tea tree
Pinus	<i>Pinus sylvestris</i>	Pine
	<i>Pinus nigra</i>	Black pine
	<i>Pinus ponderosa</i>	Ponderosa pine
Mentha	<i>Mentha piperita</i>	Peppermint
	<i>Mentha spicata</i>	Spearmint
	<i>Mentha arvensis</i>	Cornmint
Citrus	<i>Citrus x paradisi</i>	Grapefruit
	<i>Citrus aurantium</i>	Orange
	<i>Citrus reticulata</i>	Tangerine
	<i>Citrus aurantifolia</i>	Lime
	<i>Citrus limon</i>	Lemon
Vanilla	<i>Citrus bergamia</i>	Bergamot
	<i>Vanilla planifolia</i>	Vanilla
N = 11	N = 25	

For each type of essential oil the different subspecies available on the market and potentially consumable by users are given. For example, the essential oils *Eucalyptus globulus*, *Corymbia citriodora* and *Eucalyptus radiata* may be sold under the generic name "Eucalyptus".

25 different subspecies were included, corresponding to 11 different types of essential oils.

^a Not referenced in the genus *Eucalyptus* but in the tribe *Eucalyptae*.

distribution curve for feet, the 95th percentile of exposure in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ for cineole was calculated and considered as a “worst case” scenario of exposure.

For the example, the formula was as follows:

$$\text{Exposure per foot} \left(\mu\text{g allergen} / \text{cm}^2 \right) = \left(\frac{30.000(N_1 \times E_1 + \dots + N_x \times E_x)}{\frac{\text{Surface}_f}{2}} \right) \times R_f$$

Surface_f corresponds to the normal distribution curve of the surface for feet in cm^2 for males or females, depending on the case, divided by 2 to calculate the exposure per foot (USEPA, 2011). R_f was considered to be 1 for the male subject and 0.1 for the female subject. 10,000 iterations were performed using @Risk version 6 software to obtain means, medians, standard deviations, 50th and 95th percentiles of exposure for cineole for the two individuals.

3. Results

3.1. Different subspecies included in the database

All the different Latin names for each type of EO with the corresponding common names are presented in Table 1. Of the 11 different types of essential oils included in our study, the results show that 25 different products with respective Latin names can be purchased and used for skin application purposes. The number of different subspecies available is different depending on each type of oil. *Mentha* for example consists of 3 subspecies that are *Mentha*

piperita, *Mentha spicata* and *Mentha arvensis*. For others, only one subspecies is available on the marketplace. Tea tree for example, is only available under the Latin name *Melaleuca alternifolia* (Table 1.).

3.2. Studied chemicals

In the 517 assays collected from 112 publications from different sources, 22 different allergens listed by the SCCS and recognized as established contact allergens in humans are present in varying amounts in EOs. The occurrence of each allergen is presented in Fig. 2. More precisely, pinenes are present in 426 out of 517 dosages (82%), limonene in 410 (79%), α -terpineol in 308 (60%), β -caryophyllene in 298 (58%) and terpinolene in 199 (38%) of the total number of collected data. Others such as vanillin and cinnamyl alcohol are present in only one type, i.e. Vanilla and Ylang ylang respectively. Their percentage of relative occurrence has not been calculated given that these are present in only one type of EO (Fig. 2).

Based on an in-depth examination of the nature of the compounds in each type of oil, it appears that some EOs may contain numerous different substances known to cause sensitization. Ylang contains the highest number of different allergens, with a total of 16. This is followed by Eucalyptus (15), Citrus (12), Lavanda (11), *Mentha* (11), Niaouli (11), Rosmarinus (10), Pinus (10), Ravintsara (8) and Tea tree (7). Only 1 allergen is present in Vanilla oil, i.e. vanillin (Table 2.). In terms of their concentration, some of them are present in particularly high quantities. The 3 allergens with the highest mean concentrations by type of EO are given in Table 2. Pinenes are ranked among the top 3 allergens in 7 types of EOs, i.e.

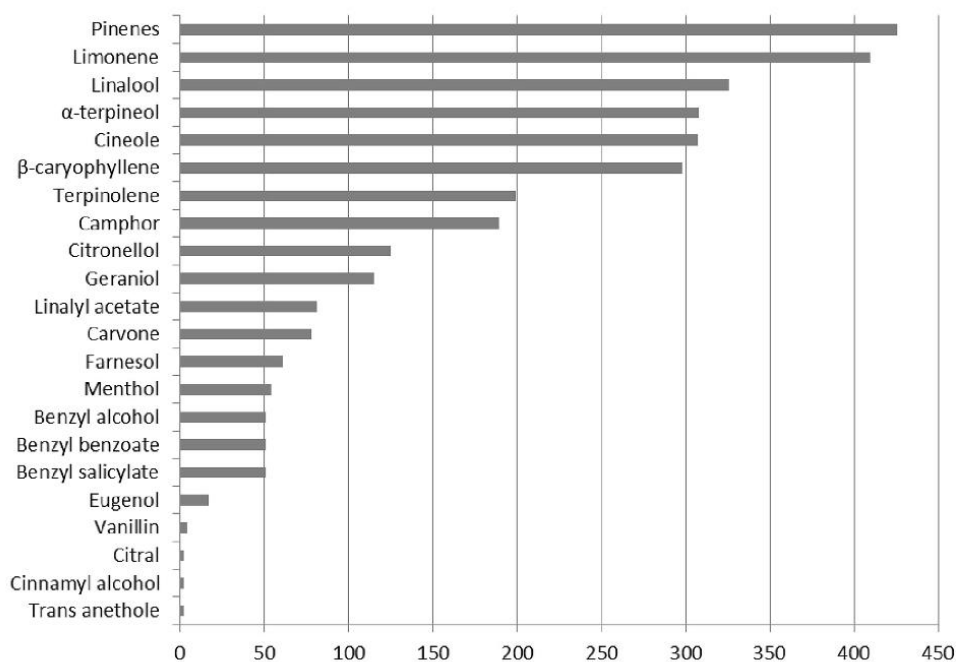


Fig. 2. Occurrence of allergens in the studied essential oils – the occurrence of each allergen found in different species is represented here, based on the collected studies. For example, pinenes are found in 426 EOs out of 517 recorded dosages (82%).

Table 2
Top 3 allergens with the highest rates per type of essential oil.

Type of essential oil	Number of different allergens	3 allergens with the highest rates (mean concentrations in percentages)
Ylang	16	Benzyl alcohol (12.0%) Linalool (11.0%) Benzyl benzoate (7.0%)
Eucalyptus	15	Cineole (46.7%) Pinenes (5.5%) Citronellol (4.6%)
Citrus	12	Limonene (68.3%) Pinenes (6.7%) Linalyl acetate (4.8%)
Lavanda	11	Cineole (14.8%) Linalyl acetate (14.7%) Camphor (9.9%)
Mentha	11	Carvone (17.7%) Menthol (16.9%) Limonene (4.3%)
Niaouli	11	Cineole (30.3%) Pinenes (8.0%) α -terpineol (6.8%)
Rosmarinus	10	Cineole (33.2%) Camphor (15.0%) Pinenes (16.8%)
Pinus	10	Pinenes (65.1%) β -caryophyllene (2.7%) Limonene (2.2%)
Ravinstara	8	Camphor (45.7%) Cineole (16.5%) Pinenes (3.7%)
Tea tree	7	Cineole (3.4%) α -terpineol (3.0%) Pinenes (2.6%)
Vanilla	1	Vanillin (83.6%)

For each type of EO the number of different allergens possibly present in the product, and the 3 most concentrated allergens, are given with their respective mean concentrations. For example, cineole is the most concentrated allergen found in Eucalyptus (mean of 46.7%).

Eucalyptus, Tea tree, Citrus, Ravintsara, Rosmarinus, Niaouli and Pinus, with mean concentrations of 5.5%, 2.6%, 6.7%, 3.7%, 16.8%, 8.0% and 65.1% respectively. Similarly, cineole is found in 6 types of EOs, i.e. Lavanda, Eucalyptus, Tea tree, Ravintsara, Rosmarinus and Niaouli, with mean concentrations of 14.8%, 46.7%, 3.4%, 16.5%, 33.2% and 30.3% respectively (Table 2.).

3.3. Example of use of the database - Exposure to cineole on feet

Both scenarios used to illustrate the merits of this work enabled quantitative exposure per foot to be calculated for the selected allergen (see the scenarios in 2.6 section). Two examples of a probabilistic distribution of exposure to cineole are given in Fig. 3a and b, for males and females respectively. Considering the 95th percentile of exposure as the worst case for the considered individual, this male subject is exposed to 61.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ of cineole per foot and per application, corresponding to an acute exposure at a frequency of at least once per week. For the female subject, her consumption results in a 95th percentile of exposure of 5.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ of cineole. Unlike the male user, this cutaneous application is performed occasionally and not weekly. Means, medians, standard deviations, 50th and 95th percentiles of exposure for cineole are given in Fig. 3a and b for the two individuals.

4. Discussion

4.1. Interest and strengths of the database

Our results demonstrate that the consumption of essential oils

by dermal route is a source of exposure to numerous skin sensitizers. This finding does not constitute a discovery, given that skin sensitization to EOs is already known in the medical community (De Groot and Schmidt, 2016; Sabroe et al., 2016; Uter et al., 2010). However, this work provides information on the qualitative and quantitative exposure to allergens from the application of aromatherapy products. The major strength of this database developed is the relatively high number of collected data on different types of EOs. The variability in composition between the different subspecies that may compose a single type of oil can therefore be taken into account. Moreover, the possible variability in composition due to different geographical origins of the oil, the season of cultivation of the plant or the process of extraction of the oil is taken into account. This tool can also be used to assess potential co-exposures from the use of several oils, as demonstrated. We decided to provide access to raw data from this database, by adding it in the Supplementary data, so that it can be used by others for risk assessment purposes and possibly be amended and completed.

4.2. Weaknesses of this database

Although this database is useful for risk assessment, some parameters could be improved to maximize its use. A major lack of information is market knowledge. No information is available to describe the different market shares for the different subspecies. As a consequence it is impossible to refine the probability of occurrence of a specified concentration for a particular compound in a type of EO, unlike others such Tozer et al. who were able to do this for zinc pyrithione in rinse-off cosmetics (Tozer et al., 2015). This database also suffers from a lack of data for some oils, such as vanilla, for which only 4 data were found, as it is very difficult to find accessible data for this oil. However, this lack of data could be filled in the future by other parties, such as industrial partners or researchers in the field of aromatherapy in order to obtain a maximum amount of data. Another parameter that could be improved is the weight of the drops, which is defined in our model as a generic value of 30,000 μg (Tisserand and Young, 2013). To improve this model, a more comprehensive study of this parameter among the EOs available on the market would enable a probabilistic distribution of weight to be inferred. The more complete this database will be, the more the sensitization risk will be anticipated.

4.3. Comparison of the two examples

When studied in greater detail, the two curves reveal that the density of probabilities first follow a log-normal distribution. Then, the curves seem to be interspersed with “peaks”, particularly visible in the curve for the female subject. This trend resembles the superimposition of a log-normal curve and a normal curve. This pattern is the result of the appearance of the discrete distribution curves for cineole in essential oils. To illustrate this, we can take the example of a Eucalyptus type oil, within which two major types seem to emerge. The first group has a strong probability of having a low concentration of cineole (between 0 and 6%), corresponding to the *Corymbia citriodora* subspecies (mainly composed of citronellol) and the second group has a strong probability of having a concentration between 37 and 92%, which corresponds to the subspecies *Eucalyptus globulus* and *Eucalyptus radiata*. The two peaks seen on the exposure curve correspond precisely to these two ranges of cineole concentration. Our simulations show that the male subject chosen as an example is far more exposed than the female to cineole, with each application of essential oils, despite the fact that, for each application, the total number of drops they use is roughly the same (4 for the male subject versus 3 for the female subject). Several parameters may explain this finding. Firstly, they

Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

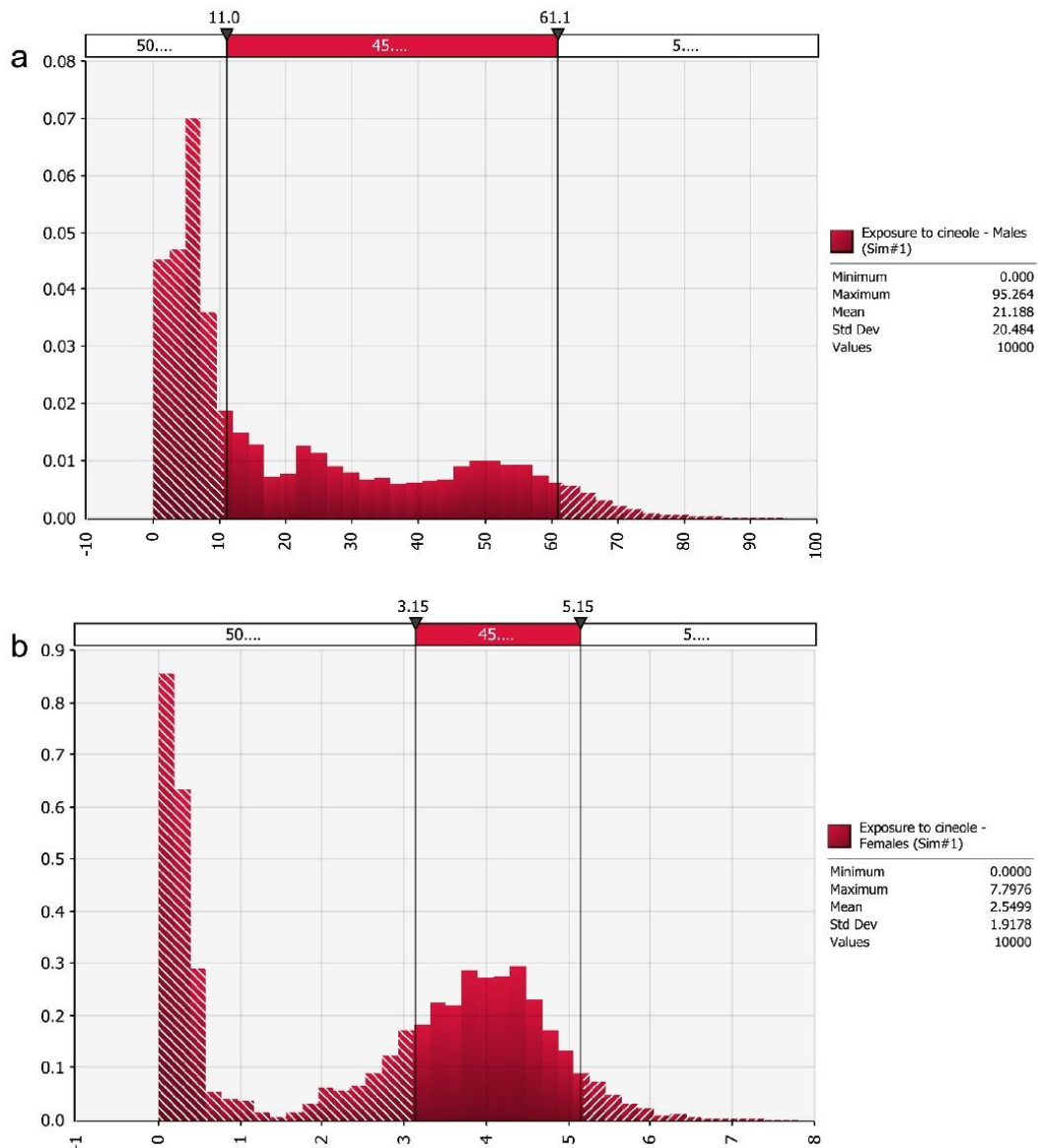


Fig. 3. a. Example of a probabilistic distribution of exposure to cineole per application and per foot among a male consumer. X axis represents the exposure to cineole in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Y axis is the respective probability of each data obtained with our model. Minimum, maximum, mean, median (11.0) and standard deviation values are given. The value 61.1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ corresponds to the 95th percentile of exposure, equivalent to a "worst case" scenario of exposure. This graph was produced using @Risk version 6 software. b. Example of a probabilistic distribution of exposure to cineole per application and per foot among a female consumer. As for the male consumer, X axis represents the exposure to cineole in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Y axis is the respective probability of each data obtained with our model. Exposure to cineole in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ is represented here based on our model. Minimum, maximum, mean, median (5.15) and standard deviation values are also given. The value 5.15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ corresponds to the 95th percentile of exposure equivalent to a "worst case" scenario of exposure. This graph was produced using @Risk version 6 software.

do not use the same type of essential oil on their feet. Secondly, the way they use essential oils differs, the male using EOs directly on

his skin while the female applies them with a cloth. Quantitative exposure to the allergen resulting from the application of these oils

seems to correlate more with the type of oil used and the way it is applied on the skin than the total amount used per application.

4.4. Aggregate exposure to allergens from topical products consumption

Schnuch et al., Buckley and the RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) studied the frequency of occurrence in cosmetics and personal care products of the 26 fragrance allergens that are required to be labelled on packaging in Germany, the United Kingdom and the Netherlands, respectively (Buckley, 2007; RIVM, 2008; Schnuch et al., 2009). By observing in detail the nature of the allergens found in EOs, it appears that 11 allergens, i.e. linalool, limonene, citronellol, geraniol, benzyl salicylate, citral, benzyl benzoate, benzyl alcohol, eugenol, cinnamyl alcohol and farnesol, are frequently encountered in cosmetic and personal care products. This finding is of major importance in terms of co-exposure for the consumer who applies both cosmetics and aromatherapy products on his skin. Furthermore, two of these allergens, linalool and limonene, are the most occurring allergens that are found in the three studies cited above. In our study, these allergens are respectively the 2nd and the 3rd most commonly occurring skin sensitizers in the sample of EOs we investigated, just behind pinenes. Like cineole, pinenes are worth further investigation. Indeed, both these chemicals are frequently present in the EOs we studied, sometimes in very large amounts. These findings are paramount from an aggregate exposure perspective. Indeed, Paramasivan et al. demonstrated that repeated low-dose exposure to skin sensitizers might be the cause of an increase in the risk of contact sensitization (Paramasivan et al., 2010). It seems clear from our study that the application of EOs on the skin leads to repeated exposure to allergens. Comparing our two examples, we notice, besides the fact that quantitative exposure is different for the two concerned individuals, that the individuals do not apply oils at the same frequency. The female subject uses these products on an occasional basis while the male subject reported using them weekly. In this example, the male subject is more exposed to a repeated low-dose than the female. Consequently, the male respondent would be at greater risk of skin sensitization than the female respondent. Furthermore, EO application combined with cosmetic consumption could be an additional factor leading to the phenomena described by Paramasivan et al., thereby further increasing the risk of sensitization among consumers. Further research is needed in order to determine whether or not the simultaneous use of EOs and cosmetics by dermal route could cause additional risk of developing skin sensitization for the consumer.

5. Conclusion

The consumption of essential oils remains poorly studied at present, due to a lack of clarity on the regulation of these types of products. Our results show that the consumption of these products by the dermal route is a source of exposure to various allergens in relatively high amounts. The current scientific consensus in the sensitization risk assessment is to take into account aggregate dermal exposure to sensitizing chemicals. Our assumption is that EOs should be considered, like cosmetics and personal care products, as a source of aggregate exposure to skin allergens. From a risk

assessment perspective, the path is still long to more accurately determine whether this type of product may represent an additional risk among consumers, especially for skin sensitization. The database we included in this study could be a useful tool for others, especially those working in the field of skin sensitization risk assessment. To the best of our knowledge this work is the first of its kind intended to better understand exposure to allergens from the application of EOs.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.06.016>.

Transparency document

Transparency document related to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.06.016>.

References

- ANSM, 2008. Recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques.
- Buckley, D.A., 2007. Fragrance ingredient labelling in products on sale in the U.K. Br. J. Dermatol. 157, 295–300.
- Comiskey, D., Api, A.M., Barratt, C., Daly, E.J., Ellis, G., McNamara, C., O'Mahony, C., Robinson, S.H., Safford, B., Smith, B., Tozer, S., 2015. Novel database for exposure to fragrance ingredients in cosmetics and personal care products. Regul. Toxicol. Pharmacol. 72, 660–672.
- De Groot, A.C., Schmidt, E., 2016. Essential oils, part I: introduction. Dermat. Contact Atopic Occup. Drug 27, 39–42.
- Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., Saboureau, D., Ezzedine, K., 2016. Usage patterns of aromatherapy among the French general population: a descriptive study focusing on dermal exposure. Regul. Toxicol. Pharmacol. 76, 87–93.
- ECHA C & L inventory – Cineole. <http://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.006.757> [online] consulted on March 29, 2016.
- Gattefossé, R.M., De Courmelles, F.V.F., 1937. Aromathérapie, les huiles essentielles, hormones végétales. Girardot.
- Paramasivan, P., Lai, C., Pickard, C., Ardern-Jones, M., Healy, E., Friedmann, P.S., 2010. Repeated low-dose skin exposure is an effective sensitizing stimulus, a factor to be taken into account in predicting sensitization risk. Br. J. Dermatol. 162, 594–597.
- Posadzki, P., Alotaibi, A., Ernst, E., 2012. Adverse effects of aromatherapy: a systematic review of case reports and case series. Int. J. Risk Saf. Med. 24, 147–161.
- RIVM, 2008. Allergens in Consumer Products. Report 320025001. Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven.
- Sabroe, R.A., Holden, C.R., Gawkrödger, D.J., 2016. Contact allergy to essential oils cannot always be predicted from allergy to fragrance markers in the baseline series. Contact Dermat. 74, 236–241.
- SCCS, 2012. Opinion on Fragrance Allergens in Cosmetic Products.
- SCCS, 2015. The SCCS'S Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation – 9th Revision.
- Schnuch, A., Uter, W., Dickel, H., Szliska, C., Schliemann, S., Eben, R., Ruffé, F., Gimenez-Arnau, A., Löffler, H., Aberer, W., Frambach, Y., Worm, M., Niebuhr, M., Hillen, U., Martin, V., Jappe, U., Frosch, P.J., Mahler, V., 2009. Quantitative patch and repeated open application testing in hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde sensitive-patients. Contact Dermat. 61, 152–162.
- Tisserand, R., Young, R., 2013. Essential Oil Safety: a Guide for Health Care Professionals. Elsevier Health Sciences.
- Tozer, S.A., Kelly, S., O'Mahony, C., Daly, E.J., Nash, J.F., 2015. Aggregate exposure modelling of zinc pyrithione in rinse-off personal cleansing products using a person-orientated approach with market share refinement. Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc. 83, 103–110.
- USEPA, 2011. Factors Exposure Handbook, Edition 2011. US Environment Protection Agency, Washington, USA.
- Uter, W., Schmidt, E., Geier, J., Lessmann, H., Schnuch, A., Frosch, P., 2010. Contact allergy to essential oils: current patch test results (2000–2008) from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Contact Dermat. 63, 277–283.

Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

Le but de ces travaux était de qualifier et quantifier les substances sensibilisantes présentes dans les huiles essentielles les plus consommées par la population interrogée lors de l'enquête de consommation. Les huiles essentielles de lavande, eucalyptus, ravintsara, niaouli, ylang-ylang, romarin, arbre à thé, pin, citrus, menthe et vanille (oléorésine) ont été prises en compte. La recherche de données a été effectuée dans les bases de données Pubmed, Sciencedirect et le journal « Journal of Essential Oils Research ». Chaque type d'huile pouvant regrouper plusieurs sous-groupes, la recherche a été effectuée en utilisant des termes généraux tels « Lavanda essential oil ». Seules les compositions d'huiles vendues sur le marché ont été prises en compte, tels « *Lavandula angustifolia* » ou « *Lavandula stoechas* ».

517 dosages extraits de 112 publications ont été collectées. De manière qualitative, 22 substances reconnues pour leurs effets sensibilisants ont été retrouvées. Parmi ces substances, 11 sont également retrouvées dans les produits cosmétiques en tant que substances parfumantes. Ces substances sont le limonène, le linalool, le citronellol, le géranol, le farnesol, le benzyl alcohol, le benzyl salicylate, le benzyl benzoate, l'eugénol, le citral et le cinnamyl alcohol.

Ces résultats ont tout d'abord permis de qualifier les potentielles co-expositions aux allergènes provenant de la consommation de produits cosmétiques et d'huiles essentielles par voie cutanée. En outre, les données récoltées ont permis de mettre en place une base de données permettant d'évaluer l'exposition aux allergènes de manière quantitative par une méthode probabiliste en la croisant à des données de consommation. Cette base de données a été ajoutée en tant que donnée complémentaire à la publication sous forme d'un tableau Excel[®], afin d'être utilisable par tous. Par ailleurs, la méthode permettant d'exploiter cette dernière a été expliquée dans la publication par l'intermédiaire d'un exemple concret. Ces données sont à destination des industriels et évaluateurs de la sécurité des huiles essentielles à usage topique.

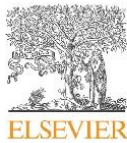
Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

Il est à noter que cette publication a donné lieu à une lettre à l'éditeur. Dans cette lettre, de Groot et Schmidt présentent également leurs données publiées sous forme d'un ouvrage destiné aux professionnels de l'aromathérapie décrivant la composition chimiques des huiles essentielles ainsi que les potentiels effets sensibilisants de ces huiles (De Groot and Schmidt, 2016a ; 2016b ; 2016c). Ils critiquent en partie la publication, notamment sur les données extraites qui correspondent majoritairement à des données provenant de préparations de laboratoires. De plus, ils conseillent l'utilisation de leurs données mais également des maximums et minimums de concentration de substances particulières conseillées par les normes ISO (De Groot and Schmidt, 2016c). Ils concluent cependant sur l'utilité de la base de données sur une utilisation dans l'analyse du risque.

La réponse à cette lettre a été publiée :

Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., 2016. Response to the letter to the editor. Regul. Toxicol. Pharmacol. 82, 190.

Elle est présentée dans la section qui suit.



Response to the letter to the editor



Dear Gio B. Gori, Dear Anton C. de Groot, Dear Erich Schmidt,

We appreciate the opportunity to discuss and comment on the Letter by de Groot and Schmidt about our publication on “Qualitative and quantitative composition of essential oils: A literature-based database on contact allergens used for safety assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*” (De Groot and Schmidt, 2016a; Dornic et al., 2016a). We recognize that our database contains many data from laboratory-prepared oils as mentioned by de Groot and Schmidt (De Groot and Schmidt, 2016a). As highlighted these authors, the composition of essential oils (EOs) can vary considerably from a numerous of different parameters, which is also discussed in our publication (De Groot and Schmidt, 2016b; Dornic et al., 2016a). As a consequence, a probabilistic model which takes into account all these variations, i.e. randomness and uncertainties of the compositions, seems the most appropriate for risk assessment purpose. We would remind readers that the aim of our work was the establishment of a database intended for a probabilistic exposure assessment, with the possibility by others to amend or complete it. To proceed it in a transparent manner we chose to include it in our publication (Dornic et al., 2016a). Furthermore, the extension of this database is an aim that we have set ourselves for the future. It is clear that the data collected by de Groot and Schmidt could serve this purpose, given the very large number of data from commercial oils they collected (De Groot and Schmidt, 2016b; De Groot and Schmidt, 2016c).

However, using ISO standards for risk assessment purpose as suggested by the authors is not relevant in this context (De Groot and Schmidt, 2016a; ISO). Indeed, taking a minimum and a maximum of a concentration range of a substance as a reference for the risk analysis is inadequate. Using the minimum allowed concentration would correspond to an underestimation of the risk for the consumer. Conversely, using the maximum would lead to an overestimation of the exposure, that could imply highly exaggerated and limiting measures for the essential oil producer. Using this type of data should be adapted for a deterministic approach, but not relevant for EOs due to the large variability of their composition. This last point does not question the implementation of quality standards for commercial oils. However, these do not permit to estimate the actual exposure of the consumer, nor co-exposure to fragrance allergens. As demonstrated by de Groot and Schmidt, although essential oils are well known to be able to sensitize, these latter are not very frequent causes of allergic contact dermatitis (De Groot and Schmidt, 2016c). The aim of our discussion is not to implicate EOs as an exclusive or major cause of allergic contact dermatitis, but rather to demonstrate that these products are contributors to the exposure to contact allergens, already present in other products such as cosmetics. Co-exposure to cosmetics, and consequently to fragrance allergens, is well established, and has been demonstrated by recent publications

(Comiskey et al., 2015; Ficheux et al., 2016; Safford et al., 2015; Tozer et al., 2015). Some fragrance allergens have been cited by the SCCS as being of concern, we therefore thought fundamental to show that essential oils, as cosmetics, may contribute to exposure to these substances (Dornic et al., 2016a; SCCS, 2012). The fact that these are strongly diluted, moreover, does not prevent this co-exposure.

It should also be discussed that a consumer does not need to buy EOs of « poor quality » online to practice aromatherapy at home and consequently be exposed to high concentrations of allergens. The privileged point of purchase by consumers, in France is the drug-store (approximately 76%) as we have seen in a previous study (Dornic et al., 2016b). Although the greatest majority of EOs sold in these stores comply with ISO standards, nothing prevents a consumer to apply EOs on his skin in an inappropriate manner. As a general conclusion, it is worth remembering that such discussions are essential, the data collected by de Groot and Schmidt should be a promising tool for safety assessors (De Groot and Schmidt, 2016b; De Groot and Schmidt, 2016c).

References

- Comiskey, D., Api, A.M., Barratt, C., Daly, E.J., Ellis, G., McNamara, C., O'Mahony, C., Robinson, S.H., Safford, B., Smith, B., Tozer, S., 2015. Novel database for exposure to fragrance ingredients in cosmetics and personal care products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 72, 660–672.
- De Groot, A.C., Schmidt, E., 2016a. Letter to the Editor (in press).
- De Groot, A.C., Schmidt, E., 2016b. Essential oils, Part III: chemical composition. *Dermatitis* 27, 161–169.
- De Groot, A.C., Schmidt, E., 2016c. Essential oils: contact allergy and chemical composition. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, USA (ISBN 978-1-4822-4640-7).
- Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., 2016a. Qualitative and quantitative composition of essential oils: a literature-based database on contact allergens used for safety assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 80, 226–232.
- Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., Saboureaud, D., Ezzedine, K., 2016b. Usage patterns of aromatherapy among the French general population: a descriptive study focusing on dermal exposure. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 76, 87–93.
- Ficheux, A.S., Chevillotte, G., Wesolek, N., Morisset, T., Dornic, N., Bernard, A., Bertho, A., Romanet, A., Leroy, L., Mercat, A.C., Creusot, T., Simon, E., Roudot, A.C., 2016. Consumption of cosmetic products by the French population second part: amount data. *Food Chem. Toxicol.* 90, 130–141.
- International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland, www.iso.org.
- Safford, B., Api, A.M., Barratt, C., Comiskey, D., Daly, E.J., Ellis, G., McNamara, C., O'Mahony, C., Robinson, S., Smith, B., Thomas, R., Tozer, S., 2015. Use of an aggregate exposure model to estimate consumer exposure to fragrance ingredients in personal care and cosmetic products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 72, 673–682.
- SCCS, 2012. Opinion on Fragrance Allergens in Cosmetic Products.
- Tozer, S.A., Kelly, S., O'Mahony, C., Daly, E.J., Nash, J.F., 2015. Aggregate exposure modelling of zinc pyrithione in rinse-off personal cleansing products using a person-orientated approach with market share refinement. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 83, 103–110.

25 August 2016

Available online 29 August 2016

Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

Brièvement, cette réponse a permis de différencier nos points de vue sur l'analyse du risque de sensibilisation consécutif à l'application d'huiles essentielles sur la peau. Premièrement, et bien que leurs données soient plus importantes que celles générées dans la publication en termes de quantités (93 huiles différentes étudiées par De Groot et Schmidt), elles ne permettent en aucun cas de mettre en place un modèle d'exposition probabiliste servant à l'évaluation de la sécurité. En effet, la totalité des données générées par De Groot et Schmidt sont présentées sous forme de ranges de concentrations (minimum – maximum) retrouvées par les dosages qu'ils ont effectués (De Groot and Schmidt, 2016a). Leur ouvrage ne contient malheureusement aucune donnée brute potentiellement exploitable. Bien que l'expologie basée sur des modèles d'exposition probabiliste soit une discipline relativement «jeune», son intérêt comparé à celui des modèles déterministes n'est plus à démontrer. Plusieurs agences sanitaires tel que l'USEPA (United States Environment Protection Agency) recommandent l'utilisation d'un modèle probabiliste, considérant que ce modèle est bien plus approprié car il permet la prise en compte de toutes les incertitudes liées à l'analyse contrairement au modèle déterministe (Chang, 1999 ; USEPA, 1997). D'autres agences comme l'EFSA (European Food Safety Authority) préconisent également l'utilisation de modèles probabilistes dans l'évaluation des risques alimentaires en développant de nouveaux outils basés sur des modèles de Monte Carlo (Van der Voet *et al.*, 2016). De façon globale, on observe peu à peu dans la littérature scientifique la disparition des modèles déterministes au profit des modèles probabilistes. On comprend donc les raisons qui nous ont amené à développer une base de données permettant une approche probabiliste permettant une prise en compte de la variabilité des différentes concentrations potentiellement présentes dans les différentes huiles essentielles. Utiliser les données de concentration minimale et maximales de concentration de De Groot et Schmidt ne permettrait pas de définir un modèle fiable et robuste d'exposition probabiliste. Utiliser une valeur minimale aboutirait par ailleurs de façon inéluctable à une sous-estimation importante de l'exposition, et donc de la sécurité du consommateur. Dans le second cas, utiliser des données de concentration maximale aboutirait à une surestimation fortement limitante pour les industriels du secteur. Dans les deux cas, cela ne correspondrait en rien à l'exposition réelle du consommateur.

Ce premier chapitre a donc permis de présenter des données de consommation d'huiles essentielles, mais également de qualifier et quantifier l'exposition aux allergènes provenant de ces produits. Concernant ces substances, il est reconnu qu'elles se retrouvent dans une large gamme de produits cosmétiques représentant ainsi une source d'exposition quotidienne. Les standards IFRA actuellement utilisés sont justement basés sur l'exposition aux produits cosmétiques. Cependant, ils sont basés sur des données censées couvrir l'ensemble de la population mondiale dans les pays où la

Chapitre 2 – Exposition de la population aux huiles essentielles par voie cutanée

méthode QRA est appliquée. Etant donné les différences de modes de consommation des produits cosmétiques de par le monde et la variabilité des données anthropométriques des différentes populations, on peut alors se demander si ces standards sont suffisamment protecteurs pour la population française.

Chapitre 3 – Exposition cutanée de la population aux produits
cosmétiques

Chapitre 3 – Exposition cutanée de la population aux produits cosmétiques

Partie A : Exposition de la population française aux produits cutanée : quantité appliquée par unité de surface corporelle (publication 4)

Les deux piliers majeurs sur lequel repose la méthode QRA, et par conséquent le calcul des standards IFRA sont les données de consommation des produits (fréquence d'utilisation et quantité par utilisation) et les données anthropométriques de la population étudiée. Ces standards ont été calculés grâce à des données publiées dans différentes publications ou travaux. Par ailleurs certaines de ces données ont été à partir de données brutes collectées dans des populations différentes (Api *et al.*, 2006).

L'enquête nationale de consommation réalisée en France a permis d'obtenir un nombre conséquent de données basées exclusivement sur la population française (Ficheux *et al.*, 2015 ;2016). Ces données brutes ont donc représentés une occasion inédite de calculer les expositions cutanées aux différents produits étudiés. Ce travail a permis de générer des données qui n'étaient pas disponibles à l'époque de la création du modèle QRA (données sur les bébés notamment). Elles ont également permis de vérifier si les données du QRA sont suffisamment protectrices pour l'ensemble de la population française.

Ces travaux ont donné lieu à une quatrième publication :

Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., 2017. Consumption of cosmetic products by the French population. Third part: Product exposure amount. *Food Chem Toxicol.* 106(Pt A), 209-222.

Cette publication est présentée dans la section qui suit.



Consumption of cosmetic products by the French population. Third part: Product exposure amount



N. Dornic*, A.S. Ficheux, A.C. Roudot

Laboratoire des Interactions Epithéliums Neurones, Université Bretagne Loire (UBL), UFR Sciences et Techniques, 6 Av. Victor Le Gorgeu, CS93837, 29238 Brest Cedex 3, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 13 February 2017
Received in revised form 17 May 2017
Accepted 24 May 2017
Available online 29 May 2017

Keywords:
Product Exposure Amount
Cosmetic products
Skin sensitization
Babies
Adults
Children

ABSTRACT

A recent study in France provided valuable data on the frequency and amount of use of cosmetic products (Ficheux et al., 2015, 2016a). The aim of the present study was to generate Product Exposure Amount data, i.e. the amounts of cosmetics applied to the skin among the French population using the raw data collected during the previous enquiry. These data are useful to derive Consumer exposure level data which are paramount for skin sensitization risk assessments.

Exposure data were generated for 69 different cosmetics, classified as products for the hair, face, buccal hygiene, hands, feet, body, shaving and depilation, sunscreens as well as products specifically intended for babies. Exposure was calculated using a probabilistic Monte Carlo method.

The main strength of this work was the break-down of data by age and sex. The results showed that some data used by the International Fragrance Association in skin sensitization risk assessments, in particular facial care products and deodorants, could be unsuitable for the protection of French consumers. For the first time, data were also generated for products intended for babies' nappy area.

These data will be useful for the implementation of the Quantitative Risk Assessment for skin sensitization among the French population.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Cosmetic products are defined by the European regulation (EC) No 1223/2009 on cosmetics as substances or mixtures “intended to be placed in contact with the external parts of the human body (epidermis, hair system, nails, lips and external genital organs) or with the teeth and the mucous membranes of the oral cavity with a view exclusively or mainly to cleaning them, perfuming them, changing their appearance, protecting them, keeping them in good condition or correcting body odours” (EU, 2009). A wide range of products, intended for the whole family and for various uses, e.g. daily hygiene, perfuming or making-up, meet this definition. Unfortunately, various adverse effects resulting from the application of cosmetic products on the skin may occur and may be of varying severity depending on the case, such as skin irritation reactions, phototoxicity or allergic reactions. Different compounds may be responsible for allergic reactions. Mention can be made of methylisothiazolinone, contained for example in shampoos or shower

gels as preservatives or fragrance ingredients, such as geraniol or eugenol, used in numerous cosmetics (ANSM, 2010).

Cosmetics are widely consumed throughout France by the whole population: infants, children, adolescents and adults (Ficheux et al., 2015, 2016a). Therefore, dermal exposure to sensitizers concerns all of the French population to a greater or lesser extent. Individuals are not all equal regarding the risk of contact allergy development. A range of parameters have to be taken into account in the development of such allergies. This can include for example genetic variability, skin conditions and consumption patterns, i.e. frequency and quantity (Api and Vey, 2008; Api et al., 2008; Basketter and Safford, 2016). It is difficult to quantify the precise prevalence of skin sensitization caused by substances found in cosmetics among the French population, mainly because of the lack of multicentric studies in France, in comparison with the works undertaken in the rest of Europe such as those of the European Dermato-Epidemiology Network (EDEN) or the European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA) (Diepgen et al., 2016; Frosch et al., 2015; Rossi et al., 2010). However, contact allergies caused by the application of cosmetics are serious adverse events frequently observed in France in the context of so-called

* Corresponding author.
E-mail address: nicolas.dornic@univ-brest.fr (N. Dornic).

'cosmetovigilance'. For example, in 2010, 57% of 219 cases reported to the French National Agency for Medicines and Health Products Safety were contact allergies (ANSM, 2010). Furthermore, the Scientific Committee on Consumer Safety considers contact allergies to fragrance substances to be a major problem, which can seriously alter the lives of those affected and represent a significant cost within the European Union due to medical consultations and the possible treatments it entails (SCCS, 2012).

To date, skin sensitization risk assessments may be based on a "Quantitative Risk Assessment" (QRA) approach. Briefly, QRA consists in comparing a dose of an allergen considered to be safe for the consumer, i.e. an Acceptable Exposure Level (AEL), with the consumer exposure per unit of body surface area, i.e. the Consumer Exposure Level (CEL), both expressed in mg/cm²/day. The AEL/CEL ratio must be greater than one to support the safe use of the skin sensitizer. The most relevant period for the risk assessment is considered by some authors to be of one day (Api et al., 2008; IPCS, 2012). As a consequence, current studies are working on the development of aggregated exposure models to sensitizers on particular skin sites over a 24-h period (Nijkamp et al., 2015; Safford et al., 2015). It should be noted, however, that this period represents a pragmatic approach, as no formal evidence exist to define the adequate time for skin sensitization (IPCS, 2012). Cosmetic consumption, i.e. frequency of use and quantity per use, as well as the anthropometric characteristics are the three fundamental factors for defining the CEL. The Research Institute for Fragrance Materials (RIFM) and the International Fragrance Association (IFRA) adopted the QRA approach for primary prevention of dermal sensitization to sensitizing chemicals in consumer products (Api and Vey, 2008; IFRA and RIFM, 2015). This approach was adopted in May 2006 with the advent of the 40th Amendment of IFRA (IFRA and RIFM, 2015). Regularly updated and now in its 48th version, this methodology is currently being used to determine global fragrance industry product management practices and to set standards, e.g. limitations on incorporation for the fragrance industry to protect consumers against skin sensitization (IFRA and RIFM, 2015). Knowledge of the Product exposure amount (PEA) per type of cosmetic, i.e. the amount of product applied on the skin is paramount to derive CEL and to set IFRA standards. To date, PEA data compiled by IFRA are based on the selection of data from different sources (Api et al., 2006). For example, data on the consumption of hydroalcoholic products were calculated using measured distributions of amounts, frequencies of use and surface areas (Api et al., 2006). Data for the other products were derived from studies conducted by the Colipa (now Cosmetics Europe), the CTFA (now Personal Care Products Council), the SCCNFP (now SCCS), the EC (European Commission), the HERA (Human and Environmental Risk Assessment) programme, the FMA (now International Fragrance Association North America) and the RIFM (Api et al., 2006). Data relating to human parameters, e.g. the reference surface area per product, were taken from different sources (Bremmer et al., 2006; Collins and Dawes, 1987; Ferrario et al., 2000; USEPA, 1997). The different PEAs per product type were then determined using consumption and anthropometric data from all the different sources with a hierarchical approach according to their respective robustness (Api et al., 2006). However, the PEA may considerably vary depending on the case. First, the frequency of use and the quantity per application of a product may vary from one individual to another in different populations across the world. Second, the body surface area may also lead to variations in exposure as it is dependent on body size and body weight (USEPA, 2011). Finally, given the evolution of anthropometric parameters during growth, it is important to know whether there are differences in exposure between adults and young children.

A recent national survey in France provided valuable

information on the consumption of cosmetic products (Ficheux et al., 2015, 2016a). The aim of the present work, which constitutes the third part of this French national study, is to generate PEA data among the general French population for different products according to sex and age following the method proposed by IFRA and RIFM. This work is intended to check whether IFRA's data are applicable in France, but also to generate data for products that have not yet been studied by IFRA and RIFM. These new data will enable safety assessors to more effectively protect consumers against skin sensitization.

2. Materials and methods

2.1. Data collection

An enquiry was conducted among individuals mainly from Brest, but also from Paris, Nancy and Toulouse to ensure a representative sample across France. The participants were asked to fill in a questionnaire regarding their cosmetic usage patterns, i.e. in relation to the products they usually consume. Parents of young children/babies were also asked to fill in this questionnaire regarding the way they used products on them. The products studied were purchased in French supermarkets and provided for use by the volunteers. The volunteers were asked to use the cosmetic products in the closest possible way to their habits at home, according to the galenic form of the product, e.g. by putting the corresponding amount per use in their hand for creams or lotions, by spraying it in the air in the case of aerosol, or by application on cotton pads in the case of make-up removers. In the case of cosmetics that could be used on different parts of the body, the volunteers were asked to specify the body part(s) corresponding to the amount applied. The amount of each cosmetic used was determined by differential weighing before and after use. Additional information on age, place of residence, socio-professional category, body weight and height was collected at the end of the questionnaire (For more details See Ficheux et al., 2016a). Data were collected for adult men and women, girls from 4 to 14 years and babies from birth to 3 years.

2.2. Skin Surface Area calculation

Several formulas exist for determining the Skin Surface Area (SSA). Many of these relate height to body weight (USEPA, 2011). The Gehan and George formula was determined by the United States Environment Protection Agency (USEPA) to be the best choice for estimating total SSA because it is based on a large number of direct measurements (Gehan and Georges, 1970; USEPA, 2011). The Gehan and George formula relates height to body weight in the following way:

$$SSA = 0.02350 * H^{0.42246} * W^{0.51456}$$

where

SSA is the Skin Surface Area (cm²),
H is the Height (cm),
W is the Weight (kg).

This formula was used to calculate the SSA for all the respondents who participated in the study and their children (see Tables 1 and 2).

2.3. Product Exposure Amount calculation per use

The Consumer Exposure Level was calculated per type of

product and per individual according to age and sex. The different products investigated in this study are given in the different tables (Tables 3–6). The age groups were the same as those of the studies of Ficheux et al. (Ficheux et al., 2015, 2016a). Thus, 3 age groups were defined, i.e. children from birth to age 3, children aged 4 to 14 and adults over 15 years. Data for females and males were separated for adults and children aged 4 to 14, while data for babies from birth to 3 were pooled. The Product Exposure Amount per use (in mg/cm²) and per individual was determined using the following formula:

$$PEA = \frac{Q \times Rf}{SSA \times \%BP}$$

where

- Q is the amount of a product used by the respondent per application (in mg)
- Rf is the retention factor of the studied product (without units)
- SSA is the total Skin Surface Area of the respondent calculated using the Gehan and George formula (in cm²)
- %BP is the relative percentage of total SSA involved during the application of the product (without units)

Q and SSA were collected from the questionnaires completed during the survey of Ficheux et al. (Ficheux et al., 2015, 2016a). The retention factor was determined according to the mode of use of each product, i.e. 0.01 for rinse-off products and 0.1 for products that are generally applied with a cotton pad or a tissue as well as for toothpaste. An Rf of 1 was used for leave-on products. Deodorant spray was given special treatment based on the findings of Steiling et al., who determined the amount of product actually applied on the skin was 23.5%. An Rf of 0.235 was thus set (Steiling et al., 2012).

To obtain a more realistic PEA, the %BP per type of product was determined according to the body area of application. The reference

Table 2
Deterministic value of surface area according to the body part involved.

Area of application	Surface area (cm ²)	Reference
Mouth and lips	216.8	Collins and Dawes, 1987 Ferrario et al., 2000 Bremmer et al., 2006
Axillae (per axilla)	100	
Neck (application of fragrances)	100	
Eyelids and eye contour	24	
Lips	4.8	Ferrario et al., 2000
Eyelid contour	3.2	Bremmer et al., 2006
Eyelashes	1.6	

For each body part, the deterministic value of surface area used in the calculation (when no %BP was available for the PEA calculation) is given. These values were only used for adults, i.e. males and females over 15, given that no equivalent values exist for children and babies, to our knowledge.

body areas were the same as those used by the QRA expert group (Api et al., 2006). Thus, the body areas of application with their relative percentages were as follows (See Table 1):

Particular products may be used on different parts of the body, which was the case of solar products (for babies and adults) and female hair removal products. As a consequence, the PEA calculation was different for each individual using the same products. For example, one woman may use shaving gel on her armpits while another woman may use the same product only to shave her legs. The same applies for solar products depending on the situation; some individuals reported that they apply the product to specific areas if they are wearing clothes while others apply it to the whole body. For these products, the PEAs were calculated on a case-by-case basis, using the %BP according to the areas to which the respondents reported that the applied the product. This method was used both for babies and for adults over 15.

For particular products for which there is no available %BP in the Exposure Factors Handbook, a deterministic value of SSA was used. As for the relative percentages, these deterministic values were the same as those used by Api et al. (2006). Thus, the methodology of

Table 1
Relative percentage of total SSA according to the body part involved and the age group.

Age groups	Area of application	%BP for males	%BP for females	Reference
Adults over 15	Full body minus half of the head	93.40%	93.80%	USEPA, 2011
	Full body minus half of the head	96.70%	96.90%	
	Feet plus half of the hands	9.30%	9.00%	
	Half of the head plus hands	8.50%	7.90%	
	Half of the head plus half of the hands	5.90%	5.50%	
	Hands	5.20%	4.80%	
	A quarter of the head plus half of the hands	4.25%	/	
	Half of the head	3.30%	3.10%	
	A quarter of the head	1.65%	1.55%	
	Intimate areas	/	1.00%	
Girls aged 4 to 6	Half of the head plus hands	/	8.90%	Boniol et al., 2008
Girls aged 7 to 11	Half of the head plus hands	/	7.75%	
Girls aged 11 to 14	Half of the head plus hands	/	6.80%	
Babies from birth to age 1	Full body minus half of the head	90.90%		USEPA, 2011; Boniol et al., 2008; Hettiaratchy and Papini, 2004
	Half of the head	9.10%		
	Buttocks and genital areas	6.00%		
	Hands	5.30%		
Babies aged 1 to 2	Full body minus half of the head	91.75%		
	Half of the head	8.25%		
	Buttocks and genital areas	6.00%		
	Hands	5.70%		
Babies aged 2 to 3	Full body minus half of the head	95.80%		
	Half of the head	4.20%		
	Buttocks and genital areas	6.00%		
	Hands	4.70%		

For each age group, the relative percentage of Skin Surface Area (%BP) corresponding to a particular body part that was used in the PEA calculation is given, with the corresponding reference.

/: The data has not been investigated for corresponds to shaving products for skin surfaces implicated for specific products (e.g. the %BP of the quarter of the head plus half of the hands males).

Chapitre 3 – Exposition cutanée de la population aux produits cosmétiques

212

N. Dornic et al. / Food and Chemical Toxicology 106 (2017) 209–222

Table 3
Product Exposure Amount per use (PEA) values for French men and women over 15 years old.

	Product	application area	Adult females (≥15 years old)				Adult males (≥15 years old)				
			N	Summary statistics			N	Summary statistics			
				GM	GSD	P50		P95 (95% CI)	GM	GSD	P50
Hair products											
Hair styling	Lacquer (aerosol)	1/2 head	108	0.301	2.134	0.319	0.921 (0.899–0.947)				
	Spray (pump)	1/2 head	38	0.142	2.270	0.152	0.471 (0.458–0.484)				
	Gel	1/2 head+1/2 hands	40	0.150	2.380	0.157	0.566 (0.548–0.584)	39	0.225	2.437	0.226 0.957 (0.923–0.993)
	Foam	1/2 head+1/2 hands	73	0.613	2.227	0.650	2.013 (1.960–2.071)				
	Wax	1/2 head+1/2 hands	24	0.064	2.003	0.067	0.180 (0.176–0.185)				
Hair cleansing	Shampoo	1/2 head + hands	520	0.062	2.041	0.062	0.193 (0.188–0.199)	117	0.028	1.968	0.029 0.083 (0.081–0.086)
	Dry shampoo	1/2 head + hands	33	0.158	1.697	0.153	0.396 (0.386–0.406)				
Hair care	Conditionner	1/2 head + hands	258	0.055	2.316	0.056	0.208 (0.202–0.216)				
	Mask	1/2 head + hands	186	0.069	2.342	0.071	0.271 (0.262–0.281)				
	Clay mask	1/2 head + hands	23	0.094	2.085	0.081	0.398 (0.381–0.416)				
	Serum	1/2 head + hands	31	0.052	2.089	0.051	0.177 (0.172–0.183)				
	Oil	1/2 head + hands	90	0.078	2.408	0.081	0.300 (0.291–0.310)				
Face products											
Face cleansing	Solid soap	1/2 head	39	0.006	2.544	0.006	0.029 (0.028–0.030)	31	0.005	1.959	0.005 0.016 (0.015–0.016)
	Liquid soap	1/2 head	63	0.043	2.243	0.044	0.158 (0.153–0.163)	47	0.041	1.895	0.041 0.114 (0.112–0.118)
	Gel	1/2 head	45	0.038	1.640	0.037	0.087 (0.085–0.089)				
	Cleansing milk	1/2 head	108	0.041	2.843	0.049	0.130 (0.128–0.134)				
	Exfoliating scrub	1/2 head	176	0.043	2.230	0.044	0.130 (0.125–0.135)	23	0.027	1.984	0.028 0.078 (0.076–0.080)
Make-up	Eye shadow	24 cm ²	135	0.243	2.679	0.246	1.193 (1.148–1.242)				
	Eye liner	3,2 cm ²	55	1.111	3.646	1.103	9.466 (8.970–10.012)				
	Eye pencil	3,2 cm ²	131	0.352	3.334	0.344	2.667 (2.535–2.816)				
	Mascara	1,6 cm ²	249	9.310	1.886	9.695	24.206 (23.692–24.753)				
	Concealer	1/2 head	37	0.039	3.921	0.033	0.472 (0.442–0.508)				
	Compact powder foundation	1/2 head	58	0.078	2.580	0.081	0.342 (0.330–0.355)				
	Loose powder foundation	1/2 head	27	0.097	2.320	0.093	0.413 (0.398–0.430)				
	Blush	1/4 head (estimation)	79	0.035	2.371	0.035	0.147 (0.142–0.153)				
	Liquid foundation	1/2 head	121	0.350	2.912	0.355	1.975 (1.894–2.065)				
	Lipstick	4,8 cm ²	178	1.262	2.183	1.323	4.103 (3.996–4.223)				
Face care	Gloss	4,8 cm ²	45	3.333	2.254	3.622	10.253 (10.012–10.510)				
	Lip pencil	4,8 cm ²	20	0.188	2.690	0.197	0.857 (0.828–0.890)				
	Moisturizing cream	1/2 head	385	1.314	2.196	1.305	4.855 (4.699–5.028)	83	1.803	2.083	1.807 6.005 (5.831–6.199)
	Night cream	1/2 head	119	1.631	2.221	1.541	6.641 (6.399–6.912)				
	Anti-aging cream	1/2 head	94	1.039	2.437	1.095	4.018 (3.897–4.154)				
	Serum	1/2 head	66	0.649	2.186	0.696	2.006 (1.956–2.058)				
	Mask	1/2 head	99	0.069	2.229	0.072	0.235 (0.229–0.243)				
	Clay mask	1/2 head	55	0.130	2.505	0.131					

Table 3 (continued)

	Product application area	Adult females (≥15 years old)				Adult males (≥15 years old)			
		N	Summary statistics			N	Summary statistics		
			GM	GSD	P50		P95 (95% CI)	GM	GSD
	Eye contour	24 cm ²	106	4.368	2.398	4.489	0.579 (0.559–0.602)	17.383 (16.821–18.001)	
	Lip balm	4,8 cm ²	177	2.379	2.298	2.381	9.325 (9.019–9.663)		
Make-up remover	Lotion/micellar water	1/2 head	180	0.662	2.011	0.675	2.011 (1.958–2.068)		
	Milk	1/2 head	120	0.401	1.989	0.412	1.169 (1.140–1.200)		
Buccal hygiene products	Toothpaste	216,8 cm ²	182	0.515	1.658	0.536	1.077 (1.060–1.095)	72	0.585 1.728 0.627 1.218 (1.201–1.237)
	Moutwash	216,8 cm ²	176	0.665	1.719	0.714	1.376 (1.356–1.397)	61	0.728 1.586 0.751 1.458 (1.436–1.482)
Hands and feet products									
Hand cleansing	Solid soap	hands	40	0.002	2.419	0.002	0.008 (0.008–0.008)	26	0.003 1.710 0.003 0.006 (0.006–0.007)
	Liquid soap	hands	275	0.025	1.748	0.026	0.059 (0.058–0.060)	102	0.025 2.085 0.027 0.071 (0.069–0.072)
Hand care	Hand cream	hands	317	1.201	1.957	1.123	3.665 (3.564–3.775)	31	1.094 1.989 1.194 3.207 (3.127–3.294)
Foot care	Moisturizing cream	feet + 1/2 hands	169	1.733	2.030	1.770	5.320 (5.183–5.473)		
	Exfoliating scrub	feet + 1/2 hands	61	0.019	2.147	0.020	0.062 (0.060–0.063)		
Body products									
Body cleansing	Solid soap	Full body	40	0.00039	3.031	0.00043	0.002 (0.002–0.002)		
	Shower gel	Full body	465	0.005	1.988	0.005	0.015 (0.014–0.015)	146	0.005 1.956 0.004 0.014 (0.013–0.014)
	Exfoliating scrub	Body area - area head	146	0.008	2.010	0.008	0.024 (0.023–0.024)		
	Intimate hygiene gel	Intimate areas	182	0.113	2.009	0.115	0.344 (0.335–0.354)		
Deodorants	Aerosol	100 cm ²	219	1.162	2.143	1.213	3.712 (3.616–3.820)	89	1.201 2.167 1.384 3.842 (3.754–3.939)
	Stick	100 cm ²	53	2.139	2.382	2.191	8.478 (8.210–8.784)	36	2.099 2.529 2.184 8.855 (8.566–9.184)
	Roll-on	100 cm ²	222	4.038	2.018	4.180	11.887 (11.601–12.212)	43	4.133 1.946 4.288 11.400 (11.140–11.688)
Fragrance	Perfume/eau de toilette	100 cm ²	314	2.208	2.029	2.364	6.054 (5.926–6.193)	98	2.221 1.710 2.238 5.293 (5.184–5.413)
Body care	Moisturizing milk	Full body -1/2 area head	77	0.562	1.967	0.556	1.682 (1.638–1.731)		
	Moisturizing cream	Full body -1/2 area head	55	0.595	1.949	0.602	1.742 (1.698–1.791)		
	Moisturizing oil	Full body -1/2 area head	24	0.097	2.048	0.106	0.264 (0.258–0.270)		
Solar products									
Solar protection	Solar spray	Case by case*	83	0.324	2.227	0.319	1.243 (1.201–1.289)	23	0.241 2.349 0.217 1.150 (1.100–1.204)
	Solar cream	Case by case*	82	1.053	2.743	1.077	5.269 (5.070–5.491)	40	0.910 2.374 0.901 3.849 (3.713–3.999)
	Solar milk	Case by case*	48	0.782	2.649	0.791	3.798 (3.654–3.957)		
	Solar oil	Case by case*	44	0.188	2.439	0.189	0.801 (0.773–0.832)		
Shaving products									
Men shaving products	Shaving gel	1/4 head +1/2 hands						69	0.064 2.040 0.198 (0.193–0.204)
	Shaving foam	1/4 head +1/2 hands						76	0.041 2.457 0.181 (0.174–0.188)
Men after-shaving products	Hydroalcoholic product for shaved skin	1/4 head +1/2 hands						42	1.899 2.172 5.626 (5.486–5.783)
	Cream	1/4 head +1/2 hands						41	2.132 2.106 7.576 (7.334–7.845)
Feminine shaving products/depilatory	Shaving gel	Case by case*	39	0.048	2.326	0.044	0.221 (0.212–0.231)		
	Shaving foam	Case by case*	30	0.054	2.896	0.052	0.326 (0.312–0.341)		
		Case by case*	41	0.030	2.968	0.027			

(continued on next page)

Table 3 (continued)

	Product application area	Adult females (≥15 years old)				Adult males (≥15 years old)			
		N	Summary statistics			N	Summary statistics		
			GM	GSD	P50		P95 (95% CI)	GM	GSD
Shower gel (used for shaving)									0.204 (0.194–0.215)
Depilatory cream/foam	Case by case*	56	0.123	2.471	0.127				0.511 (0.494–0.530)

For each product, number of collected data (N), Geometric Mean (GM), Geometric Standard Deviation (GSD) and P50 were presented per sex. P95 values for Product Exposure Amount per use (in mg/cm²) with the corresponding 95% Confidence Interval (CI) were also given. The area of application for each product was also provided for each type of product. Only Consumer Exposure Levels with more than 20 raw data points were calculated. For the products for which a relative percentage of Skin Surface Area was not available, a deterministic value was used. For example, the calculated 95th percentile of exposure to facial moisturizing cream per use for women was 4.855 mg/cm² [CI(95%): 4.699–5.028].

*the values for these products were calculated following a case by case method; see the Materials and Methods section for further explanation.

These results are based on the knowledge of body weight and height of the respondents. Given some respondents did not respond for personal reasons, the number of data (N) differs from those of FICHEUX et al. (2016a).

calculation described above was not applicable. PEA calculations were made using deterministic values and the following formula (See Table 2):

$$PEA = \frac{Q \times Rf}{E_{SSA}}$$

where

E_{SSA} is an estimation of the reference Skin Surface Area (in cm²).

E_{SSA} values were taken from different publications, as follows:

PEA data were then adjusted into log-normal distributions, per age and sex using @Risk version 7 software following the Akaike Information Criterion (AIC) provided by the software, i.e. the most probable distribution curve form. 95th (P95) and 50th percentiles of exposure were derived from these distributions. 95% confidence intervals for the P95, as well as geometric means (GM) and geometric standard deviations were also calculated using XLstat software. Only distributions with more than 20 data points were drawn to derive exposure data.

2.4. Product Exposure Amount calculation per day

Numerous different products, e.g. toothpaste, hand cleanser or shower gel, may be used more than once a day. As a consequence it is important to determine the PEA per product and per day. The first part of the survey by FICHEUX et al. provided data on the frequency of exposure for the studied products (FICHEUX et al., 2015). Based on the empirical data, we were able to calculate the PEA per day using the following formula:

$$PEA_d = PEA \times D_f$$

where

PEA_d is the product exposure amount per day (in mg/cm²/day).
 D_f is the discrete distribution of frequency per type of product and per category of age drawn with the raw data from the first study of FICHEUX et al. (2015).

The distributions of PEA_d were obtained by multiplying the discrete distributions of frequency by the corresponding PEA per use distributions. 10,000 iterations were made for calculation, according to the USEPA recommendation, using Monte Carlo random simulations and @Risk version 7 software (USEPA, 2001). Only distributions with more than 20 data points for amount and 20 data points for frequency were drawn to derive exposure data. P95 and

50th percentiles of exposure were derived from these distributions. 95% confidence intervals for the P95, as well as geometric means (GM) and geometric standard deviations were also calculated using XLstat software.

2.5. Particular cases

Solar products are used for a limited period, at the beach for example, or during winter sports. As for hair removal products, the frequency of use is not the same according to the application area of the products, as body hair does not grow at the same speed according to the individual, but also according to the body zone, e.g. on the axillae, legs or intimate areas. In addition, these products are mostly used less than once a week (FICHEUX et al., 2015). Calculating a PEA per day would result in inappropriate values for the determination of the exposure, given this “dilutes” the exposure by dividing it with a very low frequency of use, therefore only the PEA per use was calculated.

For deodorants (aerosol, roll-on and stick), the amount data collected in the survey were halved to obtain a PEA value per axilla. For men's cream and hydroalcoholic after-shave products, frequencies of use were not determined in the first study by FICHEUX et al. (2015). We therefore deduced the PEA_d using the frequencies of use for shaving products given by individuals who also reported the use of aftershave. For all the body care products, e.g. moisturizing cream or moisturizing oil, some women reported using these products on restricted areas such as the legs or arms only. Given the heterogeneity of all the possible areas of application, we chose only to calculate the PEA for individuals who reported that they applied these types of products to the whole body (i.e. body and face).

All the PEA_d calculated in the present study were first categorized into groups according to the main area of application of the studied product. The data were then grouped into 9 different categories, according to the same procedure used by IFRA, to be compared with the data used for the implementation of the dermal QRA (API and VEY, 2008).

3. Results

In the following, only the P95 characterizing the heavy users of cosmetics were chosen to be compared to the data used by API et al. for the implementation of the QRA (API et al., 2006). The percentile chosen by the latter (90th or 95th) depended on the degree of conservatism of the baseline study. Given our results have the same degree of conservatism as the studies for which the P95 was chosen by API et al. (i.e. amount, frequency of use and Skin Surface Area

Chapitre 3 – Exposition cutanée de la population aux produits cosmétiques

N. Dornic et al. / Food and Chemical Toxicology 106 (2017) 209–222

215

Table 4
Product Exposure Amount per day (PEA_d) values for French men and women over 15 years old.

		Adult females (≥15 years old)				Adult males (≥15 years old)			
		Summary statistics				Summary statistics			
		GM	GSD	P50	P95 (95% CI)	GM	GSD	P50	P95 (95% CI)
Hair products									
Hair styling	Lacquer (aerosol)	0.102	4.093	0.115	0.821 (0.793–0.857)				
	Spray (pump)	0.044	3.601	0.047	0.321 (0.308–0.333)				
	Gel	0.055	4.001	0.059	0.454 (0.432–0.469)	0.116	3.902	0.135	0.877 (0.833–0.920)
	Foam	0.152	3.766	0.158	1.204 (1.150–1.259)				
	Wax	0.019	3.522	0.020	0.140 (0.135–0.146)				
Hair cleansing	Shampoo	0.022	2.575	0.022	0.110 (0.105–0.115)	0.015	2.725	0.015	0.072 (0.069–0.074)
	Dry shampoo	0.020	2.747	0.019	0.113 (0.108–0.119)				
Hair care	Conditionner	0.015	3.025	0.015	0.088 (0.084–0.092)				
	Mask	0.007	2.695	0.007	0.031 (0.030–0.031)				
	Serum	0.005	2.471	0.005	0.020 (0.020–0.021)				
	Oil	0.007	2.736	0.008	0.040 (0.039–0.041)				
Face products									
Face cleansing	Solid soap	0.005	3.501	0.006	0.037 (0.036–0.039)	0.005	2.847	0.006	0.023 (0.022–0.024)
	Liquid soap	0.037	3.121	0.042	0.196 (0.189–0.205)	0.035	2.911	0.04	0.154 (0.149–0.160)
	Gel	0.030	2.730	0.036	0.114 (0.112–0.119)				
	Cleansing milk	0.047	1.941	0.047	0.171 (0.165–0.176)				
	Exfoliating scrub	0.006	3.075	0.006	0.044 (0.042–0.048)	0.005	3.326	0.004	0.037 (0.035–0.039)
Make-up	Eye shadow	0.118	4.188	0.136	0.999 (0.950–1.053)				
	Eye liner	0.567	5.259	0.616	7.404 (6.985–7.919)				
	Eye pencil	0.201	4.731	0.215	2.313 (2.194–2.435)				
	Mascara	5.360	3.165	6.868	23.800 (23.192–24.496)				
	Concealer	0.020	5.579	0.018	0.344 (0.322–0.369)				
	Compact powder foundation	0.037	4.101	0.043	0.293 (0.282–0.305)				
	Loose powder foundation	0.050	3.701	0.057	0.361 (0.346–0.377)				
	Blush	0.017	3.935	0.021	0.132 (0.126–0.137)				
	Liquid foundation	0.183	4.332	0.209	1.643 (1.565–1.739)				
	Lipstick	0.694	4.025	0.849	4.998 (4.852–5.148)				
Face care	Lip pencil	0.093	4.588	0.110	0.856 (0.819–0.899)				
	Moisturizing cream	1.265	2.540	1.303	5.501 (5.317–5.685)	1.203	3.222	1.429	6.240 (6.040–6.475)
	Night cream	1.422	2.672	1.433	6.893 (6.612–7.186)				
	Anti-aging cream	0.857	3.027	0.968	4.246 (4.146–4.349)				
	Serum	0.360	3.747	0.454	2.223 (2.161–2.299)				
	Mask	0.006	2.654	0.006	0.026 (0.025–0.027)				
	Clay mask	0.010	2.939	0.010	0.057 (0.055–0.059)				
	Eye contour	3.227	3.489	3.757	19.640 (18.837–20.490)				
	Lip balm	1.883	3.989	2.267	13.006 (12.522–13.578)				
	Make-up remover	Lotion/micellar water	0.529	2.986	0.617	2.395 (2.307–2.469)			
Buccal hygiene products	Milk	0.276	3.080	0.332	1.281 (1.248–1.324)				
	Toothpaste	0.705	2.370	0.826	1.973 (1.939–2.014)	0.780	2.292	0.897	2.188 (2.146–2.219)
	Moutwash	0.329	3.736	0.410	2.005 (1.967–2.055)	0.354	3.587	0.459	1.990 (1.941–2.028)
Hands and feet products									
Hand cleansing	Solid soap	0.015	2.949	0.016	0.076 (0.073–0.078)	0.013	2.260	0.013	0.049 (0.047–0.050)
	Liquid soap	0.166	2.304	0.176	0.607 (0.592–0.623)	0.126	2.601	0.136	0.527 (0.510–0.548)
Hand care	Hand cream	0.562	4.007	0.686	4.069 (3.960–4.244)	0.428	4.282	0.485	3.794 (3.607–3.941)
Foot care	Moisturizing cream	0.551	3.691	0.573	4.153 (3.998–4.318)				
	Exfoliating scrub	0.003	3.160	0.002	0.019 (0.018–0.020)				
Body products									
Body cleansing	Solid soap	0.00035	4.230	0.00043	0.003 (0.003–0.003)				
	Shower gel	0.004	2.485	0.005	0.017 (0.016–0.018)	0.004	2.694	0.004	0.016 (0.015–0.016)
	Exfoliating scrub	0.001	2.825	0.001	0.006 (0.006–0.006)				
	Intimate hygiene gel	0.088	2.944	0.102	0.404 (0.392–0.418)				
Deodorants	Aerosol	1.167	2.828	1.320	5.080 (4.908–5.255)	1.124	2.989	1.322	4.901 (4.746–5.037)
	Stick	1.810	3.240	2.037	10.089 (9.763–10.436)	1.664	3.371	1.879	9.703 (9.286–10.198)
	Roll-on	3.777	2.648	4.215	15.100 (14.590–15.637)	3.312	2.847	3.871	13.900 (13.526–14.284)
Fragrance	Perfume/eau de toilette	1.678	3.009	2.036	7.369 (7.210–7.587)	1.414	2.883	1.717	5.977 (5.814–6.182)
Body care	Moisturizing milk	0.295	3.153	0.339	1.566 (1.518–1.637)				
	Moisturizing cream	0.288	3.211	0.322	1.629 (1.575–1.689)				
	Moisturizing oil	0.033	3.538	0.036	0.218 (0.213–0.226)				
Shaving products									
Men shaving products	Shaving gel					0.005	2.903	0.005	0.034 (0.032–0.036)
	Shaving foam					0.005	2.903	0.004	0.034 (0.032–0.036)
Men after-shaving products	Hydroalcoholic product for shaved skin					1.031	2.720	1.044	4.050 (3.917–4.205)
	Cream					0.959	3.076	1.080	5.240 (5.069–5.405)

For each product, number of collected data (N), Geometric Mean (GM), Geometric Standard Deviation (GSD) and P50 were presented per sex. P95 values for Product Exposure Amount per day (in mg/cm²/d) with the corresponding 95% Confidence Interval (CI) were also given. The area of application for each product are the same than in Table 3. Only Consumer Exposure Levels with more than 20 raw data points were calculated. For example, the calculated 95th percentile of exposure to toothpaste per day for women was 1.973 mg/cm²/d [CI(95%): 1.939–2.014].

Table 5
Product Exposure Amount per use (PEA) and per day (PEA_d) for French girls aged 4–14 years.

Product application area Reference			Product exposure amount per use (mg/cm ²)/Girls (4–14 years old)				Product exposure amount per day (mg/cm ² /d)/Girls (4–14 years old)				
			N	Summary statistics			Summary statistics				
				GM	GSD	P50	P95 (95% CI)	GM	GSD	P50	P95 (95% CI)
Hair products											
Hair cleansing	Shampoo	1/2 head + hands	28	0.065	1.875	0.072	0.142 (0.140–0.145)	0.026	2.554	0.028	0.118 (0.114–0.121)
Body products											
Body cleansing	Shower gel	Full body	29	0.004	2.014	0.004	0.011 (0.011–0.011)	0.003	2.624	0.003	0.012 (0.011–0.012)

For shampoo and shower gel, number of collected data (N), Geometric Mean (GM), Geometric Standard Deviation (GSD) and P50 were presented for girls aged 4 to 14. P95 values for Product Exposure Amount per use (in mg/cm²) and per day (in mg/cm²/d) with the corresponding 95% Confidence Interval (CI) were also given. Girls were separated in three age groups for the calculation, given the variability of their Skin Surface Area due to growth. The area of application for both products was also provided. Only two products were studied given the relatively low number of available data. For example, the calculated 95th percentile of exposure to shampoo per day for French girls aged 4 to 14 was 0.118 mg/cm²/day [CI(95%): 0.114–0.121]. These results are based on the knowledge of body weight and height of the respondents. Given some respondents did not respond for personal reasons, the number of data (N) may differ from those of Fichoux et al. (2016a).

Table 6
Product Exposure Amount for French babies from birth to 3 years.

Product application area			Product exposure amount per use (mg/cm ²) Babies (0-3 years old)				Product exposure amount per day (mg/cm ² /d) Babies (0-3 years old)				
			N	Summary statistics			Summary statistics				
				GM	GSD	P50	P95 (95% CI)	GM	GSD	P50	P95 (95% CI)
Hair and face products											
Hair cleansing	Shampoo	1/2 head	78	0.061	2.165	0.063	0.207 (0.201–0.214)	0.029	2.830	0.030	0.154 (0.149–0.159)
Face cleansing	Cleansing water	1/2 head	37	0.025	2.334	0.025	0.094 (0.092–0.098)	0.022	3.407	0.025	0.132 (0.127–0.137)
	Liquid soap	1/2 head	27	0.053	2.170	0.050	0.210 (0.203–0.219)	0.044	3.004	0.046	0.259 (0.247–0.273)
	Cleansing milk	1/2 head	29	0.054	1.740	0.045	0.154 (0.150–0.160)	0.039	3.061	0.050	0.184 (0.178–0.193)
Face care	Mositurizing milk	1/2 head	58	2.747	2.471	2.850	11.238 (10.874–11.641)	1.610	3.435	1.827	10.054 (9.647–10.481)
Body products											
Body cleansing	Hair and body cleansing (2 in 1)	Full body	71	0.007	2.212	0.007	0.028 (0.027–0.029)	0.004	3.038	0.004	0.023 (0.022–0.024)
Body care	Moisturizing milk	Full body - 1/2 head	20	0.642	1.931	0.691	1.602 (1.572–1.634)	0.328	3.393	0.380	1.797 (1.750–1.849)
	Moisturizing cream	Full body - 1/2 head	37	0.621	2.438	0.596	2.891 (2.777–3.017)	0.309	3.661	0.326	2.421 (2.281–2.497)
Hands product	Liquid soap	Hands	60	0.040	2.041	0.041	0.120 (0.117–0.123)				
Nappy area products											
Nappy cleansing	Cleansing water	Buttocks + genital areas	22	0.032	2.592	0.027	0.198 (0.188–0.209)	0.033	3.994	0.034	0.302 (0.285–0.321)
	Cleansing cream/balm	Buttocks + genital areas	29	0.065	1.953	0.062	0.209 (0.202–0.216)	0.033	4.175	0.041	0.259 (0.250–0.271)
	Liniment	Buttocks + genital areas	47	0.199	2.462	0.179	1.028 (0.982–1.080)	0.187	4.207	0.216	1.609 (1.532–1.696)
Solar products											
Solar protection	Solar spray	Case by case*	28	0.551	2.726	0.467	3.637 (3.444–3.855)				
	Solar cream		43	1.255	2.154	1.179	4.897 (4.722–5.093)				

In this table, values for products specifically intended for babies from birth to 3 years were presented. For each product studied, number of collected data (N), Geometric Mean (GM), Geometric Standard Deviation (GSD) and P50 were presented. P95 values for Product Exposure Amount per use (in mg/cm²) and per day (in mg/cm²/d) with the corresponding 95% Confidence Interval (CI) were also given. Unlike adults, babies were not separated by sex but only by age to take into account the variability in skin surface area during growth. Only Consumer Exposure Levels with more than 20 raw data points were calculated. For example, the calculated 95th percentile of exposure to liniment for babies is 1.609 mg/cm²/day.

*the values for these products were calculated following a case by case method; see the Materials and Methods section for further explanation.

These results are based on the knowledge of body weight and height of the respondents. Given some respondents did not respond for personal reasons, the number of data (N) may differ from those of Fichoux et al. (2016a).

measured on the same population), we chose to select this value for comparison (Api et al., 2006). All the calculated PEA per use (PEA) and PEA per day (PEA_d) are available in Tables 3–6. For adults, the values were calculated for 69 different products. More specifically, 65 PEA and 55 PEA_d were calculated for French females over 15 years of age. For French males over 15 years of age, 22 PEA and 20 PEA_d were calculated (Table 3, Table 4). For children aged 4 to 14, only PEA and PEA_d for shampoo and shower gel were calculated for girls, due to the limited number of data collected during the survey (Table 5). Finally for babies, PEA and PEA_d were calculated for 14 and 11 different products, respectively (Table 6). In general, our results reveal that PEA are higher than PEA_d. Although we only present PEA_d comparisons in the following text, it should be noted that we do not favor PEA_d over PEA or vice versa, each one of these data should be considered on a case-by-case basis depending on

the product. This will be addressed in the discussion section.

The PEA_d for 16 different products were calculated simultaneously for adult men and women. The comparison of the 95th percentile of exposure (P95) in adults revealed that heavy users of cosmetics among women were more exposed than heavy users among men for the majority of these products. Indeed, women were more exposed than men to shampoo (P95 of 0.110 mg/cm²/day [CI95% 0.105–0.115] for women versus 0.072 mg/cm²/day [CI95% 0.069–0.074] for men), solid soap for the face (0.037 [0.036–0.039] versus 0.023 [0.022–0.024]), liquid soap for face (0.196 [0.189–0.205] versus 0.154 [0.149–0.160]), exfoliating scrub for the face (0.044 [0.042–0.048] versus 0.037 [0.035–0.039]), hand cream (4.069 [3.960–4.244] versus 3.794 [3.607–3.941]), solid soap for the hands (0.076 [0.073–0.078] versus 0.049 [0.047–0.050]), liquid soap for the hands (0.607 [0.592–0.623])

versus 0.527 [0.510–0.548]), roll-on deodorant (15.100 [14.590–15.637] versus 13.900 [13.526–14.284]), and perfume/eau de toilette (7.369 [7.210–7.587] versus 5.977 [5.814–6.182]). Men were more exposed than women to hair styling gel (0.877 mg/cm²/day [CI95% 0.833–0.920] for men versus 0.45 mg/cm²/day [CI95% 0.432–0.469] for women), facial moisturizing cream (6.240 [6.040–6.475] versus 5.501 [5.317–5.685]) and toothpaste (2.188 [2.146–2.219] versus 1.973 [1.939–2.014]). Exposure to four other products was similar considering the confidence intervals, i.e. mouthwash (1.990 mg/cm²/day [1.941–2.028] for men and 2.005 mg/cm²/day [1.967–2.055] for women), aerosol deodorant (4.901 mg/cm²/day [4.746–5.037] for men and 5.080 mg/cm²/day [4.908–5.255] for women), stick deodorant (9.703 mg/cm²/day [9.286–10.198] for men and 10.089 mg/cm²/day [9.763–10.436] for women) and shower gel (0.016 mg/cm²/day [0.015–0.016] for men and 0.017 mg/cm²/day [0.016–0.018] for women) (Table 4).

The different cosmetics were grouped according to the body area of exposure according to how the product is used (Table 7). Each category could comprise several different products. The hair product group for example includes 7 different products: hair styling (spray or non-spray), shampoo, dry shampoo, conditioner, hair mask and hair repair products. For these subcategories, the highest calculated 95th percentiles of PEA_d were taken as a

reference value for the entire population. The corresponding reference group, i.e. the group with the highest PEA_d, was also reported (Table 7). Thus, the different PEA_d for hair products ranged from 0.031 to 1.204 mg/cm²/day, for hair masks and hair styling (non-spray) products, respectively. These values were determined among adult women. For face products, the PEA_d ranged from 0.057 to 19.640 mg/cm²/day for face masks and eye contour products, respectively, among adult women. Two products were placed in the buccal hygiene category, i.e. mouthwash with a PEA_d of 2.005 mg/cm²/day among adult women and toothpaste with a PEA_d of 2.188 mg/cm²/day among adult men. For hands products, the different PEA_d ranged from 0.049 mg/cm²/day to 4.069 mg/cm²/day, corresponding to solid soap for men and hand cream for women, respectively. For foot care products, the PEA_d ranged from 0.019 to 4.153 mg/cm²/day among adult women, for exfoliating scrub and moisturizing cream, respectively. The data calculated for adult men revealed PEA_d from 0.034 mg/cm²/day for shaving products to 5.240 mg/cm²/day for after-shaving cream. PEA_d for body products ranged from 0.006 to 15.100 mg/cm²/day for exfoliating scrub and non-spray deodorant respectively, calculated for adult women (Table 4). Finally, PEA_d among babies for nappy area products ranged from 0.302 mg/cm²/day for cleansing products to 1.609 mg/cm²/day for liniment (Table 6). PEA_d for women's shaving

Table 7
Highest calculated Product Exposure Amount per day per category of products.

Product category	Subcategory	Highest PEA _d (mg/cm ² /day)	Groups of reference
Hair products	Hair styling (spray)	0.821	Adult females >15 years
	Hair styling (non-spray)	1.204	Adult females >15 years
	Shampoo	0.154	Babies 0–3 years
	Dry shampoo	0.113	Adult females >15 years
	Conditionner	0.088	Adult females >15 years
	Hair masks	0.031	Adult females >15 years
	Hair repair products	0.040	Adult females >15 years
Face products	Face cleansing products	0.259	Babies 0–3 years
	Eye make-up	0.999*	Adult females >15 years
	Face powders	0.361	Adult females >15 years
	Liquid foundation	1.643	Adult females >15 years
	Lip products	13.006	Adult females >15 years
	Facial creams for unshaved skin	10.054	Babies 0–3 years
	Facial creams for shaved skin	6.240	Adult males >15 years
	Facial masks	0.057	Adult females >15 years
	Eye contour products	19.640	Adult females >15 years
	Make-up remover	2.395	Adult females >15 years
	Buccal hygiene	Toothpaste	2.188
Mouthwash		2.005	Adult females >15 years
Hands products	Solip soap	0.076	Adult females >15 years
	Liquid soap	0.607	Adult females >15 years
Feet products	Hand care cream	4.069	Adult females >15 years
	Mositurizing cream	4.153	Adult females >15 years
Men shaving product	Exfoliating scrub	0.019	Adult females >15 years
	Shaving products	0.034	Adult males >15 years
	Hydroalcoholic after-shave	4.050	Adult males >15 years
Feminine shaving/depilatory	After-shaving cream	5.240	Adult males >15 years
	Shaving products	Not calculated	Not known
Body products	Depilatory products	Not calculated	Not known
	Body cleansing products	0.017	Adult females >15 years
	Exfoliating scrub	0.006	Adult females >15 years
	Feminine intimate hygiene gel	0.404	Adult females >15 years
	Deodorant spray	5.080	Adult females >15 years
	Deodorant non-spray	15.100	Adult females >15 years
	Fragrance products	7.369	Adult females >15 years
Solar products	Moisturizing products	2.421	Babies 0–3 years
	Solar protection	Not calculated	Not known
Nappy area products(for babies)	Nappy cleansing products	0.302	Babies 0–3 years
	Liniment	1.609	Babies 0–3 years

In this table, products are subcategorized depending on their body area of application and their function. The highest 95th percentile of Product Exposure Amount per day (in mg/cm²/day) was provided for each type of product, together with the corresponding reference group. For example, the highest value calculated for make-up remover for the face was 2.395 mg/cm²/day for women over 15 years old.

*The results for mascara, eye liner and eye pencil were not taken into account given the very small area exposed. Only the data for eye shadow was considered relevant, corresponding to exposure of the eyelids.

Chapitre 3 – Exposition cutanée de la population aux produits cosmétiques

218

N. Dornic et al. / Food and Chemical Toxicology 106 (2017) 209–222

Table 8
Highest calculated Product Exposure Amount per day per category of products following IFRA classification.

IFRA Category	This study	Api and Vey (2008)		
	Product type included in this study	Highest PEA _d in mg/cm ² /day (with the corresponding product)		
		Product type studied for which the calculated PEA _d is higher than the values of Api and Vey (2008) with the corresponding value in mg/cm ² /day		
		Category consumer exposure from Api and Vey (2008) (mg/cm ² /day)		
Category 1	Lipstick Gloss Lip pencil Lip balm	13.006 (Lip balm)	Lip balm (13.006)	11.700
Category 2	Deodorant aerosol Deodorant stick Deodorant roll-on	15.100 (Deodorant roll-on)	Deodorant stick (10.089) Deodorant roll-on (15.100)	9.000
Category 3	Eye shadow Eye liner Eye pencil Mascara Moisturizing facial cream (for men) Eye contour After-shaving cream (for men) Hydroalcoholic after-shave Perfume/eau de toilette (for men)	19.640 (Eye contour)	Moisturizing facial cream for men (6.240) Eye contour (19.640) After-shaving cream for men (5.240) Hydroalcoholic after-shave (4.050) Perfume/eau de toilette for men (5.977)	2.200
Category 4	Hair lacquer (aerosol) Hair spray (pump) Moisturizing cream for feet Exfoliating scrub for feet Perfume/eau de toilette (for women) Body moisturizing milk Body moisturizing cream Body moisturizing oil Solar spray Solar cream Solar milk Solar oil Solar spray for babies Solar cream for babies Facial moisturizing cream for babies Body moisturizing milk for babies Body moisturizing cream for babies	10.054 (Facial moisturizing cream for babies)	Moisturizing cream for feet (4.153) Perfume/eau de toilette for women (7.369) Facial moisturizing cream for babies (10.054) Body moisturizing cream for babies (2.421)	2.200
Category 5	Concealer Compact powder foundation Loose powder foundation Blush Liquid foundation Moisturizing facial cream (for women) Night cream Anti-aging cream Facial serum Facial mask Facial clay mask Hand cream	6.893 (Night cream)	Moisturizing facial cream for women (5.501) Night cream (6.893) Anti-aging cream (4.246)	4.200
Category 6	Toothpaste Mouthwash	2.188 (Toothpaste)	Toothpaste (2.188) Mouthwash (2.005)	1.400
Category 7	Feminine intimate hygiene gel**	0.404 (Feminine intimate hygiene gel)	None	4.400
Category 8	Hair gel Hair foam	2.395 (Micellar water for make-up removing)		1.000

Table 8 (continued)

IFRA Category	This study	Api and Vey (2008)		
	Product type included in this study	Highest PEA _d in mg/cm ² /day (with the corresponding product)	Product type studied for which the calculated PEA _d is higher than the values of Api and Vey (2008) with the corresponding value in mg/cm ² /day	Category consumer exposure from Api and Vey (2008) (mg/cm ² /day)
Category 9	Hair wax		Hair foam (1.204)	
	Dry shampoo		Micellar water for make-up removing (2.395)	
	Hair serum		Facial milk for make-up removing (1.281)	
	Hair oil			
	Micellar water (for make-up removing)			
	Facial milk (for make-up removing)			
	Shampoo	0.607 (Hand liquid soap for women)	Face liquid soap for babies (0.259) Hand liquid soap for women (0.607) and men (0.527)	0.200
	Conditioner			
	Hair mask			
	Hair clay mask			
	Face bar soap			
	Face liquid soap			
	Face cleansing gel			
	Face cleansing milk			
	Face scrub			
	Hand bar soap			
	Hand liquid soap			
	Shaving gel for men			
	Shaving foam for men			
	Body bar soap			
Shower gel				
Body scrub				
Shaving gel for women				
Shaving foam for women				
Shower gel (used for shaving)				
Depilatory cream/foam for women				
Shampoo for babies				
Face cleansing water for babies				
Face liquid soap for babies				
Face cleansing milk for babies				
Hair and body cleansing (2 in 1) for babies				
Nappy area products for babies ***	Cleansing water	1.609 (Liniment)	Not known	Not known
	Cleansing cream/balm			
	Liniment			

Products were divided into 9 categories following the classification of the International Fragrance Association (IFRA, 2015). The highest 95th percentile of Product Exposure Amount per day (in mg/cm²/day) was provided for each category and compared to the values of Api and Vey (2008). The products for which the Consumer Exposure Level per day exceeded these values were indicated.

*The results for mascara, eye liner and eye pencil were not taken into account given the very small area exposed.

**Not in the study of Api and Vey, this product was considered similar to intimate wipes and thus classified in category 7.

***To our knowledge, these products are not classified by IFRA. It is not possible to classify these products in a specific category because these are specifically intended for babies and used on a specific area, i.e. the genital and nappy areas.

cosmetics and solar products were not calculated (Table 4).

Another classification is presented in Table 8. The different products were divided into 9 categories (IFRA categories), from 1 to 9, following the same classification that is used by IFRA (Api and Vey, 2008). For each category, the highest PEA_d, together with the product for which this value was calculated, i.e. the leading product in the category, was compared to the value used by Api and Vey in the implementation of the QRA (Api and Vey, 2008). The values greatly exceeded Api and Vey's values for category 3 including eye products and facial products for shaved skin (19.640 versus

2.200 mg/cm²/day), category 4 including miscellaneous leave-on products (10.054 versus 2.200 mg/cm²/day), category 9 corresponding to body hygiene and shaving products (0.607 versus 0.200 mg/cm²/day) and category 2 including deodorants (15.100 versus 9.000 mg/cm²/day). The values also exceed Api and Vey's values for category 5, comprising make-up and facial products for unshaven skin (6.893 versus 4.200 mg/cm²/day), category 6, comprising oral hygiene products (2.188 versus 1.400 mg/cm²/day) and category 8, comprising hair products and make-up removers (2.395 versus 1.000 mg/cm²/day). The calculated values were

slightly higher than those used in the implementation of the QRA for category 1 comprising lip products (13.006 versus 11.700 mg/cm²/day). Finally, for category 7, which included intimate hygiene products for women, the calculated PEA_d was far below the value used for QRA (0.404 versus 4.400 mg/cm²/day) (Table 5). Category 3 had the highest number of PEA_d above the reference of 2.200 mg/cm²/day, corresponding to moisturizing facial cream for men, eye contour products, after-shave cream for men, hydroalcoholic after-shave for men and perfume/eau de toilette for men. For category 5, moisturizing facial cream for women, night cream and anti-aging cream had a PEA_d over 4.200 mg/cm²/day. The two products entering category 6, i.e. toothpaste and mouthwash, had a PEA_d over 1.400 mg/cm²/day. For category 8, the PEA_d for hair foam, micellar water for make-up removal and facial lotion for make-up removal were over 1.000 mg/cm²/day. For category 4, four products, i.e. moisturizing cream for feet, perfume/eau de toilette for women, facial moisturizing cream for babies and body moisturizing cream for babies had a PEA_d over 2.200 mg/cm²/day. For category 2, the PEA_d for stick and roll-on deodorant were over 9.000 mg/cm²/day. For category 9, the exposure data for facial liquid soap for babies and hand liquid soap for men and women were over the reference value of 0.200 mg/cm²/day. Finally, for category 1, only the PEA_d calculated for lip balm was over 11.700 mg/cm²/day (Table 8). Products for nappy areas could not be categorized given the specificity of these products. It was therefore impossible to compare the exposure values with the QRA reference values.

4. Discussion

4.1. Collected data

This study is the third stage in the processing of data collected during a large survey on cosmetic consumption by the French population (Ficheux et al., 2015, 2016a). The cosmetics industry has powerful innovation capabilities. The wide range of existing products as well as the new products developed each year result in a constant evolution of dermal exposure and the consequent risks, thus representing a major challenge for safety assessors. One of the side effects often caused by the application of these types of product is skin sensitization. As explained in the introduction, skin sensitization risk assessment is currently based on a QRA method (Api and Vey, 2008; IFRA and RIFM, 2015). For this QRA to be of high-quality and effective in protecting consumers, PEA data are paramount, as is the consideration of the variation of these PEAs over time to derive the CEL. The calculation of this PEA is partly based on the knowledge of the SSA exposed, itself dependent on the height and weight of the individual (Gehan and Georges, 1970). It is therefore important to take in consideration the variability of exposure according to the sex of the individual concerned, but also their age. For this purpose, PEA data were calculated by type of product and by individual, according to their respective consumption habits and their anthropometric characteristics using a probabilistic model.

4.2. PEA per use versus PEA per day

Currently, the relevant period of exposure to an allergen likely to induce a sensitization is unclear. Some authors state that the relevant time to calculate exposure to an allergen in the implementation of the QRA is of one complete day, i.e. 24 h (Api et al., 2008). This is also considered as the most adequate dose metric for describing exposure by the International Program on Chemical Safety (IPCS) (IPCS, 2012). Moreover, this exposure should be considered in an aggregate manner, given many products applied on the skin may contain the same allergens. Intended to this, recent

studies examined aggregate exposure per body parts to some fragrance allergens on a single day (Nijkamp et al., 2015; Safford et al., 2015, 2017). However, studies in humans have shown that a low dose of allergens applied on the skin over a long period of time could cause a “subclinical” sensitization (IPCS, 2012). This has been demonstrated for hydroxycitronellal and 2,4-dinitrochlorobenzene (Ford et al., 1988; Friedmann et al., 1990). This phenomenon was confirmed for the 2,4-dinitrochlorobenzene in 2010 by Paramisivan et al., who demonstrated that a repeated low-dose skin exposure (three exposures at 7-day interval) was as powerful as a single high-dose exposure to induce sensitization (Paramisivan et al., 2010). These results would suggest that taking the long-term exposure, i.e. PEA_d, could be relevant as reference. However, it is impossible for us to determine whether this is applicable to all allergens or to particular allergens only. Moreover, assuming that a high exposure to an allergen may also cause skin sensitization, it would be more appropriate to take PEA into account for the derivation of the CEL, corresponding to an “acute” exposure to the product. Women’s shaving products, for example, are mostly consumed less than once a week. Solar protection products are used discontinuously over time according to the season, the vast majority being used for less than 3 months per year (Ficheux et al., 2015). We can therefore question the legitimacy of taking into account the daily exposure for these types of products. For these, the PEA per use seems more appropriate than PEA_d. Given this uncertainty, we deliberately chose not to favor one or the other of these data by providing the PEA per use and the PEA per day for each type of product, without prejudging which one is the most appropriate to derive the CEL.

4.3. Comparison per age

As individual exposure is dependent on the anthropometric data, we thought it important to separate the general population according to age. Few studies have been carried out on the exposure of babies for instance, yet they are significantly smaller than adults (Dey et al., 2016; Ficheux et al., 2016b; Gomez-Berrada et al., 2013). The implementation of the QRA assumes that babies would be exposed in the same way as adults, based on the assumption that parents adapt the amount of product applied to their child in relation to their body surface (Api and Vey, 2008). Although this seems logical, this is not verifiable given the results of our study. Indeed, using the 95th percentile of exposure as reference, the P95 of the babies is higher compared to the p95 of women for body moisturizing lotions (1.797 [1.750–1.849] versus 1.566 [1.518–1.637] mg/cm²/day for moisturizing milk and 2.421 [2.281–2.497] versus 1.629 [1.575–1.689] mg/cm²/day for moisturizing cream). This difference is even greater for the face (10.054 [9.647–10.481] versus 5.501 [5.317–5.685] mg/cm²/day for facial moisturizing cream). Data were also generated for products intended to be applied on babies’ nappy area, i.e. cleansing products and liniment. These results suggest the necessity of a re-categorization or the establishment of a special category dedicated to baby products. Another important aspect for babies is that they can be exposed to cosmetics not only within their own home but also in child day-care centers. It is impossible, with the data we have, to determine babies exposure in these centers, and therefore to compare it with the exposure resulting in the use of cosmetic products by the parents on their babies. Further investigation would be required to answer this question. Little data was collected for children aged 4 to 14; only two products – shampoo and shower gel – were studied among girls of this age. The calculated data show, however, a relative similarity in exposure for shampoo and shower gel among females over 15 and girls aged 4 to 14.

4.4. Comparison per sex

As for age, there are disparities in SSA by sex, which are increasingly marked over time. Indeed, although the weight and height of male and female babies are relatively similar according to age, adult women are on average shorter and lighter than men. Thus, for an equal quantity per use, a woman would be more exposed per skin surface unit than a man. This is exacerbated by the fact that women are more likely to consume more cosmetics than men (Ficheux et al., 2015, 2016a). Therefore, it seemed wise to separate adult men and women. Fewer data were collected for men than for women. It is however clear that women are more exposed than men to products such as shampoo, soaps for the face and for the hands, moisturizing cream for the hands, scrub for the face, roll-on deodorants, and perfume/eau de toilette. Men are more exposed only to toothpaste, facial moisturizing cream and hair styling gel. Results for, mouthwash, aerosol and stick deodorants, but also shower gel reveal equivalent exposures. This shows that the reference population, i.e. the most exposed, is most often women over 15 years. Of course, this finding is not true for men's shaving products and products to be applied on shaved skin.

4.5. Comparison to the exposure values used as reference by IFRA for the CEL derivation

We chose to compare our results with the data used in the implementation of the QRA by IFRA and RIFM. These data are exposure values used as reference to derive the CEL and to set the limits of incorporation for allergens in the cosmetics, per type of product, using a specific categorization (Api et al., 2006). Beforehand, it must be specified that the following discussion is not intended to legitimize this categorization but to obtain a point of comparison to our results. This comparison reveals some similarities but mainly distinct differences. Exposure values for category 1 products, which include lip products, are relatively similar to the reference value, only the PEA_d for lip balm is higher. For category 9, which includes all products for cleaning the body, all the calculated PEA_d are lower than the reference value, except that for baby liquid soap for the face and hand liquid soap for adults. Only one product in category 7 was studied, i.e. feminine intimate hygiene gel. Exposure to this product is well below the reference value. By contrast, for all the other categories, 2, 3, 4, 5, 6 and 8, 95th percentiles of exposure for 20 products are higher than the different reference values. Among these products, 13 are intended for the face, neck or hair, i.e. moisturizing creams for men, women and babies, night and anti-aging creams, make-up removers, perfuming products for men and women but also after-shave products for men. The calculated exposure values for solid deodorants, i.e. stick and roll-on, are also over the reference value for adults, especially for women. Data for these products are of particular importance given that they are applied on axillae, an occluded zone, potentially irritated by shaving, which can facilitate the dermal absorption of allergens. Furthermore, it is recognized that the axillae and face are body zones which are often affected by contact allergies (SCCS, 2012). In addition to the particular sensitivity of these zones, this could be explained by the fact that the exposure could be underestimated, in France at least, especially for the face given the large number of different products applied on this zone, resulting in a potential aggregate exposure to allergens (Ficheux et al., 2015, 2016a). Finally, calculated exposure data for oral hygiene products, i.e. toothpaste and mouthwash, exceed the IFRA reference value. As a consequence, exposure of oral and lip mucosa to allergens is higher than expected within the French population. Depending on the case, several parameters may explain the differences found between the results of our study and the IFRA

reference values. For PEA_d calculated with the relative percentages of SSA, these variations may be explained by differences in consumption patterns between the French population and other populations. The time between the genesis of the IFRA data and those of our studies is also a plausible factor of variation, reflecting an evolution in consumption patterns over time. Anthropometric differences between the French population and the rest of the world may also explain these variations. For deterministic SSA values, used for example for exposure to buccal hygiene products or perfumes, these differences can be explained solely by the difference in the amount or frequency of use given that we used the same reference values for SSA as Api et al. (2006). Another cause of variation is that all the data generated here were calculated using amount, frequency of use and anthropometric data from the same population, i.e. the French population. Finally, the data compiled by IFRA were taken from different publications, which do not necessarily consider the 95th percentile as a reference; sometimes the 90th may be used according to the degree of conservatism of the data. Categories 10 and 11 were not studied given that they comprise various products which may contain fragrance ingredients such as paints, candles or even toys, which do not meet the definition of cosmetic products according to the European Regulation (EU, 2009).

As indicated above, this comparison is provided for information purpose only. Taking the example of exposure data collected for the face in this study, higher than the existing data, and considering the exposure not only to a single product type but to the different products, it would appear that the categorization by product type is inadequate. Products for the face, can be part of different IFRA product categories, for example 3 (e.g. make-up products), 4 (e.g. facial moisturizing cream) or 5 (e.g. facial mask). If the same allergen is found in all of these products, and if they are used by the same individual on the same day, setting a limit per category would not allow this aggregate exposure to be taken into account. As a consequence, a categorization per body part and not per type of product seems more appropriate to consider this parameter. Unfortunately, our results do not allow us to characterize the aggregate exposure to allergens per body part. However, these show differences in exposure among the French population compared to existing data (Api et al., 2006). Moreover, the differences found between the exposures of the different sub-groups highlight the importance of considering men, women and children of the same population separately. It would probably be more appropriate to choose a reference value for one of these groups, i.e. the most exposed, rather than for a population that combines all individuals without consideration of sex or age.

5. Conclusion

For the first time in France, Product Exposure Amount data for 69 different cosmetics were calculated, with segregation by age and sex of the population. These results demonstrate that Product Exposure Amount data used by IFRA for the dermal sensitization QRA process are not necessarily fit for the French population. Cutaneous exposure of the French population to some products such as facial products, deodorants or oral hygiene products appears to be underestimated. As a consequence, exposure to skin sensitizers could be also underestimated. For these types of cosmetics, an updated risk assessment process in France seems necessary. For other products such as body hygiene cosmetics, the exposure values used by IFRA in the implementation of the QRA seems effective and sufficiently protective. However, the categorization of the different products does not allow to take into consideration the aggregate exposure to allergens per body part. A categorization per body part seems more appropriate. For the first

time, baby products were studied, resulting in cutaneous exposure data for cosmetics, valuable in the risk assessment. These data may be used in the future for the dermal sensitization QRA.

Acknowledgments

Authors want to thank all the volunteers who participated in the survey. This investigation was supported by the French National Agency of Medicine and Health Products Safety (ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé): contract 2012–2014 and by ID2Santé Bretagne.

Transparency document

Transparency document related to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2017.05.049>.

References

ANSM, 2010. Cosmetovigilance: bilan des effets indésirables déclarés à l'affsaps en 2010.

Api, A.M., Basketter, D.A., Cadby, P.A., Cano, M.F., Ellis, G., Gerberick, G.F., Griem, P., McNamee, P.M., Ryan, C.A., Safford, B., QRA Expert Group, 2006. Dermal Sensitization Quantitative Risk Assessment (QRA) For Fragrance Ingredients. Technical Dossier.

Api, A.M., Basketter, D.A., Cadby, P.A., Cano, M.F., Ellis, G., Gerberick, G.F., Griem, P., McNamee, P.M., Ryan, C.A., Safford, R., 2008. Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 52, 3–23.

Api, A.M., Vey, M., 2008. Implementation of the dermal sensitization Quantitative Risk Assessment (QRA) for fragrance ingredients. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 52, 53–61.

Basketter, D., Safford, B., 2016. Skin sensitization quantitative risk assessment: a review of underlying assumptions. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 74, 105–116.

Boniol, M., Verriest, J.P., Pedeux, R., Doré, J.F., 2008. Proportion of skin surface area of children and young adults from 2 to 18 years old. *J. Invest Dermatol.* 128, 461–464.

Bremmer, H.J., Prud'Homme de Lodder, L.C.H., van Engelen, J.G.M., 2006. Cosmetics Fact Sheet to Assess the Risks for the Consumer Updated Version for ConsExpo 4. RIVM Report 320104001. National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, Netherlands.

Collins, L.M.C., Dawes, C., 1987. The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. *J. Dent. Res.* 66, 1300–1302.

Dey, S., Carr, G.J., Li, L., Brink, S., Zhou, S., 2016. Probabilistic Monte Carlo estimation for quantitative exposure assessment of lotion transfer via baby wipes usage. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 79, 54–63.

Diepgen, T.L., Ofenloch, R.F., Bruze, M., Bertuccio, P., Cazzaniga, S., Coenraads, P.J., Elsner, P., Goncalo, M., Svensson, Å., Naldi, L., 2016. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br. J. Dermatol.* 174, 319–329.

EU, 2009. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on Cosmetic Products.

Ferrario, V.F., Forza, C., Schmitz, J.H., Ciusa, V., Colombo, A., 2000. Normal growth and development of the lips: a 3-dimensional study from 6 years to adulthood using a geometric model. *J. Anat.* 196, 415–423.

Ficheux, A.S., Wesolek, N., Chevillotte, G., Roudot, A.C., 2015. Consumption of cosmetic products by the French population. First part: frequency data. *Food Chem. Toxicol.* 78, 159–169.

Ficheux, A.S., Chevillotte, G., Wesolek, N., Morisset, T., Dornic, N., Bernard, A., Bertho, A., Romanet, A., Leroy, L., Mercat, A.C., Creusot, T., Simon, E., Roudot, A.C., 2016a. Consumption of cosmetic products by the French population second part: amount data. *Food Chem. Toxicol.* 90, 130–141.

Ficheux, A.S., Dornic, N., Bernard, A., Chevillotte, G., Roudot, A.C., 2016b. Probabilistic assessment of exposure to cosmetic products by French children aged 0-3 years. *Food Chem. Toxicol.* 94, 85–92.

Ford, R.A., Api, A.M., Suskind, R.R., 1988. Allergic contact sensitization potential of hydroxycitronellal in humans. *Food Chem. Toxicol.* 26, 921–926.

Friedmann, P.S., Rees, J., White, S.J., Matthews, J.N., 1990. Low-dose exposure to antigen induces sub-clinical sensitization. *Clin. Exp. Immunol.* 81, 507–509.

Frosch, P.J., Duus Johansen, J., Schuttelaar, M.L., Silvestre, J.F., Sánchez-Pérez, J., Weishaar, E., Uter, W., ESSCA network, 2015. Patch test results with fragrance markers of the baseline series - analysis of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) network 2009-2012. *Contact Dermat.* 73, 163–171.

Gehan, E.A., George, S.L., 1970. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother. Rep.* 54, 225–235.

Gomez-Berrada, M.P., Gautier, F., Parent-Massin, D., Ferret, P.J., 2013. Retrospective exposure data for baby and children care products: an analysis of 48 clinical studies. *Food Chem. Toxicol.* 57, 185–194.

Hettiaratchy, S., Papini, R., 2004. Initial management of a major burn: II—assessment and resuscitation. *BMJ* 329, 101–103.

IFRA RIFM, 2015. QRA Information Booklet Version 7.1.

Nijkamp, M.M., Bokkers, B.G., Bakker, M.I., Ezendam, J., Delmaar, J.E., 2015. Quantitative risk assessment of the aggregate dermal exposure to the sensitizing fragrance geraniol in personal care products and household cleaning agents. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 73, 9–18.

Paramasivan, P., Lai, C., Pickard, C., Ardern-Jones, M., Healy, E., Friedmann, P.S., 2010. Repeated low-dose skin exposure is an effective sensitizing stimulus, a factor to be taken into account in predicting sensitization risk. *Br. J. Dermatol.* 162, 594–597.

Rossi, M., Coenraads, P.J., Diepgen, T., Svensson, Å., Elsner, P., Goncalo, M., Bruze, M., Naldi, L., 2010. Design and feasibility of an international study assessing the prevalence of contact allergy to fragrances in the general population: the European Dermato-Epidemiology Network Fragrance Study. *Dermatology* 221, 267–275.

Safford, B., Api, A.M., Barratt, C., Comiskey, D., Daly, E.J., Ellis, G., McNamara, C., O'Mahony, C., Robison, S., Smith, B., Thomas, R., Tozer, S., 2015. Use of an aggregate exposure model to estimate consumer exposure to fragrance ingredients in personal care and cosmetic products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 72, 673–682.

Safford, B., Api, A.M., Barratt, C., Comiskey, D., Ellis, G., McNamara, C., O'Mahony, C., Robison, S., Rose, J., Smith, B., Tozer, S., 2017. Application of the expanded Creme RIFM consumer exposure model to fragrance ingredients in cosmetic, personal care and air care products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 86, 148–156.

SCCS, 2012. Opinion on Fragrance Allergens in Cosmetic Products.

Steiling, W., Buttgerit, P., Hall, B., O'Keefe, L., Safford, B., Tozer, S., Coroama, M., 2012. Skin exposure to deodorants/antiperspirants in aerosol form. *Food Chem. Toxicol.* 50, 2206–2215.

USEPA, 1997. Exposure Factors Handbook, Edition 1997. US Environment Protection Agency, Washington, USA.

USEPA, 2001. Chapter 3: using probabilistic analysis in human health assessment. In: US EPA (Ed.), Process for Conducting Probabilistic Risk Assessment. US Environment Protection Agency, Washington, USA, pp. 1–27.

USEPA, 2011. Exposure Factors Handbook, Edition 2011. US Environment Protection Agency, Washington, USA.

WHO/IPCS, 2012. Guidance for Immunotoxicity Risk Assessment for Chemical. Harmonization Project Document No. 10.

Chapitre 3 – Exposition cutanée de la population aux produits cosmétiques

Le but de ces travaux était de calculer des données d'exposition cutanée aux différents produits investigués lors de l'enquête nationale cosmétique (Ficheux *et al.*, 2015 ; 2016). De la même façon que les deux premières parties publiées, les expositions ont été calculées par sexe et par catégorie d'âge. Ces calculs avaient pour but de générer des données d'expositions récentes et spécifiques à la population française. Il nous a été possible ensuite de les comparer avec les données utilisées par l'IFRA dans la genèse des CEL et définir si ces valeurs prenaient en compte la spécificité de l'exposition de la population, en d'autres termes vérifier si la méthode QRA est suffisamment protectrice pour les consommateurs français.

69 différents produits ont été étudiés (produits capillaires, pour le visage, pour l'hygiène buccale, pour les mains, les pieds, le corps, produits de rasage et de dépilation ainsi que des produits solaires mais aussi des produits spécifiquement destinés aux nourrissons). Les données d'exposition à ces produits par utilisation et sur le long terme ont été calculées avec une méthode probabiliste. Les différents produits ont ensuite été classés en utilisant la même classification que l'IFRA, afin de comparer les résultats.

Nos calculs montrent une différence parfois conséquente pour certaines catégories de produits. Pour la catégorie 2 par exemple (déodorants), la valeur maximale d'exposition calculée a été de 15,10 mg/cm²/j pour le déodorant roll-on, à comparer à la valeur de 9,00 mg/cm²/j utilisée dans le modèle QRA. On constate également que l'exposition aux déodorants aérosols est également supérieure à cette donnée (10,09 mg/cm²/j). Pour les produits de catégorie 4, on constate également que la valeur d'exposition calculée pour la crème hydratante visage destinée aux nourrissons est près de 5 fois supérieure à la donnée utilisée dans le QRA (10,05 mg/cm²/j à comparer à 2,20 mg/cm²/j). On constate également une nette différence pour les produits de catégorie 6 (produits d'hygiène buccale). Enfin, des données d'exposition inédites pour des produits destinés à l'usage sur la zone du siège des nourrissons ont également été générées (crème, baume, eau nettoyante et liniment). Ces produits ne peuvent cependant être comparés aux produits utilisés dans le QRA car ils ne rentrent dans aucune catégorie IFRA.

Nos résultats montrent donc que les données d'exposition aux produits utilisées par l'IFRA pour la fixation de standard ne prennent pas en compte l'exposition réelle de la population française pour certaines catégories de produits. Les standards IFRA pourraient donc être insuffisamment protecteurs pour une certaine proportion de la population. On peut également constater la limite du système de catégorisation de l'IFRA, qui ne prend pas en compte l'exposition cumulée aux allergènes sur certaines zones corporelles.

Chapitre 3 – Exposition cutanée de la population aux produits cosmétiques

Partie B : Discussion sur la surface corporelle (publication 5)

Le travail effectué dans le cadre du calcul des expositions nous a permis, entre autres, de calculer les surfaces corporelles des répondants à partir des données de poids de taille. Au vu des résultats, ces calculs nous ont permis de réfléchir sur la légitimité de la valeur de défaut de surface corporelle humaine conseillée par le SCCS dans l'analyse du risque (SCCS, 2016). Cette valeur, égale à 17500 cm² correspond à la valeur du 25^{ème} percentile de surface corporelle de la population hollandaise calculée dans une étude menée entre 1995 et 1997 (RIVM, 1994 ; 2006). Utiliser cette valeur basse (25^{ème} percentile) serait selon le SCCS une approche pragmatique permettant de protéger une large proportion de la population hollandaise et propose donc de l'utiliser sur l'ensemble du territoire européen (SCCS, 2016). Les surfaces corporelles calculées pour la population française semblaient cependant nettement en dessous de la valeur de référence conseillée par le SCCS.

Nous avons donc voulu vérifier l'adéquation de cette valeur de référence par rapport aux données anthropométriques calculées dans notre publication d'exposition aux produits cosmétiques. Ce travail a été effectué en utilisant une méthode d'exposition probabiliste. Pour illustrer cette méthode, la méthylisothiazolinone a été prise en exemple. Cette substance est un allergène reconnu qui avait fait l'objet d'un rapport d'analyse du risque utilisant la valeur de référence du SCCS (SCCS, 2015).

Ces travaux ont donné lieu à une cinquième publication :

Dornic, N., Ficheux, A.S., Bernard, A., Roudot, A.C., 2017. Adequacy of the default values for Skin Surface Area used for risk assessment and French anthropometric data by a probabilistic approach. *Food Chem. Toxicol.* 106(Pt A), 386-392.

Cette publication est présentée dans la section qui suit.



Contents lists available at ScienceDirect

Food and Chemical Toxicology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/foodchemtox



Short communication

Adequacy of the default values for skin surface area used for risk assessment and French anthropometric data by a probabilistic approach



N. Dornic*, A.S. Ficheux, A. Bernard, A.C. Roudot

Laboratoire des Interactions Epithéliums Neurons, Université Bretagne Loire (UBL), UFR Sciences et Techniques, 6 Av. Victor Le Gorgeu, CS93837, 29238 Brest Cedex 3, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 31 January 2017
 Received in revised form
 31 May 2017
 Accepted 7 June 2017
 Available online 8 June 2017

ABSTRACT

The notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation by the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) is a document dedicated to ensuring the safety of European consumers. This contains useful data for risk assessment such as default values for Skin Surface Area (SSA).

A more in-depth study of anthropometric data across Europe reveals considerable variations. The default SSA value was derived from a study on the Dutch population, which is known to be one of the tallest nations in the World. This value could be inadequate for shorter populations of Europe.

Data were collected in a survey on cosmetic consumption in France. Probabilistic treatment of these data and analysis of the case of methylisothiazolinone, a sensitizer recently evaluated by a deterministic approach submitted to SCCS, suggest that the default value for SSA used in the quantitative risk assessment might not be relevant for a significant share of the French female population. Others female populations of Southern Europe may also be excluded.

This is of importance given that some studies show an increasing risk of developing skin sensitization among women. The disparities in anthropometric data across Europe should be taken into consideration.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

As described by the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), the notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation by the SCCS are designed to provide guidance to public authorities and to the cosmetic industry in order to aid compliance with the current cosmetic EU legislation (EU, 2009; SCCS, 2015a). Furthermore, this document is useful for risk assessors in order to assess the safety of cosmetic products (SCCS, 2015a). These notes of guidance contain exposure data intended to be used to assess the safety of finished cosmetic products, e.g. frequency of use and quantity per type of product or Skin Surface Area (SSA) involved. SSA is paramount for skin sensitization risk assessments. Nowadays, risk assessments for dermal sensitization are based on a Quantitative Risk Assessment (QRA), giving a quantitative estimation of the risk, by dividing the Acceptable

Exposure Level (AEL) by the Consumer Exposure Level (CEL), both expressed in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, i.e. a dose of allergens per unit area (Api et al., 2008).

A calculated AEL/CEL ratio greater than 1 represents an acceptable risk assessment. Conversely, a ratio below 1 suggests a risk of sensitization, and a possible re-evaluation of the risk should be considered (Api et al., 2008). A key parameter to determine the CEL is the product exposure, i.e. the amount of particular product applied on a particular surface of the skin. The amount of product may be determined by consumer surveys, a parameter that was recently studied in France and the Netherlands (Biesterbos et al., 2013; Ficheux et al., 2016). Estimates of SSA for adults may be extrapolated from anthropometric data.

The QRA method is regularly used to assess the risk for sensitizing molecules incorporated in cosmetics (Api et al., 2008; Goebel et al., 2012; Nijkamp et al., 2015). Recently, this approach has been used for methylisothiazolinone (MIT) in a document submitted by Cosmetics Europe (CE) to the SCCS (SCCS, 2015b). The SSA used by the SCCS is the "default value" derived from the "MORGEN project", i.e. the 25th percentile of the SSA of the Dutch population (men and

* Corresponding author.
 E-mail address: nicolas.dornic@univ-brest.fr (N. Dornic).

women combined) (RIVM, 1994, 2006). This value, i.e. 17,500 cm², was derived from data collected in the Netherlands between 1995 and 1997, among 23,000 men and women living in Amsterdam, Doetinchem and Maastricht (RIVM, 1994, 2006; SCCS, 2015a). This value was voluntarily conservative, so as to consider a maximum number of individuals among the same sub-population for the risk assessment, i.e. to protect 75% of the population in the Netherlands.

In the case of SSA, the smaller the reference value, the more individuals are protected. Despite this, using anthropometric data from Dutch people as a reference value for European citizens could be inappropriate given the anthropometric disparities within Europe (Robinson et al., 2015; Grasgruber et al., 2014). As a consequence, this reference value might not provide effective protection for subpopulations in the rest of Europe. The analysis of recent data obtained during a consumer survey on cosmetic products in France could reveal differences regarding the value of 17,500 cm² and anthropometric data among the French adult population.

The aim of this study was to detect any possible difference reflected in the QRA for skin sensitization between men and women of the French adult population using the reference value of the SCCS for Skin Surface Area as a point of comparison. To illustrate this, a simulation was performed using the example of the QRA for MIT in body lotion, at a maximum concentration of 100 ppm (SCCS, 2015b).

2. Materials and methods

2.1. Comparison of mean weight and height across Europe

Data on mean weight and height across the different European countries were collected in the European survey on health and food, conducted between November and December 2005, commissioned by the Directorate General for Health and Consumer Protection (European Commission, 2006). In this survey, the mean weight and height of the population of 29 European countries were compiled, i.e. the Netherlands, Denmark, Sweden, Czech Republic, Austria, Germany, Luxembourg, Latvia, Slovakia, Estonia, Lithuania, Belgium, Finland, United Kingdom, Ireland, Poland, Hungary, Greece, France, Cyprus, Italy, Spain, Portugal, Malta, Croatia, Romania, Turkey and Bulgaria (European Commission, 2006).

2.2. Data collection for SSA calculations and CEL determination

The height and body weight of French individuals were taken from a previous face-to-face enquiry that was intended to collect data on the consumption of cosmetic products (Ficheux et al., 2016). This study was mainly carried out in Brest, but also performed in Paris, Nancy and Toulouse in order to assess inter-regional variability in France. French people were randomly contacted by phone in March 2014, to invite them to move in a laboratory specifically intended for a personal interview. This enquiry was conducted among individuals who were asked to fill in a questionnaire regarding their cosmetic usage patterns. Participants were asked to use these products in the closest possible way to their habits at home. For most products, volunteers were asked to put the corresponding amount per use in their hand. In the case of cosmetics that could be used on different parts of the body, the volunteers were asked to specify the body part(s) corresponding to the amount applied. The amount of each cosmetic used was determined by differential weighing before and after use. Additional information on the age, place of residence, socio-professional category, body weight and height were collected at the end of the questionnaire (for more details see Ficheux et al., 2016).

In the present study, only data for men and women over 18 were

taken into account.

2.3. Determination of the skin surface area per individual in France

The height and weight of each respondent collected in the previous survey were used to calculate the respective Skin Surface Area of each individual. We chose to use the formula proposed by Gehan and George, taking into account that this formula is considered by the US EPA to be the best choice for estimating the total body surface area (Gehan and George, 1970; USEPA, 2011). Indeed, this formula has been developed based on the largest number of direct measurements compared to other studies, with the consideration of the disparities according to the age. Moreover, the accuracy of this formula was confirmed in 1978 by Haycock et al., who carried out the same work on a different subpopulation without knowledge of the formula developed by their predecessors (Haycock et al., 1978; USEPA, 1985). Finally, this formula has also been used by the Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) to process the data on SSA from the "MORGEN project", thus allowing us to compare our results (RIVM, 1994, 2006; SCCS, 2015a). The formula was as follows:

$$SSA = 0.02350 * H^{0.42246} * W^{0.51456}$$

Where SSA is the Skin Surface Area of each respondent (cm²),

H is the Height of each respondent (cm),
W is the Weight of each respondent (kg).

2.4. Data treatment

2.4.1. Drawing of SSA distributions

All the data on weight and height were sorted by gender to calculate the SSA for men and women. These data were then adjusted in a log-normal or normal distribution using @RISK version 7 software, following the Akaike Information Criterion (AIC) provided by the software, i.e. the most probable distribution curve form. The same protocol was used for SSA. Thus, data on height were adjusted in a normal distribution. Data on weight and SSA were adjusted in a log-normal distribution. For each parameter, the mean, standard deviation, 10th, 25th, median, 75th and 95th percentile were collected.

2.4.2. Comparison of SSA distribution by gender to the SCCS value

15,670 cm² is the deterministic value for SSA for the application of body lotion, used for risk assessment purposes (SCCS, 2015a). This value corresponds to the default SSA value for women, i.e. 16,800 cm², in which the surface area of the head was removed, i.e. 6.7% of the total body surface area. This value has been used, recently, by CE in opinion report submitted to the SCCS to determine, using a deterministic approach, whether a significant risk of sensitization could exist for a concentration of 100 ppm of MIT in cosmetic products (SCCS, 2015b). In the case of body lotion, the calculation by CE of the AEL/CEL ratio with the value of 15,670 cm² provided a value of 1, which is the theoretical boundary in the QRA between the absence and presence of a risk of skin sensitization development. To determine whether the value of 15,670 cm² is conservative, we compared it to the two log-normal distributions, i.e. to the relevant body surface area for men and women among the French population. To do so, we subtracted the surface area of the head from the total body area for each individual, i.e. 6.4% and 6.7%, for men and women respectively (RIVM, 2006). The calculated data were then adjusted in two log-normal distributions. The distributions were superimposed for comparison, in order to

determine the percentages of SSA under 15,670 cm², i.e. the share of each subpopulation which is not taken into account by this value.

2.4.3. Example of calculation of Consumer Exposure Level to Methylisothiazolinone and its corresponding risk assessment

The case of MIT in body lotion was used as an example of a QRA based on the data from FICHEUX et al. (2016). Empirical data from the face-to-face enquiry cited above were used in order to calculate the CEL for individuals using body lotion. The different steps of calculation were as follows:

- Calculation of SSA per individual with the Gehan and George formula (Gehan and George, 1970).
- Calculation of SSA involved per individual, i.e. total SSA – Surface area of the head (same method as CE) (SCCS, 2015b).
- Conversion of the total amount of product used per individual into an amount of MIT (100 ppm, i.e. 0.01% of the total amount).
- Calculation of the CEL for each individual, by dividing the quantity of MIT by the SSA involved.
- Calculation of the AEL, by dividing the No Expected Sensitization Induction Level (NESIL) by the Sensitization Assessment Factors (SAF) of body lotion. In this case, an AEL of 0.05 µg/cm² was used (NESIL/SAF = 15/300) (SCCS, 2015b).
- Calculation of the AEL/CEL ratio, per individual.

The AEL/CEL ratios were then adjusted in a log-normal distribution, using @Risk version 7 software. In total, 69 ratios were calculated for women over 18. The corresponding ratios for men were not calculated due to the limited number of available data (N = 4 respondents). The distribution was then compared to the value of 1, to determine individuals deemed “at risk”, i.e. with a ratio below 1.

3. Results

3.1. Comparison of mean weight and height across Europe

The map of mean body weight for 29 European countries is shown in Fig. 1. Each country is colored in shades of gray, from light gray to black in ascending order based on the average body weight. The mean body weights in Europe range from 68.7 to 76.3 kg. 6 countries have a mean weight between 68 and 71 kg (Italy, Portugal, France, Turkey, Spain and Bulgaria), 4 between 71.1 and 73 kg (Romania, Poland, Cyprus and Belgium), 14 between 73.1 and 75 kg (Ireland, Estonia, Slovakia, Hungary, Austria, Latvia, the United Kingdom, Greece, Slovenia, Lithuania, Finland, Germany, Czech Republic and Sweden) and 4 over 75 kg (Luxembourg, the Netherlands, Denmark and Croatia) (Fig. 1). In the same way mean heights for the different European countries are also presented. The mean heights range from 164.9 to 174.5 cm. 4 countries have a mean height between 164 and 167.9 cm (Malta, Portugal, Spain and Bulgaria), 15 between 168 and 171 cm (Italy, Turkey, Cyprus, France, Greece, Romania, Hungary, Poland, Ireland, the United Kingdom, Finland, Belgium, Lithuania, Estonia and Slovenia), 9 between 171.1 and 174 cm (Slovakia, Latvia, Luxembourg, Germany, Croatia, Austria, the Czech Republic, Sweden and Denmark) and 1 over 174 cm (the Netherlands) (Fig. 2.)

(For detailed data see European Commission, 2006).

3.2. Anthropometric data for the French population

In total, data for 212 men aged 18 to 84 and 577 women aged 18 to 83 were used to draw distributions for height, weight and SSA. Individuals who had not indicated their age, weight or height for personal reasons were not included in the study. The calculated

means, standard deviations, 10th, 25th, median, 75th and 95th percentiles for body weight, height and skin surface are given in Table 1. In this study, the French panel of men weighs on average 77.58 kg, with an average height of 176.79 cm and an average SSA of 19,573 cm². Women weigh on average 63.38 kg, with an average height and SSA of 163.36 cm and 17,028 cm², respectively (Table 1). For the general population, this would give an average weight of 70.48 kg and an average height of 170.08 cm for a French individual.

3.3. Comparison of SSA distribution by gender to the SCCS value

Log-normal distributions corresponding to the total skin surface area minus the surface area of the head are shown in Fig. 3. The vertical bar corresponds to the value of 15,670 cm², defined as a default value used by the SCCS for the surface area exposed during the application of body lotion. The areas to the left and right of this limit correspond to smaller and higher calculated SSAs, respectively. The dotted line indicates the distribution of SSA among women while the solid line corresponds to men's SSA. The results show that 50.7% and 4.0% of the panel of French women and men, respectively, have a smaller surface area than the default value of 15,670 cm² (Fig. 3.).

3.4. Quantitative risk assessment among women using the example of Methylisothiazolinone in body lotion

The log-normal distribution of AEL/CEL ratios calculated among women using the amount of body lotion consumed per individual is represented in Fig. 4. The vertical bar corresponds to a ratio of 1, symbolizing the boundary between the absence and the presence of a significant risk of developing skin sensitization. As for the SSA described above, the areas on the left and right of this limit correspond to an AEL/CEL ratio below and over 1, respectively. The results show that 61.5% of the AEL/CEL ratios in this panel of French women are insufficient, i.e. below 1.

4. Discussion

As explained in the 9th revision of the SCCS' notes of guidance “Recent studies (Biesterbos et al., 2013; FICHEUX et al., 2014, 2015) provide exposure values for a series of cosmetic products. These values have not been taken up here, since they have been conducted on a more limited scale than the Cosmetics Europe studies and provide a restricted population diversity (only Dutch and French population, respectively). As the study results in general show lower exposure values than those reported in the Cosmetics Europe studies, they are considered less protective for human health and therefore most of the data have not been taken up in the following Tables” (SCCS, 2015a). Although the arguments of “less protective data” and “restricted population diversity” are justified, it seems that the choice made by the SCCS to use “default values for skin surface area” might not be relevant, as these values are derived from anthropometric data from the Netherlands. Although these data from the RIVM are of very high quality, as they are based on measurements taken from a large number of people rather than on self-declared data, they are representative of a relatively tall and heavy population. Indeed, a European survey on health and food conducted between November and December 2005 commissioned by the Directorate General of Health and Consumer Protection revealed that Dutch citizens are the tallest in Europe with an average height of 174.5 cm. They are also relatively heavy, with a mean weight of 75.8 kg, just behind Croatia (76.3 kg) and Denmark (75.9 kg). As the SSA is a function of body weight and height, the Dutch data seems consequently under-protective for “shorter” populations. This parameter is paramount, especially in the case of the Quantitative Risk Assessment for skin

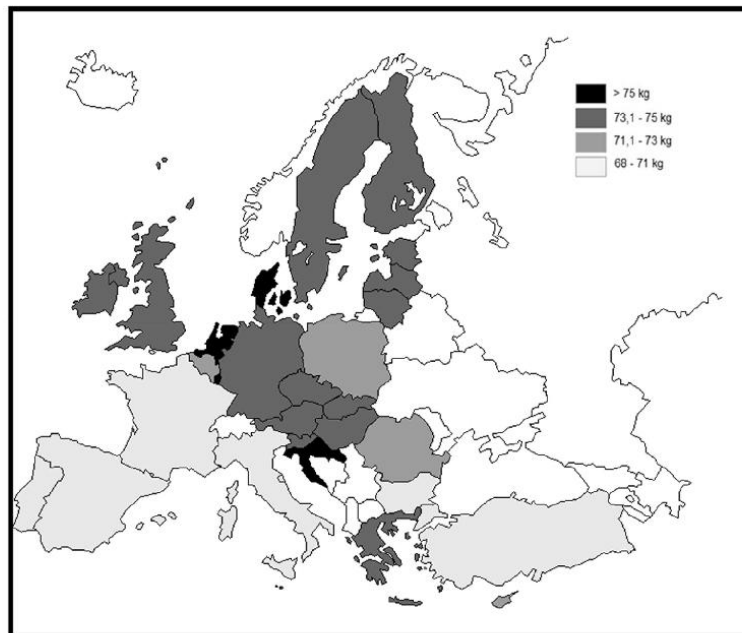


Fig. 1. Data map on weights of the populations of European countries. Data for 29 countries are shown here. Countries colored in white are not taken into account. The data presented are derived from a survey on health and food commissioned by the Directorate General of Health and Consumer Protection (European Commission, 2006).

sensitization (Kimber et al., 2008). Indeed, an important parameter is the dose per unit area for the induction of skin sensitization. For an equal quantity of product, the risk is even higher in the case of a small SSA than a large SSA, due to an increase in the amount of allergen per unit area. Using the 25th percentile as a default value appears an appropriate choice to protect a large share of the population. However, in this case the 25th percentile corresponds to data weighted between men and women. There are clear differences in SSA between women and men as demonstrated in France, as women are on average shorter and lighter than men. Moreover, they are strong consumers of cosmetic products (Ficheux et al., 2016). It is recognized that women are more prone to skin sensitization, more specifically regarding sensitization to fragrance materials. Consequently, special attention should be paid to women (SCCS, 2012). The probabilistic simulation based on the example of the incorporation of 100 ppm of MIT in a body lotion confirms that the default value might not take into account a significant proportion of women. This example has not been taken to demonstrate whether or not establishing default values for risk assessment is efficient nor to criticize the deterministic approach taken by Cosmetics Europe. Moreover, it is by no means a suggestion to ban MIT from body lotion, since the SCCS already advised to ban this substance in leave-on products (SCCS, 2015b). This example shows that this default value may not be relevant especially in the case of skin sensitization risk assessments. *De facto*, the default value could be insufficiently protective for female subpopulations of Southern Europe, shorter than Dutch people, as demonstrated by the European survey on health and food. Indeed, this survey shows a clear disparity in height and weight between the Netherlands and

countries such as France, Italy, Spain or Portugal (European Commission, 2006). One criticism that can be made in relation to our study is a methodological bias caused by the self-reporting of weight and height. Julia et al. demonstrated an under-reporting of weight and an over-reporting of height among the general population in France (Julia et al., 2010). This point could affect the SSA values calculated here, and therefore the percentages in our results. However, our collected data for weight and height are consistent with data from Castetbon et al. In their study, Castetbon et al. collected height and weight data among 876 French men and 1537 French women aged 18–74 years. In the same way as for the MORGEN project, these data were directly measured with participants. Their results showed an average weight and average height for men of 79.2 kg and 174.4 cm, respectively, and 65.6 kg and 161.7 cm for women (Castetbon et al., 2009). A comparison of these results with ours shows that our study indeed involved an under-estimation of body weight (under-reporting of weight by approximately 2.0% and 3.5% in men and women in our study compared to Castetbon data) and an over-estimation of height (over-reporting of height by approximately 1.4% and 1.0% in men and women, respectively). However this alone cannot explain such a difference in SSA. In addition, the mean weights identified in the French study by Castetbon et al. are lower than those collected in the Dutch MORGEN project, although these were collected about 10 years later (79.2 kg versus 82.3 kg for men and 65.6 kg versus 69 kg for women) (Castetbon et al., 2009; RIVM, 2006). It therefore appears that a re-evaluation of anthropometric data in Europe is needed, to take into account any disparities. We believe that this could be done in the future, taking into account the many anthropometric data

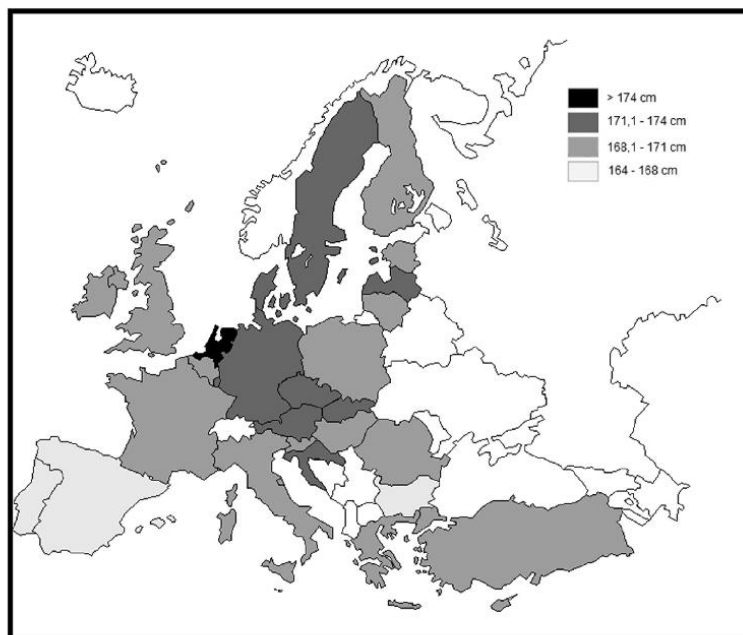


Fig. 2. Data map on heights of the populations of European countries. Data for 29 countries are shown here. Countries colored in white are not taken into account. The data presented are derived from a survey on health and food commissioned by the Directorate General of Health and Consumer Protection (European Commission, 2006).

Table 1
Anthropometric data of the French adult population.

Type of data	Parameter	Men	Women
Height (cm)	μ	176.79	163.63
	s.d.	7.15	6.75
	10th percentile	167.64	155.46
	25th percentile	171.97	159.54
	50th percentile	176.79	163.63
	75th percentile	181.61	167.71
Weight (kg)	95th percentile	188.55	174.58
	μ	77.67	63.53
	s.d.	13.32	14.76
	10th percentile	63.22	50.24
	25th percentile	69.11	54.70
	50th percentile	76.01	60.65
SSA (cm ²)	75th percentile	84.11	68.55
	95th percentile	100.96	88.20
	μ	19,573	17,028
	s.d.	1793	1779
	10th percentile	17,390	15,012
	25th percentile	18,308	15,758
	50th percentile	19,435	16,768
	75th percentile	20,687	18,010
	95th percentile	22,738	20,313

For each gender, data on height, body weight and Skin Surface Area (SSA), are provided in cm, kg and cm², respectively. For each parameter, the mean (μ), standard deviation (s.d.), 10th, 25th, 50th, 75th and 95th percentiles are given. These were calculated using data from 212 men aged 18 to 84 and 577 women aged 18 to 83. Data on SSA were calculated using the Gehan and George formula (Gehan and George, 1970). For example, the mean body weight of French women is 63.53 kg. These data were taken from a previous survey on the consumption of cosmetic products (Ficheux et al., 2016).

available in the literature for the different countries of Europe. A large collection of anthropometric data within Europe would allow to obtain a wider population distribution allowing a wide representation of disparities. In our opinion, it would probably be better to use a set of data representative of the whole of Europe, than using data from one country. A detailed analysis of this data would also make it possible to determine the statistical differences between the European subpopulations. Intended to this, knowledge of the summary statistics of all available data is paramount, e.g. different percentiles with their corresponding confidence intervals. Moreover, this would also allow to determine the disparities within each European country. This last point is important to determine whether the variability within a particular population is more or less important than that between the different countries.

5. Conclusion

Skin sensitization may be an adverse effect due to the application of topical products such as cosmetics. In the quantitative risk assessment for skin sensitization, it is necessary to know of any consumption or anthropometric differences across the world. Indeed, the anthropometric characteristics of the various subpopulations may differ by region. It seems that Southern European subpopulations such as the French population, in particular in the case of women, are shorter than the Dutch population, whose physical characteristics are used as a reference for risk assessments. The example described above revealed that anthropometric variabilities of the European population are insufficiently addressed in risk assessments. However, more investigations are needed to

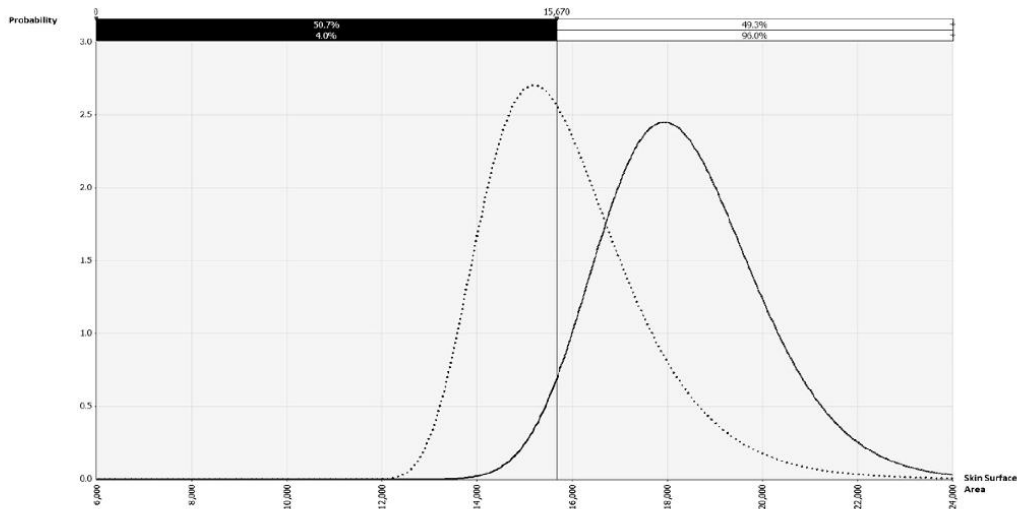


Fig. 3. Skin surface area distributions for French women and men. Log-normal distributions corresponding to the total skin surface area (minus the surface of the head) are represented by dotted and solid lines for women and men, respectively. The vertical bar corresponds to the deterministic value of 15,670 cm² used by the SCCS for the surface area exposed during the application of body lotion. The percentages in the black cells above the graph correspond to the proportion of women and men in the French population who are not taken into account using this value for risk assessment, i.e. 50.7% of women and 4.0% of men.

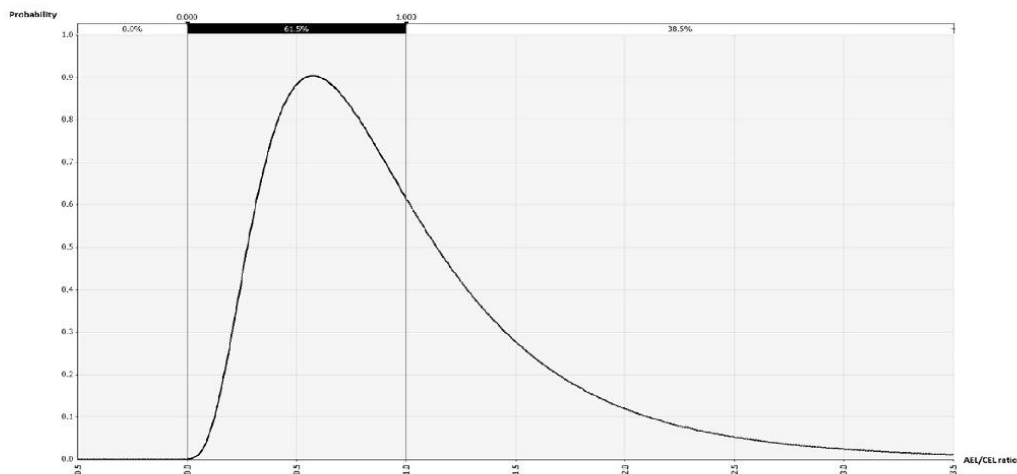


Fig. 4. Quantitative risk assessment among French women using the example of methylisothiazolinone in body lotion. A concentration of 100 ppm of methylisothiazolinone in body lotion was used as an example of a quantitative risk assessment based on the empirical consumption data from a previous face-to-face enquiry from Ficheux et al. (Ficheux et al., 2016). AEL/CEL ratios for 69 women were calculated and are represented here in a log-normal distribution. The vertical bar corresponds to a ratio of 1, which is the theoretical boundary between the presence and the absence of a risk. As for skin surface area, the percentage in the black cell above the graph indicates the proportion of women with an insufficient ratio, reflecting the presence of a risk, i.e. 61.5% of the panel.

check the disparities within the whole of the Europe. We believe that European anthropometric data should be reconsidered, in particular as regards the disparities in skin surface area, to protect a large proportion of individuals. It is especially important to tackle

this problem because these data are paramount in the risk assessment for skin sensitization. These values may allow regulatory measures – e.g. the setting of limitations on the incorporation of sensitizing substances in cosmetic products – to be integrated

into the Regulation (EC) No. 1223/2009 of the European Commission (EU, 2009).

Transparency document

Transparency document related to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2017.06.017>.

References

- Api, A.M., Basketter, D.A., Cadby, P.A., Cano, M.F., Ellis, G., Gerberick, G.F., Griem, P., McNamee, P.M., Ryan, C.A., Safford, R., 2008. Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 52, 3–23.
- Biesterbos, J.W., Dudzina, T., Delmaar, C.J., Bakker, M.I., Russel, F.G., von Goetz, N., Scheepers, P.T., Roeleveld, N., 2013. Usage patterns of personal care products: important factors for exposure assessment. *Food Chem. Toxicol.* 55, 8–17.
- Casterbon, K., Vernay, M., Malon, A., Salanave, B., Deschamps, V., Roudier, C., Oleko, A., Szego, E., Hercberg, S., 2009. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006–2007). *Br. J. Nutr.* 102, 733–743.
- EU, 2009. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on Cosmetic Products.
- European Commission, 2006. EUROBAROMETER 64.3 Health and Food.
- Ficheux, A.S., Morisset, T., Chevillotte, G., Postic, C., Roudot, A.C., 2014. Probabilistic assessment of exposure to nail cosmetics in French consumers. *Food Chem. Toxicol.* 66, 36–43.
- Ficheux, A.S., Wesolek, N., Chevillotte, G., Roudot, A.C., 2015. Consumption of cosmetic products by the French population. First part: frequency data. *Food Chem. Toxicol.* 78, 159–169.
- Ficheux, A.S., Chevillotte, G., Wesolek, N., Morisset, T., Dornic, N., Bernard, A., Bertho, A., Romanet, A., Leroy, L., Mercat, A.C., Creusot, T., Simon, E., Roudot, A.C., 2016. Consumption of cosmetic products by the French population second part: amount data. *Food Chem. Toxicol.* 90, 130–141.
- Gehan, E.A., George, S.L., 1970. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother. Rep.* 54, 225–235.
- Goebel, C., Diepgen, T.L., Krasteva, M., Schlatter, H., Nicolas, J.F., Blömeke, B., Coenraads, P.J., Schnuch, A., Taylor, J.S., Pungier, J., Fautz, R., Fuchs, A., Schuh, W., Gerberick, G.F., Kimber, I., 2012. Quantitative risk assessment for skin sensitization: consideration of a simplified approach for hair dye ingredients. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 64, 459–465.
- Grasgruber, P., Cacek, J., Kalina, T., Sebera, M., 2014. The role of nutrition and genetics as key determinants of the positive height trend. *Econ. Hum. Biol.* 15, 81–100.
- Haycock, G.B., Schwartz, G.J., Wisotsky, D.H., 1978. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J. Pediatr.* 93, 62–66.
- Julia, C., Salanave, B., Binard, K., Deschamps, V., Vernay, M., Casterbon, K., 2010. Biais de déclaration du poids et de la taille chez les adultes en France : effets sur l'estimation des prévalences du surpoids et de l'obésité (article in French). *Bull. épidémiologique Hebdom.* 8, 69–72.
- Kimber, I., Dearman, R.J., Basketter, D.A., Ryan, C.A., Gerberick, G.F., McNamee, P.M., Lalko, J., Api, A.M., 2008. Dose metrics in the acquisition of skin sensitization: thresholds and importance of dose per unit area. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 52, 39–45.
- Nijkamp, M.M., Bokkers, B.G., Bakker, M.I., Ezendam, J., Delmaar, J.E., 2015. Quantitative risk assessment of the aggregate dermal exposure to the sensitizing fragrance geraniol in personal care products and household cleaning agents. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 73, 9–18.
- RIVM, 2006. General Fact Sheet. Limiting Conditions and Reliability, Ventilation, Room Size, Body Surface Area Updated Version for ConsExpo 4.
- RIVM, 1994. The Monitoring Project on Risk Factors for Chronic Diseases (Morgenproject): General Background.
- Robinson, M.R., Hemani, G., Medina-Gomez, C., Mezzavilla, M., Esko, T., Shakhbazov, K., Powell, J.E., Vinkhuyzen, A., Berndt, S.I., Gustafsson, S., Justice, A.E., Kahali, B., Locke, A.E., Pers, T.H., Vedantam, S., Wood, A.R., van Rheenen, W., Andreassen, O.A., Gasparini, P., Metspalu, A., Berg, L.H., Veldink, J.H., Rivadeneira, F., Werge, T.M., Abecasis, G.R., Boomsma, D.I., Chasman, D.I., de Geus, E.J., Frayling, T.M., Hirschhorn, J.N., Hottenga, J.J., Ingelsson, E., Loos, R.J., Magnusson, P.K., Martin, N.G., Montgomery, G.W., North, K.E., Pedersen, N.L., Spector, T.D., Speliotes, E.K., Goddard, M.E., Yang, J., Visscher, P.M., 2015. Population genetic differentiation of height and body mass index across Europe. *Nat. Genet.* 47, 1357–1362.
- SCCS, 2012. Opinion on Fragrance Allergens in Cosmetic Products.
- SCCS, 2015a. The SCCS's Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Substances and Their Safety Evaluation, 9th Revision. SCCS Notes of Guidance.
- SCCS, 2015b. Opinion on Methylisothiazolinone (MI) (P94) Submission III (Sensitisation Only).
- USEPA, 1985. Development of Statistical Distributions or Ranges of Standard Factors Used in Exposure Assessments. US Environment Protection Agency, Washington, USA.
- USEPA, 2011. Factors Exposure Handbook, Edition 2011. US Environment Protection Agency, Washington, USA.

Chapitre 3 – Exposition cutanée de la population aux produits cosmétiques

La valeur de référence de surface corporelle conseillée par le SCCS et jugée comme pragmatique dans l'approche de l'analyse du risque est basée sur une étude au sein de la population hollandaise. Dans le cas de la surface corporelle, plus la donnée de référence est petite plus elle permettra de protéger une large proportion de la population. Le fait donc d'utiliser la valeur du 25^{ème} percentile apparaît donc comme protecteur pour les citoyens hollandais. Le problème majeur de cette donnée est qu'elle est basée à partir d'une, si ce n'est la plus grande des populations d'Europe, et qu'elle ne pourrait donc pas prendre en compte les données anthropométriques de la population française et du reste de l'Europe (CE, 2006).

Dans cette étude, les données anthropométriques (poids et taille à l'origine du calcul de la surface corporelle totale) disponibles en Europe ont été étudiées et comparées. Les données recueillies lors de l'enquête nationale sur la consommation ont également été traitées pour vérifier que la donnée du SCCS était en adéquation avec les données anthropométriques française, et par conséquent protectrice. Pour ce faire un modèle d'exposition à la methylisothiazolinone a été effectué, de la même façon que dans le document fourni par Cosmetics Europe au SCCS en 2015 (SCCS, 2015). A la différence de ce dernier, un modèle probabiliste a été utilisé avec les données anthropométriques françaises recueillies (un modèle déterministe utilisant la valeur de référence de surface corporelle a été utilisé par Cosmetics Europe).

Les résultats montrent premièrement une large disparité des données de poids corporel et de taille au sein même de l'Union européenne. On constate visuellement une différence nette de poids et de taille entre les pays de l'ouest et du sud de l'Europe (France, Espagne, Italie, Portugal) et l'Europe de l'Est et du Nord (Pays-Bas, Allemagne, Suède, Finlande) (Cf. figures 1 et 2 de la publication). Deuxièmement, on constate que la valeur de référence de surface corporelle ne considère pas une large proportion de la population française, et ce plus particulièrement chez les femmes (Cf. figure 3). Enfin, l'exemple de la methylisothiazolinone nous montre clairement que cela pourrait avoir un impact négatif sur la protection des consommateurs plus « petits » que la population hollandaise (Cf. figure 4).

Chapitre 3 – Exposition cutanée de la population aux produits cosmétiques

Cette différence de surface corporelle qui peut sembler anodine *a priori*, est en réalité très importante étant donné que cette valeur peut être utilisée à des fins d'analyse du risque pour l'industrie, par exemple ici par Cosmetics Europe (SCCS, 2015). Il est bon de rappeler que ces dossiers, après lecture et validation par le SCCS, peuvent être à l'origine d'une autorisation d'une substance et d'une retranscription dans le règlement cosmétique (autorisation par exemple d'une quantité maximale d'un allergène dans les produits). Ainsi, utiliser des données ne prenant pas en compte la variabilité des populations pourrait être préjudiciable pour la protection des consommateurs.

Concernant les données d'exposition utilisées par l'IFRA dans le cadre de l'analyse du risque de sensibilisation, on comprend ici tout l'intérêt de considérer les femmes et les hommes séparément et non pas comme une seule et même entité. L'IFRA considère en effet la population globale dans l'analyse du risque (comme le SCCS). Étant donné les disparités démontrées ici, et par conséquent le manque de protection pour les femmes, on peut donc se poser la question de la légitimité des standards IFRA fixés pour les différents types de cosmétiques parfumés présents sur le marché. D'après la démonstration effectuée pour la méthylisothiazolinone, on peut raisonnablement penser que le même phénomène pourrait avoir lieu pour les substances parfumantes, on protégerait donc une très large proportion de la population masculine au détriment de la population féminine pour laquelle une proportion moindre serait considérée.

En conclusion de ce chapitre, des données d'exposition cutanées aux cosmétiques spécifiques de la population française ont été générées, démontrant dans certains cas que le modèle QRA n'est pas forcément légitime et sous-estime la réalité de l'exposition des consommateurs français. Ces données pourront être utilisées à l'avenir par les évaluateurs de la sécurité des produits cosmétiques dans le cadre de l'analyse du risque de sensibilisation cutanée aux substances parfumantes. Par ailleurs, on constate également que la valeur de référence de surface corporelle du SCCS est insuffisamment protectrice pour une large proportion de femmes françaises. Le chapitre précédent avait permis d'étudier les données générées de consommation d'huiles essentielles. Une question demeure cependant irrésolue, à savoir qu'elle est l'importance de l'exposition aux allergènes des cosmétiques comparée à celle provenant des huiles essentielles ? Le chapitre qui suit a pour but de présenter les résultats d'une étude menée dans le but de répondre à cette question.

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

Introduction

Les chapitres précédents ont permis de générer des données d'exposition aux huiles essentielles par voie cutanée mais également des données d'exposition relatives aux produits cosmétiques. Les travaux publiés en parallèle de l'enquête nationale cosmétique ont permis de démontrer que les produits cosmétique sont consommés par une très large proportion de la population française (Ficheux *et al.*, 2015 ; 2016). Les huiles essentielles sont elles aussi consommées par une proportion relativement importante de français, tout particulièrement chez les femmes âgées de plus de 40 ans comme décrit dans le Chapitre 2. Par ailleurs, l'étude de la composition qualitative et quantitative des huiles essentielles présentée dans ce même chapitre démontre une co-occurrence de certaines substances parfumantes allergisantes dans les cosmétiques et dans les produits d'aromathérapie. Une co-exposition chez les consommateurs consommant ces deux types de produits apparaît par conséquent comme inéluctable. La question principale qu'on peut donc se poser est celle de l'importance relative de l'exposition à ces substances chez les utilisateurs de ces deux types de produits. Une étude de consommation à ces deux types de produits apparaît donc comme essentielle pour répondre à cette question. La suite de ce chapitre décrit les recherches finales de ce travail de thèse qui ont été réalisées dans le but de répondre à cette question. Ces travaux seront soumis, après traduction en anglais, dans le journal *Food and Chemical Toxicology* pour publication.

Matériels et méthodes

1. Mise en place d'un questionnaire Internet

Un questionnaire Internet a été mis en place via Google Drive[®] et diffusé à partir de juin 2016 par l'intermédiaire de réseaux sociaux, listes mails diverses, flyers et via le site du laboratoire d'évaluation du risque chimique pour le consommateur (LERCCo) de l'Université de Bretagne Occidentale (UBO). Ce questionnaire, s'adressant préférentiellement aux volontaires consommant des huiles essentielles par voie cutanée, comportait des questions sur le mode d'application des huiles essentielles sur la peau mais également sur les produits cosmétiques consommés au niveau du visage ou du corps. Un questionnaire spécifique a également été proposé aux parents appliquant des huiles sur leurs enfants. Les cosmétiques pris en compte dans ce questionnaire ont été ceux retrouvés comme étant les plus consommés par les individus ayant participé à l'enquête nationale de consommation de cosmétiques réalisée au sein du LERCCo et pour lesquels des valeurs d'exposition cutanée avaient été définies dans la publication décrite dans le chapitre 3 (Dornic *et al.*, 2017b). Pour

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

ces produits, seule une liste de choix a été fournie aux répondants. Le répondant devait, en cas de consommation d'un produit cocher une case correspondant à ce dernier, sans préciser la fréquence ou la quantité par utilisation. Une liste correspondant à l'âge et le sexe du répondant a été proposée selon ce qui suit :

-Produits femme adultes (visage) – Shampoing, après-shampoing, savon/gel nettoyant, crème hydratante visage, eau de toilette/parfum, gel/eau démaquillante, gommage/masque visage, masque capillaire, produits coiffants.

-Produits femmes adultes (corps) – Gel douche, crème hydratante, gommage, déodorant (aérosol ou roll-on), eau de toilette/parfum, crème pieds.

-Produits hommes adultes (visage) - Shampoing, après-shampoing, savon/gel nettoyant, crème hydratante visage, gel/mousse à raser, après-rasage, eau de toilette/parfum, produits coiffants.

-Produits hommes adultes (corps) - Gel douche, crème hydratante, déodorant (aérosol ou roll-on), eau de toilette/parfum, crème mains, crème pieds.

-Produits bébés (visage) – Shampoing, lait/crème nettoyante, crème hydratante, eau de toilette/parfum.

- Produits bébés (corps) – Gel douche, lait/crème hydratante, huile/crème de massage, eau de toilette/parfum.

Les questions à propos des huiles essentielles ont quant à elles été développées de manière plus précises. En fonction des réponses des participants, des questions supplémentaires ont été posées, notamment concernant la quantité (nombre de gouttes), la fréquence d'utilisation et la zone d'application corporelle précise de l'huile. Par type d'huile, le questionnaire a été subdivisé de la façon qui suit :

-Utilisez-vous de l'huile essentielle de lavande ?

Si la réponse était négative, le répondant devait répondre à la même question pour une autre huile essentielle, à savoir, eucalyptus, menthe, Ylang-ylang, arbre à thé, citrus, ravintsara, romarin, niaouli et pin. Ces huiles essentielles investiguées ont été celles retrouvées comme étant les plus consommées par la population dans la première enquête décrite dans le chapitre 2 – Partie A du manuscrit (Dornic *et al.*, 2016b). La vanille n'a pas été prise en compte dans cette étude étant donné

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

la composition de cette dernière (vanilline exclusivement, qui n'est présente dans aucune autre des huiles) (Dornic *et al.*, 2016a).

Si la réponse était positive, le répondant était invité à préciser la ou les zones corporelles impliquées selon quatre zones principales, c'est-à-dire la tête (visage entier, front, tempes, philtrum, pommettes, arrière des oreilles, cou et nuque) le buste ou la poitrine (buste/poitrine, plexus, ventre), les membres supérieurs (épaule, bras, avant-bras, poignets) et les membres inférieurs (pieds, genoux, mollets/tibias, cuisses). Des schémas descriptifs ont été fournis aux répondants afin de faciliter la bonne compréhension du questionnaire (**Figure 6**). Par ailleurs, des précisions supplémentaires ont été demandées pour certaines zones particulières telles que les cuisses ou le bras. Des questions supplémentaires concernant la portion précise (exemple, avant-bras entier, ou face interne, ou face externe exclusivement de l'avant-bras) et la zone réellement impliquée lors du massage ont été demandées et expliquées par l'intermédiaire d'un schéma. Ces précisions ont permis de définir la surface corporelle réellement impliquée lors de l'application du produit (**Figure 7**). A la fin du questionnaire, des informations concernant le sexe, l'âge, le poids corporel, la taille et la catégorie socio-professionnelle ont été demandées.

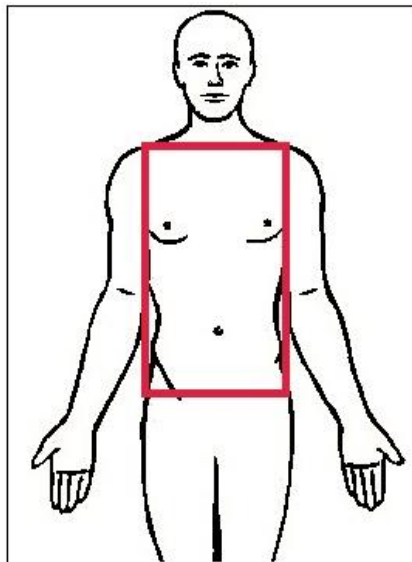


Figure 6 : schéma descriptif de la zone corporelle investiguée dans le questionnaire destinée au répondant. Cette aide visuelle a permis au répondant de visualiser les zones sur lesquelles il utilisait éventuellement une huile essentielle. Ici, le schéma concerne le buste/poitrine, le plexus mais aussi l'abdomen.

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

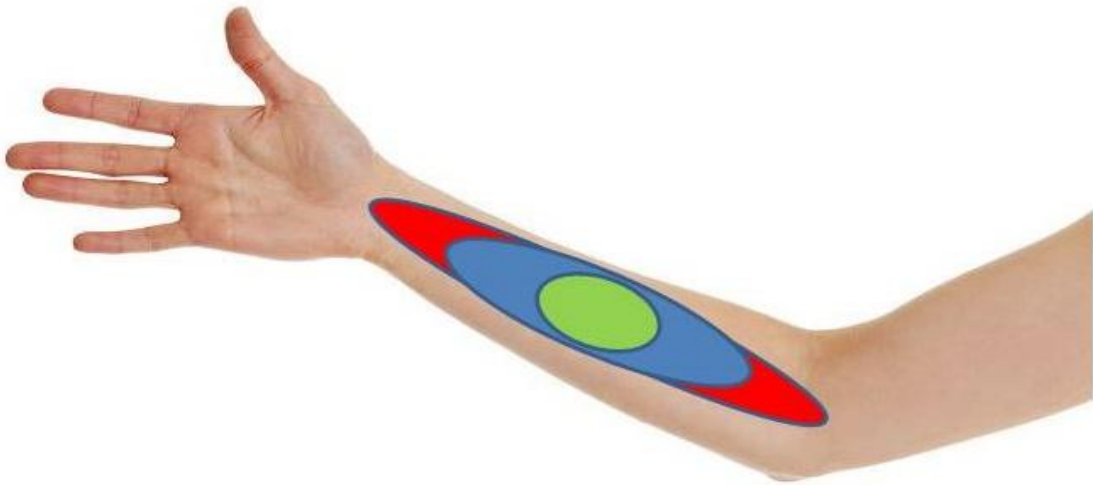


Figure 7 : aide visuelle permettant au répondant de définir la surface réellement impliquée par l'application d'huile essentielle. Ici la zone rouge symbolise l'intégralité de l'avant-bras, la zone bleue environ la moitié et la zone verte environ un quart de la surface de l'avant-bras.

2. Etude de l'occurrence des allergènes étiquetables dans les produits cosmétiques

Le règlement européen cosmétique, comme décrit dans le Chapitre 1 – Partie C, oblige le fabricant à faire figurer la liste des allergènes soumis à étiquetage sur l'emballage du produit si ces derniers sont présents à une concentration supérieure à 10 ou 100 ppm dans un produit non rincé ou rincé, respectivement (UE, 2009). Cette liste permet donc, de déterminer l'occurrence d'un type particulier d'allergène dans un type particulier de produit. Elle permet par ailleurs, selon le type de produit (rincé ou non), de déterminer sa concentration minimale dans le produit (10 ou 100ppm). Une étude des produits présents sur le marché français a donc été mise en place afin de définir l'occurrence des allergènes dans chaque type de produits. Pour cela, les listes INCI des différents produits cosmétiques ont été analysées sur les sites internet de vente par correspondance de 7 différentes enseignes de supermarché présentes en France quand elles étaient disponibles (Carrefour[®], Leclerc[®], Intermarché[®], Super U[®], Géant Casino[®], Monoprix[®], Auchan[®]). Pour des produits particuliers tels que les maquillages ou les produits destinés aux bébés ou peu de données étaient disponibles sur les sites de supermarchés, 11 sites de vente spécialisés ont également été visités (tel que Sephora[®]). Chaque liste INCI a été observée attentivement quand elle était disponible. Il a ainsi été possible de définir, pour chaque type de produit (shampooing par exemple), la

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

proportion de produit contenant un type particulier d'allergène et la fraction de zéro, c'est-à-dire la proportion de produit n'en contenant pas, ainsi que la concentration minimale ; 10 ou 100 ppm selon le mode d'utilisation.

3. Choix de l'allergène d'intérêt utilisé dans la comparaison de l'exposition

Les substances parfumantes allergisantes incorporées dans les cosmétiques et retrouvées dans les huiles essentielles étudiées dans ces travaux ont été définies dans la deuxième publication présentée dans le chapitre 2 (Dornic *et al.*, 2016a). Pour rappel, 11 allergènes peuvent être retrouvés naturellement au sein des huiles essentielles ou incorporés dans un produit cosmétique par l'intermédiaire du parfum (limonène, linalool, citronellol, géraniol, farnesol, benzyl alcohol, benzyl salicylate, benzyl benzoate, eugenol, citral et cinnamyl alcohol). Un allergène a dû être sélectionné afin de vérifier la faisabilité et évaluer la méthode choisie d'évaluation de l'exposition. Parmi ces 11 allergènes, le limonène et le linalool ont été le plus souvent retrouvés dans 3 travaux étudiant l'occurrence des allergènes dans les produits cosmétiques de différentes régions d'Europe (Buckley, 2007 ; Schnuch *et al.*, 2009 ; Wijnhoven *et al.*, 2008). L'étude de la composition qualitative et quantitative des huiles essentielles nous a également permis de voir que ces deux allergènes sont également très souvent retrouvés dans la majorité des huiles préférentiellement utilisés par les français en application topique (Dornic *et al.*, 2016a). Le limonène en particulier a été retrouvé dans tous les types d'huiles étudiés contrairement au linalool qui n'est pas présent dans l'huile essentielle de ravintsara. Le limonène a donc été choisi en priorité afin obtenir des données suffisamment abondantes pour chaque type de produits et une meilleure sensibilité permettant de comparer au mieux l'exposition inhérente à la consommation d'huiles essentielles et de produits cosmétiques par voie cutanée.

4. Mise en place d'une méthode d'exposition probabiliste au limonène dans les produits cosmétiques

Bien que l'étude des listes INCI permette de déterminer l'occurrence et une concentration minimale des allergènes étiquetables dans les produits, elle ne permet pas de déterminer la concentration potentiellement présente de chacune de ces substances dans les produits finis. En effet, la quasi-totalité des formulations présentes sur le marché sont confidentielles, et il existe peu,

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

voire pas de publications qui donnent avec précision la concentration d'une substance particulière dans le produit fini. Bien que l'étiquetage soit obligatoire, il permet seulement de définir la présence d'une substance d'un point de vue qualitatif et non quantitatif. Une méthode probabiliste a donc dû être mise en place pour pallier à ce problème. Pour se faire, les données récoltées d'occurrence du limonène ont été couplées à des données publiées par l'IFRA, permettant d'estimer la concentration maximale de parfum présent dans différents types de produits (Cadby *et al.*, 2002). Une distribution de concentration pour le limonène par produit a ensuite été définie selon les 4 étapes suivantes :

Etape 1 - Détermination de la fraction de zéro (pas de limonène) et de la fraction de 1 (présence de limonène)

Etape 2 - Détermination de la limite basse en limonène quand présence dans le produit (10 ou 100 ppm dans un produit non-rincé ou rincé, respectivement)

Etape 3 - Détermination de la limite maximale en parfum selon les données de Cadby *et al.*, (Cadby *et al.*, 2002). La concentration maximale de parfum a été définie comme égale à la concentration maximale de limonène.

Etape 4 - Croisement des données selon la formule suivante :

$$D_{Call} = \text{Binomiale}_{O_{all}} \times \text{Distribution}_{U_{all}}$$

Où D_{Call} est la distribution discrète de concentration du limonène dans un type particulier de produit (en %).

$\text{Binomiale}_{O_{all}}$ est la loi binomiale de paramètres n et p de présence de limonène dans le produit où p est la probabilité de présence du limonène.

$\text{Distribution}_{U_{all}}$ est la loi de distribution uniforme de paramètres Lb et Lh , où Lb la limite basse de concentration de l'allergène (qui est égale à la limite de déclaration de 10 ou 100 ppm) et Lh la concentration maximale de parfum dans un type de produits selon Cadby *et al.*, (Cadby *et al.*, 2002).

En utilisant cette formule, une distribution de concentration de limonène a été définie pour chaque type de produit cosmétique. Pour le shampoing par exemple, 49% des produits ont été retrouvés comme contenant du limonène. Le produit est un produit rincé qui contiendrait un pourcentage maximum de parfum de 0,5% (5000 ppm) selon Cadby *et al.*, (Cadby *et al.*, 2002). On peut donc définir une distribution discrète de concentration avec une loi binomiale de paramètres n et p où n

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

est égal à 1 (présence de l'allergène) et p est égal à 0,49 (49%) et une loi uniforme bornée entre un minimum de 100 ppm et un maximum de 5000 ppm.

5. Traitement des données

a. *Traitement des données anthropométriques*

Les données de taille et de poids corporels collectées dans le questionnaire ont permis de définir la surface corporelle des individus à l'aide de la formule de Gehan et Georges définie en 1970 (Gehan and Georges, 1970).

$$SC = 0.02350 * T^{0.42246} * P^{0.51456}$$

Où SC est la surface corporelle du répondant (en cm^2).

T est la taille du répondant (en cm).

P est le poids du répondant (en kg).

Chaque individu pouvant utiliser un produit sur une surface limitée du corps (bras, poignets, visage, cou...), des pourcentages de surface relatifs à la surface corporelle totale ont été recherchés dans la littérature afin d'effectuer un calcul d'exposition cutanée précis. Les pourcentages utilisés sont présentés dans le tableau qui suit (**Tableau 29**) :

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

Zone	Surface	Pourcentage de SC		Référence
		Femmes	Hommes	
Visage entier	1/2 tête	3,10%	3,30%	USEPA, 2011
Cou	/	2,00%	2,00%	Boniol <i>et al.</i> , 2008
Front	1/6 tête	1,03%	1,10%	Prendergast, 2012
Tempes	1/30 tête	0,21%	0,22%	Prendergast, 2012
Philtrum	1/54 tête	0,11%	0,12%	Prendergast, 2012
Derrière les oreilles	Valeur déterministe	36 cm ²	36 cm ²	Comiskey <i>et al.</i> , 2015
Zones localisées	Surface d'une pièce de 2 euros	5,21 cm ²	5,21 cm ²	Jugement personnel
Ventre	/	3,00%	2,90%	Boniol <i>et al.</i> , 2008
Buste/poitrine	/	14,30%	12,80%	Boniol <i>et al.</i> , 2008
Plexus	1/10 buste	1,43%	1,28%	Jugement personnel
Epaules	/	1,80%	1,90%	Boniol <i>et al.</i> , 2008
Poignets	1/4 mains	1,20%	1,30%	USEPA, 2011
Avant-bras	/	5,10%	5,90%	Boniol <i>et al.</i> , 2008
Bras	/	8,50%	9,60%	Boniol <i>et al.</i> , 2008
Pieds	/	6,60%	6,70%	USEPA, 2011
Genoux	1/4 mollets/tibias	2,90%	2,80%	Jugement personnel
Mollets/tibias	/	11,50%	11,20%	Boniol <i>et al.</i> , 2008
Cuisses	/	17,40%	18,30%	Boniol <i>et al.</i> , 2008

Tableau 29 : pourcentages relatifs ou valeurs déterministes de surface corporelle (SC) utilisée dans le calcul de l'exposition cutanée au limonène provenant des huiles essentielles. Pour chaque zone corporelle, le pourcentage relatif à la surface corporelle totale de l'individu est donné pour les femmes et les hommes. Par exemple, le visage entier d'un individu de sexe féminin, correspondant à la moitié de la tête représente 3,10% de sa surface corporelle totale. Ces valeurs ont été utilisées dans le calcul de l'exposition cutanée provenant de l'application cutanée d'huiles essentielles. (/ : Surfaces définies en tant que telles sans précision de la zone impliquée)

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

b. Exposition provenant des huiles essentielles

L'exposition cutanée quotidienne au limonène provenant des huiles essentielles a été calculée en croisant les données obtenues avec le questionnaire et les données probabilistes de concentration obtenues dans l'étude de la composition qualitative et quantitatives présentées dans le Chapitre 2 – Partie B. Pour la masse des gouttes, une donnée déterministe avait été utilisée dans ces travaux pour le calcul de l'exposition, c'est-à-dire une masse moyenne de 30 mg. Afin de définir un modèle exclusivement probabiliste, différents huiles correspondant aux 10 types étudiés ont été achetés en pharmacie, parapharmacie et magasin spécialisés afin de peser les gouttes à l'aide d'une balance de précision. Pour chaque type d'huiles, 10 pesées ont été effectuées avec un nombre différents de gouttes (de 3 à 10 gouttes selon le cas). La masse moyenne de chaque goutte a ensuite été déterminée par type d'huile. Ces différentes masses ont permis de déterminer une distribution normale permettant de prendre en compte la variabilité des masses des gouttes des différentes catégories d'huile. Les masses moyennes (et les écarts-types) pour chaque type d'huile sont présentées dans le tableau 30.

L'exposition cutanée quotidienne au limonène a ensuite été calculée par individu avec la formule suivante :

$$E_{\text{limonène}/j} = \frac{N \times D_N \times F \times D_{\text{Climonène}}}{SC \times PR_{SC}}$$

Où $E_{\text{limonène}/j}$ est l'exposition cutanée au limonène par jour et par type d'huile selon l'individu et la zone corporelle d'application (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$)

N est le nombre de gouttes par application (en nombre)

D_n est la distribution normale de la masse d'une goutte d'huile essentielle (en μg).

F est la fréquence d'application de l'huile (en jour^{-1})

$D_{\text{Climonène}}$ est la distribution discrète de concentration du limonène dans une huile essentielle particulière définie dans les travaux présentés dans le Chapitre 2 – Partie B

SC est la surface corporelle totale de l'individu (en cm^2).

PR_{SC} est le pourcentage relatif de surface corporelle utilisée pour le calcul défini selon le cas (en %) (Cf. Tableau 29).

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

c. Exposition provenant des cosmétiques

De la même façon, l'exposition quotidienne au limonène provenant des produits cosmétiques a été calculée en croisant cette fois-ci les données d'exposition déterminées dans la publication présentée dans le Chapitre 3 – Partie B du présent manuscrit et les distributions de concentration du limonène définies dans la quatrième section de ce chapitre (Cf. 4. Mise en place d'un modèle d'exposition probabiliste au limonène dans les produits cosmétiques). A l'inverse des huiles essentielles, il n'a pas été demandé au répondant de préciser la fréquence et la quantité par utilisation, mais seulement de répondre si un produit était utilisé en fonction de la zone corporelle d'application. Si la réponse du répondant était positive, son exposition au limonène était calculée de la façon suivante :

$$E_{\text{limonène}/j} = D_{PEAd} \times 1000 \times D_{Climonène}$$

Où $E_{\text{limonène}/j}$ est l'exposition cutanée au limonène par jour et par type de produit selon l'individu et la zone corporelle d'application (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

D_{PEAd} est la distribution d'exposition quotidienne à un type particulier de produit défini dans la publication d'exposition aux produits cosmétiques (en $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{j}$) (Dornic et al., 2017b).

$D_{Climonène}$ est la distribution discrète de concentration du limonène dans un type particulier de produit définie à la section 4 de ce chapitre (en %).

Les calculs d'exposition au limonène provenant des huiles essentielles et des produits cosmétiques ont été effectués à l'aide du logiciel @Risk[®] version 6.

d. Comparaison des expositions

Par zone corporelle, l'exposition au limonène consécutive à l'utilisation de chaque produit a été calculée pour l'ensemble du panel de répondants. Pour cela, la valeur d'exposition correspondant au 95^{ème} percentile d'exposition pour chaque individu a été prise en compte pour chaque type de produits qu'il déclarait utilisait. Pour ceux qui n'utilisaient pas un type particulier de produit, l'exposition a été considérée comme nulle. Pour chaque produit, une distribution de l'exposition correspondant à l'ensemble du panel de répondants a ensuite été ajustée prenant en compte les valeurs de P95 des exposés et les valeurs nulles. Les expositions pour chaque type de produit ont ensuite été ajoutées, permettant d'obtenir une distribution de l'exposition agrégée au limonène. Ce cumul a été effectué à l'aide du logiciel @Risk[®] version 6. Les expositions ont enfin été comparées

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

entre elles, pour chaque type de produits. Cette comparaison a été effectuée à l'aide du logiciel Toprank[®] version 6. L'exposition a été comparée pour les membres supérieurs (épaules, bras, avant-bras et poignets), les membres inférieurs (pieds, mollets/tibias, genoux et cuisses), le buste et la poitrine et enfin au niveau du visage, dans le but de définir les produits les plus fortement contributeurs à l'exposition au limonène.

Résultats

Population étudiée :

245 répondants ont participé à l'enquête, dont 192 ont déclarés consommer des huiles essentielles. Parmi ces derniers, 145 ont déclarés utiliser ces mêmes produits au niveau de la peau. Ce panel était composé en grande majorité de femmes (136) âgées de 18 à 77 ans, contre 9 hommes âgés de 19 à 67 ans. Les répondants ont déclarés consommer entre 1 à 8 différents types d'huiles plus ou moins fréquemment par voie cutanée. Concernant les catégories socio-professionnelles (CSP), le panel était composé de 24 retraités, 40 étudiants, 45 ouvriers ou pratiquant une profession intermédiaire (CSP-), 29 cadres, artisans ou chefs d'entreprise (CSP+) et 7 personnes sans activité. 36 répondants étaient âgés de 18 à 24 ans, 37 de 25 à 39 ans, 44 de 40 à 59 ans, et enfin 28 étaient âgés de 60 ans et plus. La majorité des répondants (122) étaient originaires de l'ouest de la France. Les enfants et adolescents n'ont pas été pris en compte dans le traitement des résultats étant donné le nombre limité de réponses obtenues (4).

Pesées des gouttes d'huile essentielles :

49 huiles essentielles correspondant aux 10 types d'huiles essentielles investiguées ont été achetées dans 4 pharmacies et parapharmacies ainsi que dans 2 magasins de grande distribution de la région brestoise afin d'effectuer des pesées. Plusieurs sous-types d'huiles peuvent avoir la même dénomination générale. La lavande par exemple peut désigner la lavande officinale (*lavandula officinalis*) ou encore la lavande aspic (*lavandula latifolia*). Les différents sous-types d'une même huile ont donc été recherchés lors de ces achats afin prendre en compte la variabilité potentielle entre les masses des gouttes, ils sont présentés dans le tableau qui suit (**Tableau 30**). Pour chaque type d'huile, les masses moyennes d'une goutte associées à leurs écart-types respectifs (en mg) sont également présentés (Tableau 30). Ces données ont permis de définir les distributions normales des différentes masses qui ont été utilisées dans le calcul des expositions.

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

Type d'huile essentielle	Nombre de références pesées	Sous-types étudiés	Moyenne (mg)	Ecart-type (mg)
Lavande	8	Lavandula angustifolia Lavandula burnati Lavandula latifolia	26,837	1,748
Eucalyptus	6	Eucalyptus globulus Eucalyptus radiata Eucalyptus citriodora	29,831	3,196
Menthe	3	Mentha piperita	31,950	1,322
Arbre à thé	3	Melaleuca alternifolia	33,220	1,728
Ylang-ylang	3	Cananga odorata	33,243	1,878
Citrus	11	Citrus limonum Citrus bergamia Citrus sinensis Citrus reticulata Citrus paradisi Citrus aurantium ssp amara	30,867	2,343
Ravintsara	3	Cinnamomum camphora	29,917	3,304
Romarin	5	Rosmarinus officinalis	32,996	2,196
Niaouli	3	Melaleuca quinquenervia	33,477	1,505
Pin	4	Pinus sylvestris Pinus pinaster	28,444	1,883

Tableau 30 : masses moyennes et écart-types des différents types d'huiles essentielles pesées (en mg). 49 huiles essentielles, correspondant à 10 types d'huiles et 20 sous-types différents ont été étudiées. Par exemple, le poids moyen mesuré pour 8 références différentes de lavande a été de 26,837 mg (\pm 1.748 mg). La moyenne et l'écart-type correspondant à chaque type d'huile ont permis de définir une distribution de type normale utilisée dans le calcul de l'exposition cutanée.

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

Occurrence du limonène dans les produits cosmétiques :

Les données de présence ou d'absence de limonène dans 15 produits différents destinés aux adultes ont été utilisées pour calculer l'exposition cutanée des répondants. 1727 listes INCI ont été étudiées permettant d'obtenir le pourcentage d'occurrence du limonène dans chacun de ces produits. Les produits retrouvés comme contenant le plus souvent cet allergène ont été les parfums pour hommes et femmes (95 et 94%, respectivement). Les produits démaquillants ont été retrouvés comme contenant le moins souvent le limonène (27%). Concernant les ranges de concentrations théoriques qui ont permis de retracer les distributions de concentrations, les valeurs minimales de 10 et 100 ppm (c'est-à-dire les seuils réglementaires d'étiquetage) ont été utilisés selon le mode d'emploi du produit (rincé ou non). Pour les valeurs maximales, les données de Cadby *et al.*, ont été utilisées, ou extrapolées à partir de ces données quand elles n'étaient pas disponibles (Cadby *et al.*, 2002). Pour le nettoyant visage par exemple, un maximum de 5000 ppm (0.5%) a été pris en compte, soit la donnée des produits rincés tel que le shampoing. L'ensemble des données qui ont permis d'effectuer les calculs d'exposition au limonène des cosmétiques est présenté dans le tableau qui suit (**Tableau 31**).

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

Type de produit	Nombre de listes INCI étudiées	Présence de limonène (En %)	Ranges de concentrations théoriques
Parfum (hommes)	218	95	10 - 80000 ppm
Parfum (femmes)	298	94	10 - 80000 ppm
Déodorant	150	69	10 - 10000 ppm
Crème visage (hommes)	90	69	10 - 3000 ppm
Produits coiffants	107	66	10 - 5000 ppm
Crème corporelle	104	54	10 - 4000 ppm
Après-shampooing	76	53	100 - 5000 ppm
Gel douche	148	49	100 - 12000 ppm
Shampooing	148	48	100 - 5000 ppm
Crème pour les pieds	33	45	10 - 4000 ppm
Crème visage (femmes)	107	44	10 - 3000 ppm
Nettoyant visage	60	40	100 - 5000 ppm
Masque capillaire	34	35	100 - 5000 ppm
Produits rasage	70	33	100 - 5000 ppm
Démaquillant	84	27	100 - 5000 ppm

Tableau 31 : occurrence et ranges de concentrations théoriques du limonène selon le produit étudié. Les listes INCI de 1727 produits correspondant à 15 types de produits cosmétiques ont été étudiées sur des sites de vente en ligne pour obtenir ces données. Sur 150 déodorants étudiés par exemple, 69% contenaient du limonène. S'agissant d'un produit non rincé, une concentration minimale de 10 ppm (0.001%) ppm a été utilisé. La concentration maximale de 10000 ppm (1%) a été utilisée d'après les données de Cadby *et al.*, (Cadby *et al.*, 2002).

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

Données d'exposition cutanée au limonène et comparaison des contributeurs à l'exposition :

L'exposition cutanée agrégée au limonène a été calculée pour 10 zones corporelles différentes, à savoir le visage et le cou, le buste/poitrine, les épaules, les bras, les avant-bras, les poignets, mais aussi les cuisses, les genoux, les mollets/tibias et les pieds. Pour chaque zone corporelle, les valeurs d'exposition pour chaque produit ont été comparées entre elles pour définir la part de contribution à l'exposition au limonène pour chacun d'entre eux. L'exemple complet de l'exposition au limonène au niveau des pieds est décrit pour le tableau et la figure qui suivent (Figures 8, **Tableau 32**). Pour les autres zones corporelles, seules les graphiques de type « tornade » présentant la contribution de chaque produit dans l'exposition agrégée seront présentés (Cf. **Figures 9 à 17** en annexes.)

Exposition globale limonène pieds - Impact par produit ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$)				
Rang	Nom du produit	Valeur du P95 d'exposition au limonène par produit	Valeur de l'exposition agrégée moyenne au limonène	Pourcentage de changement dans la valeur d'exposition agrégée moyenne
1	Exposition limonène crème hydratante pieds	3,172180904	3,525106491	149,68%
2	Exposition limonène lavande	0,314611803	1,62141739	14,85%
3	Exposition limonène menthe	0,197047286	1,543096872	9,30%
4	Exposition limonène citrus	0,184303441	1,534607027	8,70%
5	Exposition limonène ravintsara	0,094416494	1,47472508	4,46%
6	Exposition limonène arbre à thé	0,088341149	1,470677735	4,17%
7	Exposition limonène gel douche	0,067889103	1,43394009	1,57%
8	Exposition limonène romarin	0,037006281	1,436478867	1,75%
9	Exposition limonène ylang	0,002646849	1,413588895	0,12%
10	Exposition limonène eucalyptus	0,001611524	1,41289917	0,08%
11	Exposition limonène niaouli	0,00012101	1,411906202	0,01%
12	Exposition limonène pin	3,63E-05	1,411849759	0,00%
Valeur calculée moyenne d'exposition agrégée au limonène (référence)			1,411825586	/

Tableau 32 : données brutes d'exposition associées au graphique de type « Tornade » généré pour les pieds (Cf. Figure 8).

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

L'analyse de sensibilité utilise une méthode de traitement des données conditionnelle, qui consiste à faire varier chaque entrée du modèle de 10% indépendamment des autres, et de vérifier son impact sur la valeur finale de sortie, qui correspond dans ce cas à l'exposition cutanée agrégée quotidienne moyenne au limonène (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Ce tableau décrit les données brutes d'exposition cutanée au limonène qui ont été générées par le logiciel Toprank dans l'analyse de la sensibilité. La case orange correspond à la valeur de sortie de référence, c'est-à-dire la valeur réelle moyenne d'exposition cutanée agrégée au limonène calculée en cumulant les données d'exposition pour chaque produit ($1,412 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$). La case verte correspond à la valeur du P95 d'exposition au limonène provenant de l'application d'huile essentielle de romarin qui a été augmentée de 10% ($0,037 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$). Les cases rouges montrent l'impact de cette augmentation sur l'exposition agrégée au limonène. Ainsi, une augmentation théorique de 10% du P95 d'exposition au romarin entraînerait une augmentation de l'exposition agrégée moyenne de 1,75%, faisant passer la valeur de 1,412 à $1,436 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$. Cela montre donc que l'huile essentielle de romarin est un très faible contributeur à l'exposition agrégée au limonène au niveau des pieds. A l'inverse, une augmentation de 10% du P95 d'exposition au limonène provenant de l'application de crème hydratante (case bleue) aurait un impact extrêmement important, multipliant par un facteur d'environ 2,5 (149%) la valeur d'exposition agrégée au limonène (case jaune). Prenant en compte l'ensemble de ces données, on peut donc déduire que le plus fort contributeur à l'exposition cutanée globale au limonène dans le panel étudié est la crème hydratante. Les huiles essentielles de lavande, menthe et citrus ont quant à eux un impact plus limité, mais pouvant tout de même impacter l'exposition globale. Les huiles essentielles de pin, niaouli, eucalyptus et ylang enfin, n'ont aucun impact sur l'exposition agrégée.

A partir de ces données, on peut tracer un graphique de type « Tornado », permettant de visualiser de façon claire la contribution de chaque produit dans l'exposition agrégée au limonène. Ce graphique classe chaque produit dans un ordre décroissant d'impact sur l'exposition agrégée. Il est généré à partir des données brutes décrites dans le tableau. Le tableau associé aux données brutes de l'exposition agrégée au limonène au niveau du pied est décrit ci-après (**Figure 8**).

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

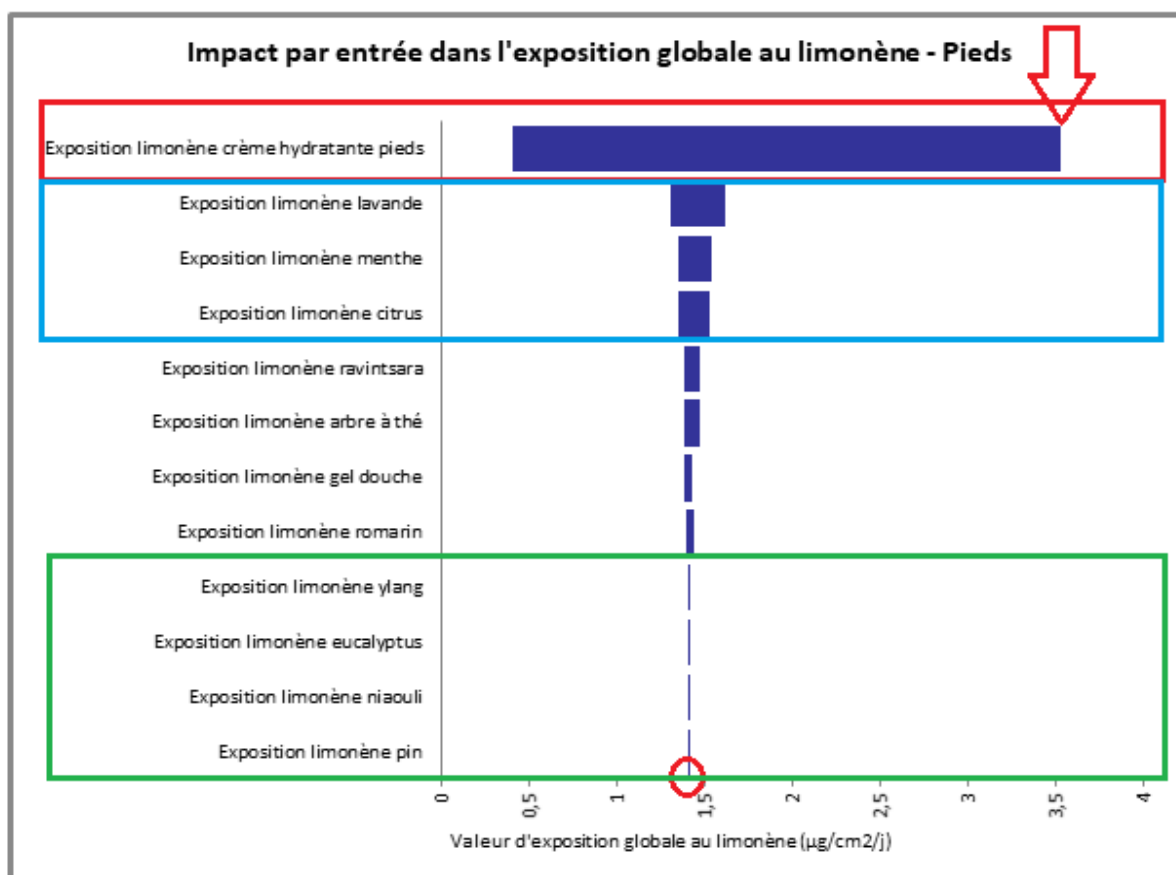


Figure 8 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des pieds (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Ce graphique de type « Tornado » permet de vérifier visuellement les plus forts contributeurs à l'exposition agrégée au limonène, en les classant de haut en bas dans un ordre décroissant d'impact sur la valeur d'exposition calculée. Plus la colonne affichée est grande, plus le produit associé a un impact important sur cette exposition. Il confirme de façon simple les informations déterminées à l'aide des données brutes. On peut ainsi visualiser la valeur de référence calculée d'exposition agrégée au limonène de $1,412 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$ (rond rouge). On peut également confirmer que la crème hydratante pour pieds est le plus fort contributeur à l'exposition (cadre rouge). La limite droite de cette colonne serait la valeur d'exposition agrégée au limonène si le P95 d'exposition à la crème hydratante était augmentée de 10% qui est définie dans le tableau 32 (case jaune : $3,525 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$). On remarque enfin, au vu de la taille des colonnes correspondant aux huiles essentielles de pin, niaouli, eucalyptus et ylang, que ces produits n'ont quasiment pas voire pas d'impact sur la valeur d'exposition agrégée.

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

Concernant les autres zones corporelles et en utilisant la même méthode de calcul et de traitement des données que pour les pieds, la zone la plus exposée selon notre modèle est le visage et le cou, avec une valeur moyenne calculée d'exposition agrégée au limonène de $248 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$. Au niveau de cette zone, trois huiles essentielles peuvent être définies comme ayant un impact fort à très fort dans la valeur d'exposition, à savoir l'huile de citrus (impact de changement de 147%), de lavande (18,5%) et d'arbre à thé (17%). Le graphique associé figure en annexe (Figure 17). Le buste et la poitrine apparaissent également comme relativement exposés au limonène en comparaison des autres zones corporelles ($212 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$). Le seul produit ayant un fort impact sur la valeur d'exposition est le parfum/eau de toilette (impact de changement de 296%) (Figure 16). Concernant les épaules, on remarque que les produits ayant un fort impact sur la valeur d'exposition de $40 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$ sont les déodorants, notamment de type roll-on (159%), et en moindre mesure de type aérosol (31%) (Figure 15). Pour le poignet, on remarque que deux produits sont de forts contributeurs à l'exposition agrégée calculée de $2,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$. L'huile essentielle de lavande a en effet un impact de changement important de 101%, relativement proche de celui du lait corporel de 91% (Figure 12). Au niveau des genoux, le lait corporel ainsi que l'huile essentielle de lavande ont un impact significatif sur la valeur d'exposition agrégée de $1,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$, avec un impact de changement de 124% et 61%, respectivement (Figure 10). De la même façon au niveau des cuisses, le lait corporel et l'huile essentielle de citrus ont un impact sur la valeur d'exposition calculée de $1,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$, avec un impact de 180% et 10%, respectivement (Figure 11). Enfin, les bras, mollets/tibias et avant-bras apparaissent comme les zones corporelles les moins exposées au sein du panel de répondants, avec des valeurs d'exposition agrégées d'environ $1,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$. Pour ces trois zones, seul le lait corporel semble être un contributeur important dans l'exposition, de l'ordre de 185 à 187% selon le cas (Figures 9, 13 et 14).

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau qui suit (**Tableau 33**).

Zone corporelle	Valeur de l'exposition agrégée moyenne calculée ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$)	Plus fort(s) contributeur(s) (pourcentage de changement associé)
Visage et cou	248,334	Huile essentielle de citrus (147%) Huile essentielle de lavande (18,5%) Huile essentielle d'arbre à thé (17%)
Buste/poitrine	212,310	Parfum/eau de toilette (296%)
Epaules	40,488	Déodorant roll-on (159%) Déodorant aérosol (31%)
Poignets	2,399	Huile essentielle de lavande (101%) Lait corporel (91%)
Genoux	1,771	Lait corporel (124%) Huile essentielle de lavande (61%)
Cuisses	1,217	Lait corporel (180%) Huile essentielle de citrus (10%)
Bras	1,183	Lait corporel (185%)
Mollets/tibias	1,177	Lait corporel (186%)
Avant-bras	1,173	Lait corporel (187%)

Tableau 33 : résumé des données d'exposition agrégées au limonène par zone corporelle. Pour chaque zone corporelle (autres que les pieds), la valeur de l'exposition agrégée moyenne calculée est donnée (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$), ainsi que les produits ayant le plus fort impact sur cette valeur. Seuls les contributeurs ayant un impact de plus de 10% ont été ajoutés. Pour le visage et le cou par exemple, la valeur moyenne d'exposition agrégée au limonène du panel de répondants est de 248,334 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$. Les plus forts contributeurs à cette exposition sont les huiles essentielles de citrus (impact de changement de 147%), lavande (18,5%) et d'arbre à thé (17%).

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

Discussion

Population étudiée :

A l'inverse de la première enquête de consommation des huiles essentielles présentée dans le chapitre 2 – Partie A du présent manuscrit, la population étudiée ici correspond à un panel de volontaires qui n'a pas été recruté dans le but d'obtenir un panel représentatif de la population française générale. Ce paramètre ne nous permet donc pas de définir l'exposition de la population générale mais seulement d'une partie de la population utilisant des huiles essentielles par voie cutanée ainsi que des produits cosmétiques. Cependant, la première enquête a permis de démontrer que la sous-population la plus utilisatrice d'huiles essentielles, c'est-à-dire le « cœur de cible » de l'aromathérapie étaient les femmes âgées de plus de 40 ans. Dans la présente enquête, la grande majorité des répondants étaient des femmes (136 sur 145, soit environ 93%). La moitié d'entre elles étaient âgées de plus de 40 ans (67 sur 136 soit 49%). Bien que nos résultats ne soient pas représentatifs de la population générale française, on obtient ici des données précieuses de co-exposition au limonène au sein d'une sous-population particulièrement utilisatrice de produits d'aromathérapie.

Concernant le manque de représentativité des hommes dans ces travaux (seulement 9 répondants sur 145 soit environ 6%), la première enquête a là encore démontré un attrait moindre pour la pratique de l'aromathérapie au sein de cette sous-population comparé aux femmes. Par ailleurs, l'enquête nationale de consommation des produits cosmétiques en France a démontré que les hommes utilisaient environ deux fois moins de produits cosmétiques que leurs homologues féminines (Ficheux *et al.*, 2015 ; 2016). On peut donc raisonnablement envisager sans conclusions hâtives que la co-exposition aux allergènes chez les hommes utilisant des huiles essentielles et des cosmétiques demeurerait inférieure à celle des femmes. Par conséquent le manque de représentativité des hommes n'apparaît pas comme limitant dans ce cas.

Pour les enfants enfin, peu de données ont été récoltées (4 répondants). On peut expliquer cette absence de réponse par le manque de temps nécessaire aux parents pour répondre une nouvelle fois à l'enquête. Selon le cas en effet, le questionnaire pouvait prendre jusqu'à 20 minutes si une personne utilisait un très grand nombre de produits différents. Répéter ce questionnaire pour leur enfant aurait pris un temps supplémentaire probablement décourageant pour ces derniers. Une

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

étude complémentaire spécifique aux enfants serait nécessaire pour définir plus précisément leur exposition.

Exposition par zones corporelles

Il a été démontré que la sensibilisation est provoquée par la migration d'allergènes vers les ganglions lymphatiques locaux où a lieu l'application du produit et des allergènes qu'il contient (Api *et al.*, 2008a). Par conséquent l'exposition cutanée ne doit pas être agrégée sur le corps entier mais sur des zones séparées. Pour ces raisons, nous avons défini l'exposition au limonène au niveau de différentes zones corporelles en fonction des produits utilisés. Cette méthode a déjà été effectuée par Nijkamp *et al.* pour le géraniole (Nijkamp *et al.*, 2015). Par ailleurs, à l'heure actuelle, le modèle QRA IFRA est implémenté par type de produit en fonction de différents paramètres qui ne considèrent pas la multiplicité des expositions comme un paramètre important. Ce point a d'ailleurs été critiqué en particulier par le SCCS, en tant que biais potentiel (SCCS, 2008). Le QRA « 2.0 » actuellement en cours de développement prend justement cet aspect en compte, en proposant d'évaluer l'exposition agrégée à un type particulier d'allergène et par zone corporelle. Cette nouvelle méthodologie est actuellement en cours d'évaluation par le SCCS, mais semble d'ores et déjà plus appropriée dans la protection du consommateur que la version précédente (CE, 2017). Les travaux présentés dans ce chapitre proposent justement de prendre le paramètre de co-exposition en compte, ainsi que l'exposition par zone corporelle. D'après nos résultats, certaines zones corporelles semblent largement plus exposées au quotidien, pour le limonène tout du moins. Le visage et le tronc semblent en effet plus exposés que les membres inférieurs ou supérieurs. Dans cette étude, l'exposition au niveau des mains n'a pas été investiguée pour plusieurs raisons. La première est que les mains sont le siège d'un nombre très important d'expositions quotidiennes à divers produits pouvant contenir un très grand nombre d'allergènes. Par exemple, un individu pratiquant des activités du quotidien telles que le ménage ou la vaisselle sans gants de protection pourra être exposé aux mêmes allergènes que ceux présents dans les autres produits. Selon la saison, il pourra également utiliser des produits de désinfection contenant du parfum pour se protéger des contaminations microbiennes (solutions hydro-alcooliques par exemple). La multiplicité de ces expositions potentielles rend la perspective d'un calcul précis de l'exposition des mains difficilement envisageable.

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

La deuxième raison réside dans le mode d'application des produits que nous avons étudiés. La plupart des produits cosmétiques (shampooing, gel douche, crème hydratante, savon....) sont appliqués par l'intermédiaire des mains. Ce constat est également vrai pour les huiles essentielles appliquées sur la peau lors de massages. Une supposition sur laquelle repose notre modèle d'exposition est que la totalité du produit appliqué demeure sur la zone corporelle d'application et non pas sur les mains. Il n'existe pas, à notre connaissance, de données permettant de définir la part résiduelle d'allergènes encore présents sur les mains après application de ces produits. Il nous est donc impossible de définir l'exposition avec précision. Des travaux complémentaires seraient nécessaires pour déterminer la fraction de produit restant sur les mains par rapport au reste du corps.

Points d'amélioration du modèle d'exposition

Le modèle probabiliste utilisé ici nous a permis de croiser l'ensemble des données récoltées et générées durant ces travaux de thèse. Concernant les données de concentration des huiles essentielles, une étude exhaustive des différents produits présents sur le marché serait nécessaire afin d'affiner les distributions de concentrations des différents allergènes. Les données récoltées dans la littérature ne reflètent en effet pas forcément la réalité de la composition des huiles présentes dans les supermarchés ou les pharmacies. Pour cela des dosages quantitatifs sur des échantillons représentatifs du marché français seraient nécessaires. Cependant ces dosages représenteraient un coût significatif difficilement abordable.

Concernant les données de concentration des allergènes dans les cosmétiques, la méthodologie utilisée ici (combinaison des données d'occurrence avec des données de concentration suivant une loi uniforme) est forcément imprécise puisque nous ne disposons pas des quantités réelles présentes dans les produits. L'utilisation d'une loi uniforme apparaît comme minorant dans un cas (limite basse) et majorante dans l'autre (limite haute) pour le calcul des expositions. On ne connaît pas, à l'heure actuelle la loi que pourraient éventuellement suivre les concentrations du limonène dans les produits cosmétiques (loi normale, lognormale, exponentielle ?). Par conséquent l'utilisation d'une loi uniforme est un des seuls moyens de générer une distribution permettant un calcul d'exposition probabiliste. Ce point ne peut être réglé eu égard à la réglementation cosmétique actuelle qui n'oblige pas le fabricant à donner la composition quantitative de son produit. Par conséquent, ces données demeurent systématiquement confidentielles et ne sont jamais publiées dans la littérature scientifique. Tout comme les huiles essentielles, envisager un dosage par produit

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

est inenvisageable étant donné l'étendue de la gamme de produits différents présents sur le marché.

L'utilisation des valeurs de P95 (et leur cumul) peut également paraître maximisant. Nous avons cependant utilisé cette même valeur en tant que référence pour les valeurs d'exposition aux huiles essentielles et celles relatives aux produits cosmétiques afin de comparer des valeurs d'exposition maximales. Un tel travail pourrait également être réalisé en faisant varier d'autres valeurs telles que la médiane (P50) ou d'autres valeurs intermédiaires (P5, P70,...) afin de vérifier leur impact sur la valeur moyenne d'exposition agrégée.

Concernant la consommation de produits cosmétiques et plus particulièrement l'état du marché actuel, la connaissance des parts de vente d'un type particulier de produits d'une marque à l'autre permettrait d'améliorer significativement la robustesse du modèle. De tels travaux ont déjà été réalisés pour le zinc pyrithione présents dans les shampoings par Tozer et al. (Tozer *et al.*, 2015). En connaissant par exemple la concentration de limonène dans un shampoing de marque X associé aux parts de marché de cette marque, on pourrait ainsi affiner les données d'exposition. Ce point demeure cependant irréalisable dans l'état actuel des choses puisqu'il faudrait encore une fois avoir accès à des données industrielles confidentielles.

Bien que le modèle utilisé dans ces travaux puisse être amélioré, il demeure cependant original puisque c'est la première fois, à notre connaissance, que des données de co-exposition à une substance allergisante sont générées pour deux produits de gammes différentes. L'intérêt majeur de ces travaux réside dans la démonstration de l'importance relative de certains produits dans l'exposition agrégée à des substances particulières.

Aspect réglementaire et gestion du risque

Comme décrit dans le premier Chapitre de ce manuscrit – Partie C, aucun règlement spécifique n'existe pour les huiles essentielles. Sans réglementation spécifique, il ne peut y avoir d'analyse du risque, contrairement aux cosmétiques. Par conséquent on peut se poser la question de savoir qui entreprendrait et réaliserait des mesures de gestion du risque en cas de problèmes. Dans le cadre de la sensibilisation cutanée, cette gestion devrait consister en une interdiction d'un allergène ou à une limitation en concentration pour diminuer l'exposition du consommateur. En rapport avec ces travaux et en prenant en compte les résultats de co-exposition générés, on constate parfois (au niveau du visage par exemple), que la contribution des huiles essentielles est bien plus

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

importante dans l'exposition au limonène que celle des produits cosmétiques. La gestion du risque dans ce cas consisterait à réduire l'exposition à ces forts contributeurs en limitant la concentration du limonène dans les huiles, ce qui est impossible étant donné que ces produits ne sont pas dilués. Ce point montre donc que le manque de réglementation demeure problématique dans le cadre de l'aromathérapie et pourrait représenter une lacune pour la protection du consommateur.

Conclusion

Les travaux effectués dans cette étude ont permis de définir l'exposition agrégée au limonène sur des zones corporelles particulières. Ces résultats permettent tout d'abord de définir les zones les plus exposées, mais également de définir la part de contribution des huiles essentielles à usage cutané par rapport aux produits cosmétiques dans l'exposition quotidienne au limonène.

Les huiles essentielles apparaissent dans certains cas comme des contributeurs importants dans l'exposition globale au limonène, notamment au niveau du visage. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour déterminer si ce constat est valable pour d'autres allergènes présents également dans les produits cosmétiques tels que le linalool, le géraniol ou encore le citral. Dans tous les cas, force est de constater que l'absence de réglementation précise sur les huiles essentielles vendues en libre-service empêche toute limitation éventuelle des allergènes, au contraire de ceux présents dans les produits cosmétiques.

Ces travaux offrent une perspective nouvelle sur la prise en compte de la co-exposition aux allergènes de deux gammes de produits différents très populaires au sein de la population féminine française.

Chapitre 4 - Evaluation probabiliste de l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes : comparaison de la contribution des huiles essentielles et des cosmétiques

Chapitre 5 – Discussion générale

- *L'allergie de contact*

L'allergie de contact est une maladie relativement répandue en Europe, dont une des causes majeures sont les substances parfumantes intégrées par exemple dans les produits cosmétiques (SCCS, 2012). Bien qu'elle ne remette pas en cause la survie de l'individu concernée, elle peut avoir un impact significatif sur le bien-être de ce dernier et parfois même être considérée comme un fardeau pour le malade. Cette pathologie peut en effet avoir un impact significatif dans le cadre professionnel (reclassement professionnel, éviction impossible de l'allergène pour certains corps de métier), l'image de soi (lésions cutanées importantes et inesthétiques) ou encore avoir un impact sur le milieu social et familial (dans le cas par exemple d'une allergie par procuration) (Agner *et al.*, 2009 ; Hald *et al.*, 2009 ; Held *et al.*, 1988 ; Jensen *et al.*, 2012 ; Lysdal and Johansen, 2009 ; Mathias *et al.*, 1978 ; Swinyer, 1980). Son impact financier est également à prendre en compte car cette pathologie peut, de façon mécanique, entraîner une hausse des consultations médicales et de traitements éventuels permettant de guérir les lésions (SCCS, 2012 ; Wijnhoven *et al.*, 2008). Cette maladie étant par ailleurs définitive et incurable à l'heure actuelle, elle représente un axe de recherches particulièrement important dans l'analyse du risque toxicologique pour le consommateur et la santé publique.

L'allergie correspond en tous points de vue à un mécanisme toxicologique classique. La dose d'exposition est donc un des piliers majeur de la mise en place de cette pathologie. Plus une population sera exposée à un allergène, plus le risque de sensibilisation sera important. De très nombreuses recherches ont en effet démontré l'importance de l'exposition à l'allergène, sur le plan quantitatif, dans la genèse de cette maladie (Api *et al.*, 2008a ; Friedmann, 2007 ; Kimber *et al.*, 2011). Il est donc primordial de définir de la façon la plus précise qu'il soit les modes d'utilisation des produits contenant des substances parfumantes allergisantes et pour cela, la connaissance de l'ensemble des sources contenant ces substances est un pré-requis nécessaire.

Chapitre 5 – Discussion générale

- Les substances parfumantes allergisantes

L'exposome représente la totalité des expositions reçues par une personne durant sa vie et englobe toutes les sources d'une ou de plusieurs substances d'intérêt permettant d'étudier les causes des maladies chroniques (Rappaport, 2011). Dans le cadre de l'allergie aux substances parfumantes allergisantes, un grand nombre de produits seront susceptibles de contenir ce type de substances. Le consommateur est en effet entouré de produits parfumés divers et variés tels que les produits cosmétiques, les huiles essentielles, les médicaments à usage topique, les dispositifs médicaux et produits biocides ou encore certains produits détergents (Buckley, 2007 ; De Groot and Schmidt, 2016b ; Heydorn *et al.*, 2003 ; SCCS, 2012 ; Schnuch *et al.*, 2009 ; Schubert *et al.*, 2017 ; Wijnhoven *et al.*, 2008).

L'axe de travail choisi ici a consisté à se concentrer sur deux types de produits en particulier, appliqués de façon volontaire et régulière par le consommateur, que sont les cosmétiques et les huiles essentielles. Définir l'exposome avec précision par la connaissance de toutes les sources d'exposition demeure un challenge pour l'évaluateur de la sécurité. Ce travail est cependant nécessaire, dans le cadre de l'évaluation des multi-expositions, afin de définir le ou les plus forts contributeurs et protéger la population de manière efficace.

- Conclusions et perspectives

Les travaux décrits dans ce manuscrit offrent une perspective nouvelle proposant de définir l'exposition aux substances parfumantes allergisantes. Eu égard au concept d'exposome, il sera intéressant à l'avenir, de prendre en compte l'exposition aux allergènes provenant de toutes les sources d'exposition. Cette prise en compte permettrait d'améliorer significativement l'évaluation de l'exposition des consommateurs, pour une meilleure protection de ces derniers.

Chapitre 5 – Discussion générale

- *L'expologie*

Deux modèles peuvent être utilisés dans l'évaluation de l'exposition du consommateur, à savoir le modèle déterministe et le modèle probabiliste. Le consensus scientifique actuel, comme discuté précédemment, est de privilégier les modèles probabilistes en particulier la méthode de Monte Carlo pour évaluer l'exposition et analyser le risque (USEPA, 1997 ; Van der Voet *et al.*, 2016). Entre autres avantages, cette approche bien que plus complexe que les modèles déterministes, permet de prendre en compte les incertitudes liées aux données et de déterminer des résultats plus proches de la réalité. Les différents travaux et modèles présentés dans ce manuscrit ont justement été développés dans le but de répondre à cette attente. La base de données décrite précédemment concernant les données de concentration en allergènes des huiles essentielles par exemple, a été développée sur la base d'une méthode probabiliste pour prendre en compte la variabilité de toutes les concentrations disponibles pour un même type d'huile (Dornic *et al.*, 2016a). En effet, la méthode de production, l'espèce de la plante à l'origine du produit ou encore la zone géographique de culture peuvent avoir un impact conséquent sur la teneur finale d'une substance particulière. L'utilisation d'un modèle déterministe tenant compte d'une valeur particulière (concentration moyenne d'un allergène par exemple) ne permettrait pas de prendre en compte cette variabilité. Le modèle de co-exposition décrit dans le chapitre précédent a également été développé en utilisant cette approche. Ainsi, tous les paramètres de calcul ont été définis et croisés à l'aide de la méthode de Monte Carlo, permettant de prendre en compte l'ensemble des incertitudes.

- *Conclusions et perspectives*

Les différents travaux décrits représentent un avantage conséquent par rapport à l'utilisation de données déterministes. Comme tout modèle d'exposition, les modèles développés peuvent cependant être sensiblement améliorés. Les données de concentration réelles en allergènes dans les différents produits ainsi que la définition des parts de marché des différents produits apparaissent comme les points les plus critiques à améliorer. Obtenir de telles données apparaît donc comme une perspective prometteuse permettant de définir d'obtenir un modèle encore plus robuste et fiable.

Chapitre 5 – Discussion générale

- Les huiles essentielles

Les huiles essentielles représentent une alternative thérapeutique prometteuse de par la présence de molécules actives d'un point de vue pharmacologique. D'un autre côté, comme toutes les substances présentes dans notre environnement, elles peuvent avoir des effets néfastes sur l'organisme selon l'utilisation. A ce sujet et en observant attentivement la littérature scientifique, force est de constater un déséquilibre certain entre les publications démontrant les effets bénéfiques des huiles essentielles et celles démontrant les dangers et risques liés à la consommation de ce type de produits. Pour définir ces risques, il est nécessaire de définir au mieux l'exposition des consommateurs en réalisant des enquêtes de consommation. La première étude décrite dans ce manuscrit a été réalisée à cet effet (Dornic *et al.*, 2016b). Cette enquête a permis de démontrer que ces produits étaient particulièrement populaires, surtout auprès des femmes. La deuxième étape a consisté à caractériser les substances allergisantes présentes dans les huiles essentielles les plus populaires dans un but d'évaluation de l'exposition (Dornic *et al.*, 2016a). Cela a permis de déterminer des données qualitatives et quantitatives utiles dans l'analyse du risque de sensibilisation. Ces données ont par ailleurs été utilisées dans le cadre d'une évaluation de la co-exposition, présentée dans le chapitre précédent.

- Conclusions et perspectives

La connaissance des modes d'usage des produits, ainsi que des substances présentes sont des pré-requis nécessaires à toute évaluation des risques et à la protection des consommateurs. Dans le cas des huiles essentielles, les deux études présentées dans ce manuscrit ont été réalisées dans un but précis, qui était d'évaluer l'exposition des consommateurs aux allergènes de contact.

De la même façon, une méthodologie similaire pourrait être envisagée à l'avenir dans le but d'analyser le risque pour d'autres substances d'intérêt et pour d'autres voies d'exposition comme par exemple le risque systémique consécutif à la consommation de ces produits par voie orale. Les travaux décrits ici ne représentent donc pas seulement un intérêt dans l'analyse du risque de sensibilisation cutanée mais pourraient tout aussi bien être adaptés dans d'autres domaines.

Chapitre 5 – Discussion générale

- Les produits cosmétiques

Ces dernières années, un grand nombre de travaux ayant permis de déterminer des données d'exposition aux produits cosmétiques dans différentes régions du monde ont été publiés (Biesterbos *et al.*, 2013 ; Ficheux *et al.*, 2015 ; 2016 ; Garcia-Hidalgo *et al.*, 2017 ; Hall *et al.*, 2007 ; 2011; Loretz *et al.*, 2005 ; 2006 ; 2008 ; Manova *et al.*, 2013 ; Wu *et al.*, 2010). Ces données sont souvent à l'origine des calculs d'exposition cutanée à différents produits, eux même à l'origine des calculs d'exposition aux substances parfumantes allergisantes (IFRA, 2015a). Elles permettent au final de déterminer les concentrations maximales de substances parfumantes incorporables dans chaque type de produits selon la méthode QRA de l'IFRA et de fixer des standards utilisés dans la gestion du risque de sensibilisation cutanée (IFRA, 2015a, 2015b).

Pour la population française spécifique, les données générées par Ficheux *et al.* ont permis de générer des données d'exposition cutanée à un très grand nombre de produits et de vérifier leur adéquation avec les données d'exposition utilisées par l'IFRA (Dornic *et al.*, 2017b ; Ficheux *et al.*, 2015 ; 2016). D'après ces résultats, on constate qu'un certain nombre de données pour des produits particuliers (tels que les produits destinés au visage ou les déodorants) pourraient ne pas correspondre aux données utilisées par l'IFRA dans la mise en place de ces standards. Elles pourraient donc être insuffisamment protectrices pour la population. A cela s'ajoute la problématique de la non-prise en compte de la variabilité des données anthropométriques de la population et de la considération de la population globale comme une seule et même entité, sans distinction de sexe ou d'âge. Dans le cas de la population française, nos résultats indiquent une lacune potentielle dans la protection de la population féminine (Dornic *et al.*, 2017a).

- Conclusion et perspectives

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont mis en perspective l'intérêt de définir la variabilité de l'exposition entre les différentes populations du monde. Par ailleurs, séparer la population selon le sexe et l'âge apparait comme primordial pour considérer la variabilité au sein d'une seule et même population.

Chapitre 5 – Discussion générale

- *La co-exposition*

Définir les co-expositions à une même substance préoccupante est un défi majeur en analyse du risque. Des travaux récents ont été publiés en ce sens, dans le but d'étudier l'exposition à une substance présente dans une gamme de produits cosmétiques différents. L'exposition agrégée au géraniole par exemple, a été étudiée par Nijkamp *et al.*, permettant de définir l'exposition agrégée par zone corporelle et de vérifier les zones les plus exposées (Nijkamp *et al.*, 2015). D'autres travaux ont également été mis en œuvre dans le but d'étudier l'exposition agrégée à d'autres substances parfumantes. Pour cela, des bases de données et de nouvelles approches de la modélisation de l'exposition ont été créées (Comiskey *et al.*, 2015). De manière globale, la tendance actuelle est justement de prendre en compte cette exposition agrégée et non plus seulement l'exposition à un allergène particulier dans un produit particulier. En effet, des travaux ont permis de démontrer qu'une exposition répétée sur le long terme était tout aussi efficace dans la mise en place de la sensibilisation qu'une exposition aiguë (Paramasivan *et al.*, 2010). Ces travaux démontreraient donc que deux durées seraient à prendre en compte dans l'analyse du risque de sensibilisation, à savoir un laps de temps court qui correspondrait à une exposition aiguë et un laps de temps plus long, qui correspondrait à une exposition sur le long terme. En définitive, ces résultats montrent donc que l'analyse du risque, dans sa forme actuelle, prend en compte une fréquence qui n'est pas forcément légitime.

- *Conclusion et perspectives*

La dernière partie de ces travaux a permis de calculer l'exposition agrégée au limonène provenant de la co-exposition aux produits cosmétiques et aux huiles essentielles par zone corporelle sur le long terme et non pas seulement par utilisation. L'originalité de ces travaux réside dans la prise en compte de deux types de produits et non pas des cosmétiques seuls. Ils offrent une perspective nouvelle sur l'exposition agrégée à différentes gammes de produits. Des travaux seraient cependant nécessaires pour définir la durée d'exposition, ainsi que des zones corporelles spécifiques pour analyser le risque de façon légitime (une journée, une semaine, voire plus ?).

Chapitre 5 – Discussion générale

-La multi-exposition

L'évaluation des multi-expositions consiste à évaluer l'exposition à un mélange de substances qui peuvent exercer un effet toxique additif ou synergique sur la santé (Meek *et al.*, 2011). Dans le cadre de la sensibilisation cutanée, ce paramètre apparaît comme un point très important dans l'analyse du risque. Un très grand nombre de substances parfumantes sont reconnues pour leur potentiel sensibilisant. A l'heure actuelle, le SCCS considère en effet 82 substances et extraits naturels parfumants incorporés dans les produits cosmétiques comme cause de sensibilisation cutanée (SCCS, 2012). On peut ainsi se poser la question des effets additifs potentiels de ces substances contenues dans les produits. Le cas des pré- et pro-haptènes est un bon exemple. De nombreuses substances parfumantes peuvent agir comme pré-haptènes ou pro-haptènes, formant d'autres allergènes et augmentant le risque d'allergies croisées. L'exemple du géraniol et du citral illustre parfaitement ce problème. Le géraniol après activation pourra ainsi se transformer en géraniol, qui est identique structurellement au citral. On aura donc un effet de sensibilisation additif de ces deux substances sur l'organisme (SCCS, 2012). Prendre en compte ce paramètre dans l'analyse du risque consisterait donc à évaluer l'exposition non plus seulement à un allergène mais aussi à d'autres molécules similaires.

On peut également réfléchir aux effets sur l'organisme, et notamment sur la peau d'une multi-exposition répétée à l'ensemble des substances parfumantes présentes dans notre environnement. La mise en place de la sensibilisation est en effet une cause reconnue de stress oxydatif (OCDE, 2015b). On pourrait alors se demander si un stress oxydatif multiple et prolongé lié à l'exposition aux allergènes ne pourrait pas être un facteur d'aggravation, voire en cause dans d'autres pathologies cutanées telle que l'atopie ou encore d'autres manifestations liées par exemple au phénomène de peau sensible (Ji *and* Li, 2016 ; Misery *et al.*, 2016).

- Conclusion et perspectives

Caractériser les multi-expositions aux allergènes apparaît comme une perspective de recherche intéressante dans le futur. Définir les modèles d'exposition et d'analyse du risque consisterait alors à prendre en compte plusieurs allergènes structurellement proches et non plus

Chapitre 5 – Discussion générale

seulement une substance unique. Par ailleurs, lier ces multi-expositions non plus seulement à la sensibilisation cutanée mais à d'autres pathologies cutanées serait particulièrement intéressant.

- Gestion du risque, la problématique de la réglementation actuelle

Les données de co-exposition décrites dans le dernier chapitre de ce manuscrit permettent de réfléchir sur la gestion du risque qui pourrait être éventuellement envisagée en cas de risque avéré. Les travaux et la méthodologie décrits dans le dernier chapitre ont permis de définir l'exposition agrégée aux allergènes. Ils ont permis en outre, comme dans le cas du limonène décrit ici de connaître les plus forts contributeurs à l'exposition globale. Par ailleurs, en connaissant ces plus forts contributeurs, on pourrait ainsi agir en réduisant la concentration d'un ou de plusieurs contributeurs particuliers sans pour autant limiter de façon systématique la concentration de l'ensemble du panel de produits.

La comparaison des réglementations relatives aux produits cosmétiques et celle relative aux huiles essentielles fait cependant apparaître une lacune fortement limitante pour la protection du consommateur. Si, en cas de risque avéré pour le consommateur, il ressortait qu'une huile essentielle serait un fort contributeur à l'exposition, qui pourrait alors gérer le risque ? Si on se penche par ailleurs sur l'application de ces huiles par voie cutanée, il ressort un paradoxe concernant la dilution de ces produits. Une huile essentielle peut en effet être utilisée en tant qu'ingrédient d'un produit cosmétique, par exemple en tant que substance parfumante intégrée dans le parfum. Par conséquent, cette huile, en tant qu'ingrédient à part entière, et ses dangers et risques relatifs devraient être évalués au sein du produit fini par un évaluateur de la sécurité (sensibilisation, risque local, risque systémique). Prenons maintenant le cas de cette même huile, vendue sous forme brute (pure et non diluée) en libre-service dans une pharmacie. Etant donné qu'aucune réglementation spécifique n'existe pour celle-ci, libre choix est donné au consommateur de l'utiliser de la façon qu'il souhaite et donc potentiellement par voie cutanée. Ainsi, il appliquera le produit sans qu'aucune évaluation de la sécurité n'ait été effectuée en amont de sa mise sur le marché, notamment en termes d'évaluation de la sensibilisation cutanée. On constate ainsi paradoxalement que l'huile essentielle pure sera moins évaluée du point de vue de sa toxicité par rapport à sa version diluée dans un produit cosmétique. Par ailleurs

- Conclusion et perspectives

Chapitre 5 – Discussion générale

Le manque de réglementation concernant les huiles essentielles est un problème majeur qui pose la question de la sécurité du consommateur. L'exemple décrit dans le chapitre 4 concernant l'exposition au limonène devrait être appliqué à l'avenir aux autres substances présentes simultanément dans les huiles essentielles et les produits cosmétiques. Du point de vue de l'exposition aux allergènes, ces résultats montrent que la réglementation actuelle relative aux huiles essentielles pourrait être insuffisamment protectrice pour la sécurité du consommateur. On peut par ailleurs réfléchir ici sur l'intérêt d'une gestion du risque non pas seulement de la part de l'industrie cosmétique mais également de la part de l'industrie de l'aromathérapie. La gestion du risque de sensibilisation cutanée pourrait alors ne plus être la responsabilité seule des fabricants de parfums et de produits cosmétique mais envisagée comme un effort commun nécessaire à la protection du consommateur.

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion générale

La problématique principale de ces travaux de recherches a été de définir l'exposition de la population française aux allergènes de contact. Pour répondre à cette problématique, les recherches effectuées ainsi que les données générées et publiées dans le cadre de cette thèse auront permis d'avancer sur plusieurs questions concernant l'exposition de la population aux produits cosmétiques et aux huiles essentielles.

Concernant les huiles essentielles par application cutanée, les deux premières publications ont permis de générer des données essentielles à l'évaluation de l'exposition aux substances allergisantes. A plus ou moins long terme, elles pourront faire partie intégrante d'un ensemble de données nécessaires à l'analyse du risque relatif à l'utilisation de produits d'aromathérapie et seront par conséquent utiles aux industriels de l'aromathérapie et aux évaluateurs de la sécurité.

Concernant les produits cosmétiques, les données générées ont permis de comparer les données utilisées dans l'analyse du risque de sensibilisation aux données spécifiquement française. Il semblerait, d'après les résultats, que certaines de ces données soient insuffisamment protectrices pour la population française. Par ailleurs, la comparaison des données anthropométriques françaises aux autres données européennes a démontré que les femmes pourraient ne pas être protégées de manière efficace par la méthode de gestion du risque actuellement utilisée par l'IFRA. Ces données posent donc la question de la légitimité du modèle actuellement utilisé.

La dernière partie de ces travaux a permis enfin, de mettre en place une méthodologie permettant de comparer la part de contribution de ces deux types de produits dans l'exposition globale aux substances parfumantes sensibilisantes. Suivant l'exemple du limonène, cela a permis de déterminer que l'aromathérapie topique, malgré l'absence de réglementation précise pouvait jouer un rôle prépondérant dans l'exposition agrégée aux substances parfumantes allergisantes. A l'avenir, cette méthodologie pourra être appliquée à l'ensemble des allergènes présents dans ces produits pour confirmer ou infirmer ces résultats. Le cas du limonène étudié ici fait également apparaître que l'absence de réglementation spécifique entraîne une lacune pour la sécurité du consommateur. Ces travaux entraînent donc une réflexion sur l'intérêt de la mise en place d'une réglementation précise concernant l'aromathérapie.

Conclusion générale

Ainsi, et comme souvent en sciences, définir et répondre à la problématique posée apporte plus de questions que de réponses. Dans le cas présent, un certain nombre de questions restent en suspens, représentant des perspectives d'avenir pour l'analyse du risque de sensibilisation cutanée et de la santé publique en général.

On pourra ainsi se demander si la mise en place d'une réglementation spécifique aux huiles essentielles, et ne découlant pas de l'usage qui en fait n'est pas nécessaire afin de protéger au mieux les consommateurs.

De la même manière et de façon générale, on pourra aussi se demander si une réglementation globale sur la sensibilisation cutanée impliquant toutes les parties prenantes, fabricants de parfum, de produits cosmétiques mais également d'huiles essentielles, ne serait pas plus utile en termes de protection pour le consommateur qu'une réglementation spécifique à un type de produit.

On pourra enfin se demander comment améliorer les modèles d'exposition permettant de définir au mieux l'exposition agrégée et les multi-expositions aux substances parfumantes allergisantes, afin de protéger au mieux le consommateur, car la santé de ce dernier doit demeurer la priorité.

Références

A

AFSSAPS, 2008. Test clinique final de sécurité d'un produit cosmétique en vue de confirmer son absence de potentiel sensibilisant cutané retardé : recommandations aux promoteurs de recherche et aux prestataires de service.

AFSSAPS, 2010. Cosmetovigilance : bilan des effets indésirables déclarés à l'afssaps en 2010.

Agner, T., Andersen, K.E., Brandao, F.M., Bruynzeel, D.P., Bruze, M., Frosch, P., Gonçalo, M., Goossens, A., Le Coz, C.J., Rustemeyer, T., White, I.R., Diepgen, T., 2009. Contact sensitisation in hand eczema patients-relation to subdiagnosis, severity and quality of life: a multi-centre study. *Contact Dermatitis*. 61, 291-296.

Albes, B., Mazereeuw-Hautier, J., Bazex, J., Bonafé, J.L., 2002. Eczéma de contact : physiopathologie, diagnostic, étiologie, évolution, traitement. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item119/pdf/item114.pdf> [En ligne]. *Consulté le 30/10/2017*.

Amsler, E., Aractingi, S. 2013. Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. Urticaire, dermatites atopique et de contact. *La revue du praticien*. 63, 989-1003. http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/RDP_2013_7_989.pdf [en ligne]. *Consulté le 30/10/2017*.

Api, A.M., Basketter, D.A., Cadby, P.A., Cano, M.F., Ellis, G., Gerberick, G.F., Griem, P., McNamee, P.M., Ryan, C.A., Safford, B., QRA Expert Group, 2006. Dermal Sensitization Quantitative Risk Assessment (QRA) For Fragrance Ingredients. Technical Dossier.

Api, A.M., Basketter, D.A., Cadby, P.A., Cano, M.F., Ellis, G., Gerberick, G.F., Griem, P., McNamee, P.M., Ryan, C.A., Safford, R., 2008a. Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients. *Regul Toxicol Pharmacol*. 52, 3-23.

Api, A.M., Vey, M., 2008b. Implementation of the dermal sensitization Quantitative Risk Assessment (QRA) for fragrance ingredients. *Regul Toxicol Pharmacol*. 52, 53-61.

B

Biesterbos, J.W., Dudzina, T., Delmaar, C.J., Bakker, M.I., Russel, F.G., von Goetz, N., Scheepers, P.T., Roeleveld, N., 2013. Usage patterns of personal care products: important factors for exposure assessment. *Food Chem. Toxicol*. 55, 8-17

Boniol, M., Verriest, J.P., Pedoux, R., Doré, J.F., 2008. Proportion of skin surface area of children and young adults from 2 to 18 years old. *J. Invest Dermatol*. 128, 461-464.

Bråred Christensson J., Karlberg, A.T., Andersen, K.E., Bruze, M., Johansen, J.D., Garcia-Bravo, B., Giménez Arnau, A., Goh, C.L., Nixon, R., White, I.R., 2016. *Contact Dermatitis*. 74, 273-280.

Buckley, D.A., 2007. Fragrance ingredient labelling in products on sale in the U.K. *Br J Dermatol.* 157, 295-300

C

Cadby, P.A., Troy, W.R., Vey, M.G., 2002. Consumer exposure to fragrance ingredients: providing estimates for safety evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol.* 36, 246-52.

CE (Commission Européenne), 2006. EUROBAROMETER 64.3 Health and Food.

CE (Commission Européenne), 2017. Request for a scientific opinion: Submission I on Skin Sensitisation Quantitative Risk Assessment for Fragrance Ingredients (QRA 2).

Chang, S.S., 1999. Implementing Probabilistic Risk Assessment in USEPA Superfund Program. *Hum. Ecol. Risk Ass.* 5, 737-754

Collège des Enseignants en Dermatologie de France (CEDEF), 2011. Tests cutanés allergologiques. http://lyon-sud.univlyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHER=1320397716258 [En ligne]. Consulté le 30/10/2017.

Collège des Enseignants en Dermatologie de France (CEDEF), 2015. Item 183 - UE7. Hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 142, S2, 145-166.

Contact Dermatitis Editorial Board, 2013. Myths, beliefs and fragrance allergy. *Contact Dermatitis.* 69, 193-195.

Comiskey, D., Api, A.M., Barratt, C., Daly, E.J., Ellis, G., McNamara, C., O'Mahony, C., Robison, S.H., Safford, B., Smith, B., Tozer, S., 2015. Novel database for exposure to fragrance ingredients in cosmetics and personal care products. *Regul Toxicol Pharmacol.* 72, 660-672.

Crépy, M.N., 2013. Dermatite de contact d'origine professionnelle : conduite à tenir. *Références en santé au travail.* 133, 109-122.

D

De Groot, A.C., Schmidt, E., 2016a. Essential oils: contact allergy and chemical composition. Boca Raton, USA: CRC Press, Taylor & Francis Group; (ISBN 978-1-4822-4640-7).

De Groot, A.C., Schmidt, E., 2016b. Essential oils, part I: introduction. *Dermat. Contact Atopic Occup. Drug* 27, 39-42.

De Groot, A.C., Schmidt, E., 2016c. Letter to the Editor: Qualitative and quantitative composition of essential oils. *Regul Toxicol Pharmacol.* 82, 189.

Descotes, J., Choquet-Kastylevsky, G., 2001. Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology.* 158,43-49.

DGCCRF, 2016. Les huiles essentielles.

http://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/documentation/fiches_pratiques/fiches/huiles-essentielles.pdf[En ligne]. Consulté le 30/10/2017.

Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., 2016a. Qualitative and quantitative composition of essential oils: a literature-based database on contact allergens used for safety assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 80, 226-232.

Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., Saboureau, D., Ezzedine, K., 2016b. Usage patterns of aromatherapy among the French general population: a descriptive study focusing on dermal exposure. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 76, 87-93.

Dornic, N., Ficheux, A.S., Bernard, A., Roudot, A.C., 2017a. Adequacy of the default values for Skin Surface Area used for risk assessment and French anthropometric data by a probabilistic approach. *Food Chem. Toxicol.* 106(Pt A), 386-392.

Dornic, N., Ficheux, A.S., Roudot, A.C., 2017b. Consumption of cosmetic products by the French population. Third part: Product exposure amount. *Food Chem. Toxicol.* 106(Pt A), 209-222.

E

ECETOC, 2003. Contact sensitisation : classification according to potency. Technical report n°87.

Ford, R.A., Api, A.M., Suskind, R.R., 1988. Allergic contact sensitization potential of hydroxycitronellal in humans. *Food Chem. Toxicol.* 26, 921–926.

F

Ficheux, A.S., Wesolek, N., Chevillotte, G., Roudot, A.C., 2015. Consumption of cosmetic products by the French population. First part: frequency data. *Food Chem. Toxicol.* 78, 159-169.

Ficheux, A.S., Chevillotte, G., Wesolek, N., Morisset, T., Dornic, N., Bernard, A., Bertho, A., Romanet, A., Leroy, L., Mercat, A.C., Creusot, T., Simon, E., Roudot, A.C., 2016. Consumption of cosmetic products by the French population second part: amount data. *Food Chem. Toxicol.* 90, 130-141.

Friedmann, P.S., 2007. The relationships between exposure dose and response in induction and elicitation of contact hypersensitivity in humans. *Br J Dermatol.* 157, 1093-1102.

Friedmann, P.S., Rees, J., White, S.I., Matthews, J.N., 1990. Low-dose exposure to antigen induces sub-clinical sensitization. *Clin. Exp. Immunol.* 81, 507–509.

G

Garcia-Hidalgo, E., Von Goetz, N., Siegrist, M., Hungerbühler, K., 2017. Use-patterns of personal care and household cleaning products in Switzerland. *Food Chem. Toxicol.* 99, 24 - 39.

Gehan, E.A., George, S.L., 1970. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother. Rep.* 54, 225–235.

Gell, P.G.H., Coombs, R.R.A., 1963. The classification of allergic reactions underlying disease. In Clinical Aspects of Immunology (Coombs, R.R.A. and Gell, P.G.H., eds) Blackwell Science.

H

Hald, M., Agner, T., Blands, J., Ravn, H., Johansen, J.D., 2009. Allergens associated with severe symptoms of hand eczema and a poor prognosis. *Contact Dermatitis*. 61, 101-108.

Hall, B., Steiling, W., Safford, B., Coroama, M., Tozer, S., Firmani, C., McNamara, C., Gibney, M., 2011. European consumer exposure to cosmetic products, a framework for conducting population exposure assessments Part 2. *Food Chem. Toxicol.* 49, 408-422.

Hall, B., Tozer, S., Safford, B., Coroama, M., Steiling, W., Leneveu-Duchemin, M.C., McNamara, C., Gibney, M., 2007. European consumer exposure to cosmetic products, a framework for conducting population exposure assessments. *Food Chem. Toxicol.* 45, 2097-2108.

Held, J.L., Ruszkowski, A.M., Deleo, V.A., 1988. Consort contact dermatitis due to oak moss. *Arch Dermatol.* 124, 261-262.

Heydorn, S., Menné, T., Andersen, K.E., Bruze, M., Svedman, C., Basketter, D., Johansen, J.D., 2003. The fragrance hand immersion study - an experimental model simulating real-life exposure for allergic contact dermatitis on the hands. *Contact Dermatitis*. 48, 324-30.

I

IFRA, RIFM, 2015a. IFRA RIFM QRA Information Booklet Version 7.1, Revised July 9, 2015.

IFRA, RIFM, 2015b. IFRA standards booklet 48th amendment version.
<http://www.ifraorg.org/Upload/DownloadButtonDocuments/a13f9a09-ec56-4aab-a33b-ec66528d5330/booklet%20FINAL.pdf> [En ligne]. *Consulté le 30/10/2017*.

IOMC, 2012. Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals.

J

Jensen, P., Garcia Ortiz, P., Hartmann-Petersen, S., Sandby-Møller, J., Menné, T., Thyssen, J.P., 2012. Connubial allergic contact dermatitis caused by fragrance ingredients. *Dermatitis*. 23, 1-2.

Ji, H., Li, X.K., 2016. Oxidative Stress in Atopic Dermatitis. *Oxid Med Cell Longev.* 2016. p - 2721469.

Johansen, J.D., Aalto-Korte, K., Agner, T., Andersen, K.E., Bircher, A., Bruze, M., Cannavó, A., Giménez-Arnau, A., Gonçalo, M., Goossens, A., John, S.M., Lidén, C., Lindberg, M., Mahler, V., Matura, M., Rustemeyer, T., Serup, J., Spiewak, R., Thyssen, J.P., Vigan, M., White, I.R., Wilkinson, M., Uter, W., 2015. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 73, 195-221.

K

Kimber, I., Dearman, R.J., Basketter, D.A., Ryan, C.A., Gerberick, G.F., McNamee, P.M., Lalko, J., Api, A.M., 2008. Dose metrics in the acquisition of skin sensitization: thresholds and importance of dose per unit area. *Regul Toxicol Pharmacol.* 52, 39-45.

Kimber, I., Basketter, D.A., Gerberick, G.F., Ryan, C.A., Dearman, R.J., 2011. Chemical allergy: translating biology into hazard characterization. *Toxicol Sci.* 120, Suppl 1, 238-268.

Kimber, I., Gerberick, G.F., Basketter, D.A., 2017. Quantitative risk assessment for skin sensitization: Success or failure? *Regul Toxicol Pharmacol.* 83,104-108.

Kligman, A.M., Epstein, W., 1975. Updating the maximisation test for identifying contact allergens ? *Contact Dermatitis.* 1 ,231-239.

L

Loretz, L.J., Api, A.M., Babcock, L., Barraji, L.M., Burdick, J., Cater, K.C., Jarrett, G., Mann, S., Pan, Y.H., Re, T.A., Renskers, K.J., Scrafford, C.G., 2008. Exposure data for cosmetic products: facial cleanser, hair conditioner, and eye shadow. *Food Chem. Toxicol.* 46, 1516-1524.

Loretz, L.J., Api, A.M., Barraji, L.M., Burdick, J., Dressler, W.E., Gettings, S.D., Han Hsu, H., Pan, Y.H., Re, T.A., Renskers, K.J., Rothenstein, A., Scrafford, C.G., Sewall, C., 2005. Exposure data for cosmetic products: lipstick, body lotion, and face cream. *Food Chem. Toxicol.* 43, 279-291.

Loretz, L.J., Api, A.M., Barraji, L.M., Burdick, J., Davis de, A., Dressler, W., Gilberti, E., Jarrett, G., Mann, S., Laurie Pan, Y.H., Re, T., Renskers, K., Scrafford, C., Vater, S., 2006. Exposure data for personal care products: hairspray, spray perfume, liquid foundation, shampoo, body wash, and solid antiperspirant. *Food Chem. Toxicol.* 44, 2008-2018.

Lysdal, S.H., Johansen, J.D., 2009. Fragrance contact allergic patients: strategies for use of cosmetic products and perceived impact on life situation. *Contact Dermatitis.* 61, 320-324.

M

Manova, E., von Goetz, N., Keller, C., Siegrist, M., Hungerbühler, K., 2013. Use patterns of leave-on personal care products among SwisseGerman children, adolescents, and adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 10, 2778-2798.

Mathias, C.G., Cram, D., Ragsdale, J., Maibach, H.I., 1978. Contact dermatitis caused by spouse's perfume and cologne. *Can Med Assoc J.* 119, 257-258.

Meek, M.E., Boobis, A.R., Crofton, K.M., Heinemeyer, G., Raaij, M.V., Vickers, C., 2011. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: A WHO/IPCS framework. *Regul Toxicol Pharmacol.* 60, S1–S14.

Misery, L., Loser, K., Ständer, S., 2016. Sensitive skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 30 Suppl 1, 2-8.

N

Nijkamp, M.M., Bokkers, B.G., Bakker, M.I., Ezendam, J., Delmaar, J.E., 2015. Quantitative risk assessment of the aggregate dermal exposure to the sensitizing fragrance geraniol in personal care products and household cleaning agents. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 73, 9-18.

O

OCDE, 1992. *Test No. 406: Skin Sensitisation*, OECD Publishing, Paris.

OCDE, 2007. Guidance document on the validation of (Quantitative)Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] models. ENV/JM/MONO(2007)2.

OCDE, 2010a. Test No. 429: Skin Sensitisation: Local Lymph Node Assay, OECD Publishing, Paris.

OCDE, 2010b. Test No. 442A: Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: DA, OECD Publishing, Paris.

OCDE, 2010c. Test No. 442B: Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay: BrdU-ELISA, OECD Publishing, Paris

OCDE, 2015a. Test No. 442C: In Chemico Skin Sensitisation: Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA), OECD Publishing, Paris.

OCDE, 2015b. Test No. 442D: In Vitro Skin Sensitisation: ARE-Nrf2 Luciferase Test Method, OECD Publishing, Paris.

OCDE, 2016a. Guidance document for the use of adverse outcome pathways in developing integrated approaches to testing and assessment (iata) series on testing & assessment no. 260. ENV/JM/MONO(2016)67.

OCDE, 2016b. Test No. 442E: In Vitro Skin Sensitisation: Human Cell Line Activation Test (h-CLAT), OECD Publishing, Paris.

Paramasivan, P., Lai, C., Pickard, C., Ardern-Jones, M., Healy, E., Friedmann, P.S., 2010. Repeated low-dose skin exposure is an effective sensitizing stimulus, a factor to be taken into account in predicting sensitization risk. *Br. J. Dermatol.* 162, 594–597.

P

Prendergast, P.M., 2012. Facial proportions. In: Erian A, Shiffman MA, editors. *Advanced Surgical Facial Rejuvenation: Art and Clinical Practice*. Berlin: Springer. pp. 15–22.

Politano, V., T., Api, A., M., 2008. The Research Institute for Fragrance Materials' human repeated insult patch test protocol. *Regul Toxicol Pharmacol.* 52, 35-38.

R

Rajan, T.V., 2003. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol.* 24, 376-9.

Ramirez-Martinez, A., Wesolek, N., Morisset, T., Coyat, C., Parent-Massin, D., Roudot, A.C., 2014. Exposure to Dishwashing Liquid Assessed in University Students from Brest City: A Preliminary Study—A First Approach to Household Products Exposure in France. *Human and Ecological Risk Assessment* 20, 1608-1628.

Rappaport, S.M., 2011. Implications of the exposome for exposure science. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 21, 5-9.

RF (République Française), 2017. Code de la consommation. Version consolidée au 15 juillet 2017.

RIVM, 1994. The Monitoring Project on Risk Factors for Chronic Diseases (Morgenproject): General Background.

RIVM, 2006. General Fact Sheet. Limiting Conditions and Reliability, Ventilation, Room Size, Body Surface Area Updated Version for ConsExpo 4.

Rossi, M., Coenraads, P.J., Diepgen, T., Svensson, Å., Elsner, P., Gonçalo, M., Bruze, M., Naldi, L., 2010. Design and feasibility of an international study assessing the prevalence of contact allergy to fragrances in the general population: the European Dermato-Epidemiology Network Fragrance Study. *Dermatology.* 221, 267-275.

S

Safford, B., Api, A.M., Barratt, C., Comiskey, D., Daly, E.J., Ellis, G., McNamara, C., O'Mahony, C., Robison, S., Smith, B., Thomas, R., Tozer, S., 2015. Use of an aggregate exposure model to estimate consumer exposure to fragrance ingredients in personal care and cosmetic products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 72, 673-682.

SCCNFP, 2000a. Opinion concerning the predictive testing of potentially cutaneous sensitising cosmetic ingredients or mixtures of ingredients.

SCCNFP, 2000b. Opinion of the scientific committee on cosmetic products and non-food products intended for consumers concerning an initial list of perfumery materials which must not form part of cosmetic products except subject to the restrictions and conditions laid down.

SCCS, 2008. Opinion on Dermal Sensitisation Quantitative Risk Assessment (Citral, Farnesol and Phenylacetaldehyde).

SCCS, 2012. Opinion on Fragrance Allergens in Cosmetic Products.

SCCS, 2015. Opinion on Methylisothiazolinone (MI) (P94) Submission III (Sensitisation Only).

SCCS, 2016. The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 9th revision. Revised version of 25 April 2016.

Schnuch, A., Uter, W., Dickel, H., Szliska, C., Schliemann, S., Eben, R., Rueff, F., Gimenez-Arnau, A., Loffler, H., Aberer, W., Frambach, Y., Worm, M., Niebuhr, M., Hillen, U., Martin, V., Jappe, U., Frosch, P.J., Mahler, V., 2009. Quantitative patch and repeated open application testing in hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde sensitive-patients. *Contact Dermatitis* 61, 152-162.

Schubert, S., Bauer, A., Molin, S., Skudlik, C., Geier, J., 2017. Occupational contact sensitization in female geriatric nurses: Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2005-2014. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 31, 469-476.

Site Internet du Dermatology Information system.

<http://www.dermis.net/dermisroot/en/13045/image.htm> [en ligne]. *Consulté le 30/10/2017.*

Spiewak, R., 2008. Patch Testing for Contact Allergy and Allergic Contact Dermatitis. *The Open Allergy Journal.* 1, 42-51.

Swinyer, L.J., 1980. Connubial contact dermatitis from perfumes. *Contact Dermatitis.* 6, 226.

T

Thyssen, J.P., Linneberg, A., Menné, T., Nielsen, N.H., Johansen, J.D., 2009. The prevalence and morbidity of sensitization to fragrance mix I in the general population. *Br J Dermatol.* 161, 95-101.

Tozer, S.A., Kelly, S., O'Mahony, C., Daly, E.J., Nash, J.F., 2015. Aggregate exposure modelling of zinc pyrithione in rinse-off personal cleansing products using a person-orientated approach with market share refinement. *Food Chem. Toxicol.* 83, 103 - 110.

U

UE, 2008a. Règlement (CE) N° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) N° 1970/2006.

UE, 2008. Règlement (EC) N° 1334/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires et modifiant le règlement (CEE) no 1601/91 du Conseil, les règlements (CE) no 2232/96 et (CE) no 110/2008 et la directive 2000/13/CE.

UE, 2009. Règlement (EC) No 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

UE, 2017. Règlement (UE) 2017/1410 de la Commission du 2 août 2017 modifiant les annexes II et III du règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE.)

USEPA, 1997. Guiding Principles for Monte Carlo Analysis. EPA/630/R-97/001.

USEPA, 2011. Exposure Factors Handbook, Edition 2011. US Environment Protection Agency, Washington, USA.

Uter, W., Amario-Hita, J.C., Balato, A., Ballmer-Weber, B., Bauer, A., Belloni Fortina, A., Bircher, A., Chowdhury, M.M.U., Cooper, S.M., Czarnecka-Operacz, M., Dugonik, A., Gallo, R., Giménez-Arnau, A., Johansen, J.D., John, S.M., Kieć-Świerczyńska, M., Kmecl, T., Kręcisz, B., Larese Filon, F., Mahler, V., Pesonen, M., Rustemeyer, T., Sadowska-Przytocka, A., Sánchez-Pérez, J., Schliemann, S., Schuttelaar, M.L., Simon, D., Spiewak, R., Valiukevičienė, S., Weisshaar, E., White, I.R., Wilkinson, S.M., 2017. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): results with the European baseline series, 2013/14. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 31, 1516–1525.

V

Van der Voet, H., de Boer, W.J., Kruisselbrink, J.W., van Donkersgoed, G., van Klaveren, J.D., 2016. MCRA made scalable for large cumulative assessment groups. EFSA supporting publication.

Vejanurug, P., Tresukosol, P., Sajjachareonpong, P., Puangpet, P., 2016. Fragrance allergy could be missed without patch testing with 26 individual fragrance allergens. *Contact Dermatitis.* 74, 230-235.

W

Wijnhoven, S.W.P., Ezendam, J., Schuur, A.G., van Loveren, H., van Engelen, J.G.M., 2008. Allergens in consumer products. RIVM Report 320025001.

Wu, X.M., Bennett, D.H., Ritz, B., Cassady, D.L., Lee, K., Hertz-Picciotto, I., 2010. Usage pattern of personal care products in California households. *Food Chem. Toxicol.* 48, 3109-3119.

Liste des figures

Figure 1 : représentation schématique de la mise en place de la dermatite de contact allergique.

Figure 2 : aspects cliniques de la dermatite de contact allergique et lésions cutanées associées.

Figure 2a : plaques érythémateuse sur la face antérieure de la cuisse (phase érythémateuse)

Figure 2b : vésicules au niveau de l'avant-bras (phase vésiculeuse)

Figure 2c : rupture des vésicules au niveau du bras (phase suintante)

Figure 2d : apparition de squames au niveau de la paupière (phase de desquamation)

Figure 2e : eczéma avec œdème au niveau du visage

Figure 2f : vésicules dures au niveau de la partie supérieure de la main

Figure 2g : dermatite de contact chronique avec hyperkératose et fissures

Figure 2h : lichénification au niveau de la cheville

Figure 3a : application des chambres contenant les allergènes à tester sur le dos du patient lors du patch test.

Figure 3b : retrait des chambres après 48 heures d'application et révélation des résultats du patch test.

Figure 4 : notation des résultats de patch test selon l'intensité des réactions.

Figure 5 : représentation schématique du risque de sensibilisation encouru par le consommateur.

Figure 6 : schéma descriptif de la zone corporelle investiguée dans le questionnaire destinée au répondant

Figure 7 : aide visuelle permettant au répondant de définir la surface réellement impliquée par l'application d'huile essentielle.

Figure 8 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des pieds (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Figure 9 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des mollets et des tibias (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Figure 10 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des genoux (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Figure 11 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des cuisses (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Figure 12 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des poignets (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Figure 13 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des avant-bras (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Figure 14 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des bras (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Figure 15 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des épaules (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Figure 16 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau du buste ou de la poitrine (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Figure 17 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau du visage et du cou (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractérisation du risque de sensibilisation au BPMP pour une incorporation théorique de 1% ou de 0.1% dans un produit de catégorie 2.

Tableau 2 : calcul d'un standard IFRA pour le BPMP dans un produit de catégorie 2

Tableau 3 : données relatives à l'alpha-isomethyl ionone

Tableau 4 : données relatives à l'amyl cinnamal

Tableau 5 : données relatives à l'amylcinnamyl alcohol

Tableau 6 : données relatives à l'anise alcohol

Tableau 7 : données relatives au benzyl alcohol

Tableau 8 : données relatives au benzyl benzoate

Tableau 9 : données relatives au benzyl cinnamate

Tableau 10 : données relatives au benzyl salicylate

Tableau 11 : données relatives au butylphenyl methylpropional (BPMP)

Tableau 12 : données relatives au cinnamal

Tableau 13 : données relatives au citral

Tableau 14 : données relatives au citronellol

Tableau 15 : données relatives au coumarin

Tableau 16 : données relatives à l'evernia furfuracea

Tableau 17 : données relatives à l'evernia prunastri

Tableau 18 : données relatives au farnesol

Tableau 19 : données relatives à l'hexyl cinnamal

Tableau 20 : données relatives à l'hydroxycitronellal

Tableau 21 : données relatives à l'hydroxyisohexyl 3-Cyclohexene Carboxaldehyde (HICC)

Tableau 22 : données relatives au methyl-2-octynoate

Tableau 23 : données relatives au cinnamyl alcohol

Tableau 24 : données relatives à l'eugenol

Tableau 25 : données relatives au géraniol

Tableau 26 : données relatives à l'isoeugenol

Tableau 27 : données relatives au limonene

Tableau 28 : données relatives au linalool

Tableau 29 : pourcentages relatifs ou valeurs déterministes de surface corporelle (SC) utilisée dans le calcul de l'exposition cutanée au limonène provenant des huiles essentielles

Tableau 30 : masses moyennes et écart-types des différents types d'huiles essentielles pesées (en mg).

Tableau 31 : occurrence et ranges de concentrations théoriques du limonène selon le produit étudié.

Tableau 32 : données brutes d'exposition associées au graphique de type « Tornado » généré pour les pieds.

Tableau 33 : résumé des données d'exposition agrégées au limonène par zone corporelle.

Annexes

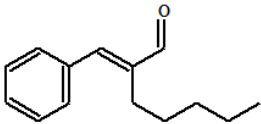
Amyl cinnamal						
Identification chimique	CAS	122-40-7			Structure chimique	
	EINECS	204-541-5				
	Formule empirique	C ₁₄ H ₁₈ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	2420				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	23622				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	23600				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel modéré selon le SCCS (Catégorie 2, 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/ Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,70%	0,90%	3,60%	10,70%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		5,60%	17,10%	1,80%	2,00%	
		Catégorie 9				
	5,00%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/67 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	L'amy l cinnamal est présent dans 4 à 8% des produits testés selon l'étude, situé entre la 16 ^{ème} et la 19 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans les huiles essentielles de thé et de camomille.				
	Notes	/				

Tableau 4 : données relatives à l'amy l cinnamal

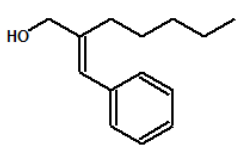
Amylcinnamyl alcohol						
Identification chimique	CAS	101-85-9			Structure chimique	
	EINECS	202-982-8				
	Formule empirique	C ₁₄ H ₂₀ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	>6250				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	3543				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	3500				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel modéré selon le SCCS (Catégorie 2, 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,10%	0,10%	0,50%	1,60%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		0,80%	2,50%	0,30%	2,00%	
		Catégorie 9				
	5,00%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/874 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	L'amylocinnamyl alcohol est rarement présent dans les produits cosmétiques, de 0 à 2% des produits testés selon l'étude, situé entre la 23ème et la 26ème place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études..Il est naturellement présent dans l'huile essentielle de cannelle.				
	Notes	/				

Tableau 5 : données relatives à l'amylocinnamyl alcohol

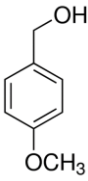
Anise alcohol					
Identification chimique	CAS	105-13-5		Structure chimique	
	EINECS	203-273-6			
	Formule empirique	C ₆ H ₁₀ O ₂			
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	1475			
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Modéré			
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	3448			
	WoE NESIL (µg/cm ²)	1500			
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel faible selon le SCCS (Catégorie 1, 1 à 10 réactions positives publiées dans la littérature)			
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
		0,04%	0,06%	0,23%	0,68%
Catégorie 5		Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
0,36%		1,09%	0,11%	1,52%	
Catégorie 9					
5,00%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	<p>Soumis à l'annexe III/80 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède:</p> <ul style="list-style-type: none"> -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%). 				
Autres	Occurrence/sources d'exposition	L'anise alcohol est présent dans 1 à 7% des produits testés selon l'étude, situé entre la 16 ^{ème} et la 24 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans l'huile essentielle d'anis ou encore de fenouil.			
	Notes	/			

Tableau 6 : données relatives à l'anise alcohol

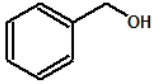
Benzyl alcohol						
Identification chimique	CAS	100-51-6			Structure chimique	
	EINECS	202-859-9				
	Formule empirique	C ₇ H ₈ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	>12500				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	5906				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	5900				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel modéré selon le SCCS (Catégorie 2, 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/ Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,20%	0,20%	0,90%	2,70%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		1,40%	4,30%	0,40%	2,00%	
		Catégorie 9				
	5,00%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	<p>Soumis à l'annexe III/73 du règlement quand utilisé à des fins autres que l'inhibition du développement de micro-organismes dans le produit. Ce but doit être explicite sur l'emballage. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède:</p> <ul style="list-style-type: none"> -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%). <p>Soumis à l'annexe V/34 quand utilisé en tant que conservateur et limité à 1% dans tous types de produits.</p>					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le benzyl alcohol est présent dans 9 à 20% des produits testés selon l'étude, situé entre la 11 ^{ème} et la 14 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans les huiles essentielles de cannelle ou encore de sauge.				
	Notes	Il existe une incohérence réglementaire pour cette substance qui peut être utilisée en tant que substance parfumante ou en tant que conservateur. Une utilisation en tant que conservateur limitera sa concentration à 1%, mais cette limitation peut être contournée en l'utilisant en tant que substance parfumante (jusqu'à 5% dans les produits de catégorie 9).				

Tableau 7 : données relatives au benzyl alcohol

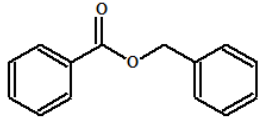
Benzyl benzoate					
Identification chimique	CAS	120-51-4		Structure chimique 	
	EINECS	204-402-9			
	Formule empirique	C ₁₄ H ₁₂ O ₂			
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	>12500			
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible			
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	59050			
	WoE NESIL (µg/cm ²)	59000			
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel modéré selon le SCCS (Catégorie 2, 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature)			
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
		1,70%	2,20%	8,90%	26,70%
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8
		14,00%	42,80%	4,50%	2,00%
		Catégorie 9			
	5,00%				
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/85 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).				
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le benzyl benzoate est présent dans 10 à 23% des produits testés selon l'étude, situé entre la 11ème et la 13ème place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est présent dans l'huile essentielle d'Ylang ylang ou de jasmin.			
	Notes	/			

Tableau 8 : données relatives au benzyl benzoate

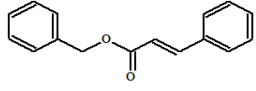
Benzyl cinnamate						
Identification chimique	CAS	103-41-3			Structure chimique	
	EINECS	203-109-3				
	Formule empirique	C ₁₆ H ₁₄ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	4600				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	4720				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	4700				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel modéré selon le SCCS (Catégorie 2, 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,10%	0,20%	0,70%	2,10%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		1,10%	3,40%	0,40%	2,00%	
		Catégorie 9				
	5,00%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/81 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le benzyl cinnamate est présent dans 2 à 3% des produits testés selon l'étude, situé entre la 21 ^{ème} et la 22 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans l'huile essentielle d'Ylang ylang.				
	Notes	/				

Tableau 9 : données relatives au benzyl cinnamate

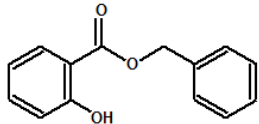
Benzyl salicylate						
Identification chimique	CAS	118-58-1			Structure chimique	
	EINECS	204-262-9				
	Formule empirique	C ₁₄ H ₁₂ O ₃				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	725				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Modéré				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	17717				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	17700				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel modéré selon le SCCS (Catégorie 2, 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,50%	0,70%	2,70%	8,00%	
Catégorie 5		Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8		
4,20%		12,80%	1,30%	2,00%		
Catégorie 9						
5,00%						
Règlementation (CE) N° 1223/2009	<p>Soumis à l'annexe III/75 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède:</p> <ul style="list-style-type: none"> -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%). 					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le benzyl salicylate est présent dans 14 à 38% des produits testés selon l'étude, situé entre la 7 ^{ème} et la 8 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans l'huile essentielle d'Ylang ylang.				
	Notes	/				

Tableau 10 : données relatives au benzyl salicylate

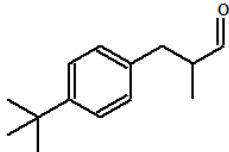
Butylphenyl methylpropional						
Identification chimique	CAS	80-54-6			Structure chimique	
	EINECS	201-289-8				
	Formule empirique	C ₁₄ H ₂₀ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	2372				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	4125				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	4100				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel modéré selon le SCCS (Catégorie 2, 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,12%	0,15%	0,62%	1,86%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		0,98%	2,97%	0,31%	2,00%	
		Catégorie 9				
	5,00%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	<p>Soumis à l'annexe III/83 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède:</p> <ul style="list-style-type: none"> -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%). 					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le butylphenyl methylpropional est présent dans 18 à 42% des produits testés selon l'étude, situé entre la 3ème et la 5ème place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. C'est une molécule de synthèse qui ne peut pas être retrouvée dans les huiles essentielles.				
	Notes	Un avis défavorable a été émis sur cette substance par le SCCS, non pas pour son potentiel sensibilisant mais pour des suspicions sur un potentiel effet mutagène.				

Tableau 11 : données relatives au butylphenyl methylpropional (BPMP)

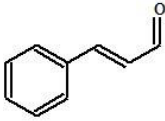
Cinnamal						
Identification chimique	CAS	104-55-2			Structure chimique	
	EINECS	203-213-9				
	Formule empirique	C ₉ H ₈ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	262				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Modéré				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	591				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	590				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 3, 101 à 1000 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,02%	0,02%	0,05%	0,05%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		0,05%	0,40%	0,04%	0,05%	
		Catégorie 9				
	0,05%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/76 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le cinnamal est présent dans 2 à 6% des produits testés selon l'étude, situé entre la 20 ^{ème} et la 21 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans l'huile essentielle de cannelle.				
	Notes	/				

Tableau 12 : données relatives au cinnamal

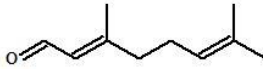
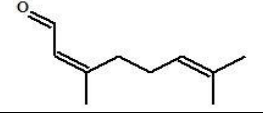
Citral						
Identification chimique	CAS	5392-40-5			Structure chimique	
	EINECS	226-394-6				
	Formule empirique	C ₁₀ H ₁₆ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	1414				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Modéré				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	1400				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	1400				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 3, 101 à 1000 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,04%	0,05%	0,20%	0,60%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		0,30%	1,00%	0,10%	1,40%	
		Catégorie 9				
	5,00%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/70 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le citral est présent dans 12 à 25% des produits testés selon l'étude, situé entre la 9 ^{ème} et la 14 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans les huiles essentielles de citronnelle et de verveine.				
	Notes	Le citral est un mélange des formes cis-citral (neral) et trans-citral(geranial) qui sont des métabolites et des produits secondaires d'oxydation du geraniol. Il est donc courant d'observer chez les individus allergiques des allergies croisées au citral et au geraniol.				

Tableau 13 : données relatives au citral

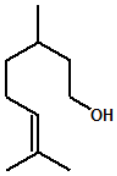
Citronellol					
Identification chimique	CAS	106-22-9 / 26489-01-0 / 7540-51-4 / 1117-61-9		Structure chimique	
	EINECS	203-375-0 / 247-737-6 / 231-415-7 / 214-250-5			
	Formule empirique	C ₁₀ H ₂₀ O			
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	10875			
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible			
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	29528			
	WoE NESIL (µg/cm ²)	29500			
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel modéré selon le SCCS (Catégorie 2, 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature)			
Restrictions/Critères/ Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
		0,80%	1,10%	4,40%	13,30%
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8
		7,00%	21,40%	2,20%	2,00%
		Catégorie 9			
	5,00%				
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/86 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).				
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le citronellol est présent dans 21 à 48% des produits testés selon l'étude, situé entre la 3 ^{ème} et la 7 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans les huiles essentielles de citrus et de citronnelle, mais également dans certaines huiles d'eucalyptus.			
	Notes	/			

Tableau 14 : données relatives au citronellol

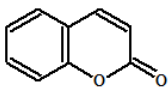
Coumarin						
Identification chimique	CAS	91-64-5			Structure chimique	
	EINECS	202-086-7				
	Formule empirique	C ₉ H ₆ O ₂				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	>6250				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	3543				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	3500				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 3, 101 à 1000 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Réglementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,10%	0,13%	0,50%	1,60%	
Catégorie 5		Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8		
0,80%		2,50%	0,30%	2,00%		
Catégorie 9						
5,00%						
Réglementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/77 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le coumarin est présent dans 11 à 30% des produits testés selon l'étude, situé entre la 9 ^{ème} et la 10 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans l'huile essentielle de citrus, lavande ou encore livèche.				
	Notes	/				

Tableau 15 : données relatives au coumarin

Evernia furfuracea					
Identification chimique	CAS	90028-67-4 / 68648-41-9 / 68917-40-8		Structure chimique	/
	EINECS	289-860-8			
	Formule empirique	/			
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	2163			
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Modéré			
	NOEL sensibilisation chez l'homme ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	700			
	WoE NESIL ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	700			
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène extrêmement préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 4, plus de 1000 réactions positives publiées dans la littérature)			
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8
		Catégorie 9			
	Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/92 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).			
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Evernia furfuracea est présent dans 0 à 3% des produits testés selon l'étude, situé entre la 23 ^{ème} et la 26 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Cette substance est un extrait naturel de mousse qui ne peut être présent dans les huiles essentielles.			
	Notes	Les molécules présentes dans cet extrait en cause dans la sensibilisation sont l'atranol et le chloroatranol. Les experts du SCCS ont émis un avis défavorable sur cet extrait et une proposition d'interdiction dans leur dernière opinion, sauf en cas d'utilisation d'extrait dépourvu d'atranol et de chloroatranol.			

Tableau 16 : données relatives à l'evernia furfuracea

Evernia prunastri						
Identification chimique	CAS	90028-68-5 / 9000-50-4 / 68917-10-2			Structure chimique	/
	EINECS	289-861-3				
	Formule empirique	/				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	970				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Modéré				
	NOEL sensibilisation chez l'homme ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	700				
	WoE NESIL ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	700				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène extrêmement préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 4, plus de 1000 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Réglementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,02%	0,03%	0,10%	0,10%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		0,10%	0,50%	0,10%	0,10%	
		Catégorie 9				
	0,10%					
Réglementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/91 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Evernia prunastri est présent dans 1 à 4% des produits testés selon l'étude, situé entre la 21 ^{ème} et la 25 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Cette substance est un extrait naturel de lichen qui ne peut être présent dans les huiles essentielles.				
	Notes	Les molécules présentes dans cet extrait en cause dans la sensibilisation sont l'atranol et le chloroatranol. Les experts du SCCS ont émis un avis défavorable sur cet extrait et une proposition d'interdiction dans leur dernière opinion, sauf en cas d'utilisation d'extrait dépourvu d'atranol et de chloroatranol.				

Tableau 17 : données relatives à l'evernia prunastri

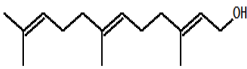
Farnesol						
Identification chimique	CAS	4602-84-0			Structure chimique	
	EINECS	225-004-1				
	Formule empirique	C ₁₅ H ₂₆ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	1200				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Modéré				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	2755				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	2700				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 3, 101 à 1000 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,08%	0,11%	0,40%	1,20%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		0,60%	2,00%	0,20%	2,00%	
		Catégorie 9	La pureté du farnesol doit être supérieure à 96% pour être incorporé dans les produits.			
	5,00%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/82 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le farnesol est présent dans 4 à 8% des produits testés selon l'étude, situé entre la 18 ^{ème} et la 19 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans l'huile essentielle de citronnelle, santal ou encore Ylang ylang.				
	Notes	/				

Tableau 18 : données relatives au farnesol

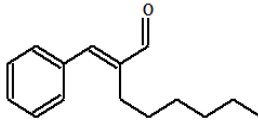
Hexyl cinnamal						
Identification chimique	CAS	101-86-0			Structure chimique	
	EINECS	202-983-3				
	Formule empirique	C ₁₅ H ₂₀ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	2372				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	23622				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	23600				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel modéré selon le SCCS (Catégorie 2, 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,70%	0,90%	3,60%	10,70%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		5,60%	17,10%	1,80%	2,00%	
		Catégorie 9				
	5,00%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/87 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	L'hexyl cinnamal est présent dans 16 à 42% des produits testés selon l'étude, situé à la 6 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est présent dans l'huile essentielle de camomille.				
	Notes	/				

Tableau 19 : données relatives à l'hexyl cinnamal

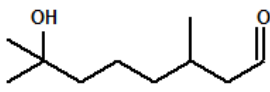
Hydroxycitronellal						
Identification chimique	CAS	107-75-5			Structure chimique	
	EINECS	203-518-7				
	Formule empirique	C ₁₀ H ₂₀ O ₂				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	2372				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	5000				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	5000				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 3, 101 à 1000 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Réglementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,10%	0,20%	0,80%	1,00%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		1,00%	3,60%	0,40%	1,00%	
		Catégorie 9				
	1,00%					
Réglementation (CE) N° 1223/2009	<p>Soumis à l'annexe III/72 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède:</p> <ul style="list-style-type: none"> -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%). Limité à 1,00% dans les produits cosmétiques (sauf produits d'hygiène buccale). 					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	<p>L'hydroxycitronellal est présent dans 8 à 17% des produits testés selon l'étude, situé entre la 14^{ème} et la 15^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. L'hydroxycitronellal est une substance synthétique, qui a récemment été retrouvée dans les huiles essentielles de narcisse et de poivre. Il est rare de le retrouver dans d'autres types d'huiles.</p>				
	Notes	/				

Tableau 20 : données relatives à l'hydroxycitronellal

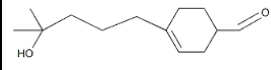
Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexene Carboxaldehyde (HICC)						
Identification chimique	CAS	31906-04-4 / 51414-25-6			Structure chimique	
	EINECS	250-863-4 / 257-187-9				
	Formule empirique	C ₁₃ H ₂₂ O ₂				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	4275				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	4000				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	4000				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène extrêmement préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 4, plus de 1000 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,02%	0,02%	0,20%	0,20%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		0,20%	0,20%	0,02%	0,20%	
		Catégorie 9				
	0,20%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/79 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	L'HICC est présent dans 10 à 29% des produits testés selon l'étude, situé entre la 10 ^{ème} et la 13 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. C'est une molécule de synthèse qui ne peut pas être retrouvée dans les huiles essentielles.				
	Notes	Malgré le potentiel sensibilisant relativement faible retrouvé chez l'animal et l'homme, l'HICC est reconnue comme étant une des molécules parfumantes les plus allergisantes dans les produits cosmétiques. Les experts du SCCS ont émis un avis défavorable sur cette substance et une proposition d'interdiction dans leur dernière opinion.				

Tableau 21 : données relatives à l'hydroxyisohexyl 3-Cyclohexene Carboxaldehyde (HICC)

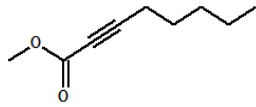
Methyl-2-octynoate						
Identification chimique	CAS	111-12-6			Structure chimique	
	EINECS	203-836-6				
	Formule empirique	C ₉ H ₁₄ O ₂				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	<125				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Fort				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	118				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	120				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Allergène au potentiel modéré selon le SCCS (Catégorie 2, 11 à 100 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/ Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,003%	0,004%	0,01%	0,01%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		0,01%	0,08%	0,008%	0,01%	
		Catégorie 9				
	0,01%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/89 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%). Limité à 0,01% lorsqu'il est utilisé seul. Lorsqu'il est présent en combinaison avec du méthyl-octine carbonate, le mélange dans le produit fini ne doit pas dépasser 0,01% (dont le méthyl-octine carbonate ne doit pas être supérieur à 0,002%). Cette limite n'est pas applicable aux produits d'hygiène buccale.					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le methyl-2-octynoate est rarement présent dans les produits cosmétiques, de 0 à 1% des produits testés selon l'étude, situé entre la 24ème et la 26ème place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. C'est une substance de synthèse qui n'est pas retrouvée dans les huiles essentielles.				
	Notes	Bien que fortement allergisant d'après les études chez l'homme et l'animal, cet allergène n'est pas considéré comme préoccupant par le SCCS. Ce constat peut s'expliquer par sa très faible limite de concentration dans les produits cosmétiques ainsi que sa faible occurrence.				

Tableau 22 : données relatives au methyl-2-octynoate

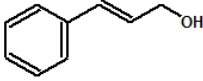
Cinnamyl alcohol					
Identification chimique	CAS	104-54-1		Structure chimique 	
	EINECS	203-212-3			
	Formule empirique	C ₉ H ₁₀ O			
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	5250			
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible			
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	3000			
	WoE NESIL (µg/cm ²)	3000			
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 3, 101 à 1000 réactions positives publiées dans la littérature)			
Restrictions/Critères/Réglementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
		0,09%	0,10%	0,40%	0,40%
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8
		0,40%	2,20%	0,20%	0,40%
		Catégorie 9			
	0,40%				
Réglementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/69 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).				
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le cinnamyl alcohol est présent dans 4 à 8% des produits testés selon l'étude, situé entre la 16 ^{ème} et la 18 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans l'huile essentielle d'Ylang ylang.			
	Notes	Le cinnamyl alcohol est reconnu comme étant un pro-haptène. Il est courant d'observer chez les individus allergiques des allergies croisées au cinnamyl et au cinnamyl alcohol.			

Tableau 23 : données relatives au cinnamyl alcohol

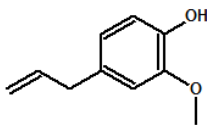
Eugenol						
Identification chimique	CAS	97-53-0			Structure chimique	
	EINECS	202-589-1				
	Formule empirique	C ₁₀ H ₁₂ O ₂				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	2703				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	5906				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	5900				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 3, 101 à 1000 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,20%	0,20%	0,50%	0,50%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		0,50%	4,30%	0,40%	0,50%	
		Catégorie 9				
	0,50%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/71 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	L'eugenol est présent dans 8 à 27% des produits testés selon l'étude, situé entre la 10 ^{ème} et la 15 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans les huiles essentielles de girofle, citronnelle ou encore cannelle.				
	Notes	L'eugenol est reconnu comme étant un pro-hpatène				

Tableau 24 : données relatives à l'eugenol

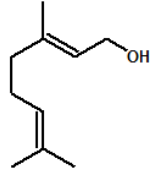
Geraniol						
Identification chimique	CAS	106-24-1			Structure chimique	
	EINECS	203-377-1				
	Formule empirique	C ₁₀ H ₁₈ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	3525				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	11811				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	11800				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 3, 101 à 1000 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,30%	0,40%	1,80%	5,30%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		2,80%	8,60%	0,90%	2,00%	
		Catégorie 9				
	5,00%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	<p>Soumis à l'annexe III/78 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède:</p> <ul style="list-style-type: none"> -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%). 					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le geraniol est présent dans 20 à 42% des produits testés selon l'étude. Cet allergène est le 4 ^{ème} le plus retrouvé dans la liste des 26 allergènes étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans les huiles essentielles de géranium, citronnelle, lavande ou encore de rose.				
	Notes	Le geraniol peut agir en tant que pré-haptène par oxydation, mais aussi en tant que pro-haptène par bioactivation. Son potentiel allergisant varie en fonction de sa forme (geranial, epoxy-geraniol ou epoxy-geranial), Cette dualité complexifie l'analyse du risque. Il est par ailleurs courant d'observer chez les individus allergiques des allergies croisées au citral et au geraniol.				

Tableau 25 : données relatives au géranol

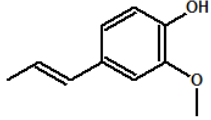
Isoeugenol						
Identification chimique	CAS	97-54-1			Structure chimique	
	EINECS	202-590-7				
	Formule empirique	C ₁₀ H ₁₂ O				
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	498				
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Modéré				
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	250				
	WoE NESIL (µg/cm ²)	250				
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Qualifié d'allergène préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 3, 101 à 1000 réactions positives publiées dans la littérature)				
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4	
		0,01%	0,01%	0,02%	0,02%	
		Catégorie 5	Catégorie 6	Catégorie 7	Catégorie 8	
		0,02%	0,20%	0,02%	0,02%	
		Catégorie 9				
	0,02%					
Règlementation (CE) N° 1223/2009	<p>Soumis à l'annexe III/73 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède:</p> <ul style="list-style-type: none"> -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%). Limité à 0,02% dans les produits cosmétiques (sauf produits d'hygiène buccale). 					
Autres	Occurrence/sources d'exposition	L'isoeugenol est présent dans 3 à 9% des produits testés selon l'étude, situé entre la 16 ^{ème} et la 20 ^{ème} place des allergènes les plus retrouvés dans la liste des 26 étiquetables dans trois études. Il est naturellement présent dans les huiles essentielles de girofle, citrus, cannelle ou encore de thé.				
	Notes	L'isoeugenol est reconnu en tant que pro-hpatène tout comme l'eugenol.				

Tableau 26 : données relatives à l'isoeugenol


Limonene				
Identification chimique	CAS	138-86-3	Structure chimique	
	EINECS	205-341-0		
	Formule empirique	C ₁₀ H ₁₄		
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	10075		
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible		
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	10000		
	WoE NESIL (µg/cm ²)	10000		
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Sous forme oxydée, qualifié d'allergène préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 3, 101 à 1000 réactions positives publiées dans la littérature)		
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Non limité par l'IFRA mais soumis à spécification. En cas d'incorporation du limonene dans un produit, ce dernier ne devrait pas contenir plus de 20 mmol/l de peroxide pour empêcher la formation d'hydroperoxides de limonene, composés fortement allergisants. L'addition d'antioxydant dans le produit est conseillée.		
	Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/88 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%). Annexe III/167/168. La substance ne doit pas être incorporée dans le produit fini si la concentration en peroxides dépasse 20 mmol/l,		
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le limonene est ubiquitaire dans les produits cosmétiques, présent dans 34 à 63% des produits testés selon l'étude. Cet allergène est le plus retrouvé des 26 allergènes étiquetables dans une étude, et classé second dans deux autres études derrière le linalool. Il est naturellement présent dans les un grand nombre d'huiles essentielles, notamment les citrus.		
	Notes	Le limonene est un pré-hpatène. Son potentiel sensibilisant augmente en cas d'oxydation et de formation d'hydroperoxides. Cette molécule est soumise à spécification par l'IFRA pour en limiter le potentiel sensibilisant.		

Tableau 27 : données relatives au limonene

Linalool				
Identification chimique	CAS	78-70-6	Structure chimique	
	EINECS	201-134-4		
	Formule empirique	C ₁₀ H ₁₈ O		
Données sur le potentiel de sensibilisation	Valeur du CE3 (µg/cm ²)	12650		
	Potentiel de sensibilisation chez l'animal	Faible		
	NOEL sensibilisation chez l'homme (µg/cm ²)	15000		
	WoE NESIL (µg/cm ²)	15000		
	Potentiel de sensibilisation chez l'homme	Sous forme oxydée, qualifié d'allergène préoccupant pour l'homme selon le SCCS (Catégorie 3, 101 à 1000 réactions positives publiées dans la littérature)		
Restrictions/Critères/Règlementation	Restrictions IFRA	Non limité par l'IFRA mais soumis à spécification. En cas d'incorporation du linalool dans un produit, ce dernier ne devrait pas contenir plus de 20 mmol/l de peroxyde pour empêcher la formation d'hydroperoxydes de linalool, composés fortement allergisants. L'addition d'antioxydant dans le produit est conseillée.		
	Règlementation (CE) N° 1223/2009	Soumis à l'annexe III/84 du règlement. La présence de la substance doit être indiquée sur la liste d'ingrédient du produit quand sa concentration excède: -10 ppm dans les produits non rincés (0,001%). -100 ppm dans les produits rincés (0,01%).		
Autres	Occurrence/sources d'exposition	Le linalool est ubiquitaire dans les produits cosmétiques, présent dans 36 à 63% des produits testés selon l'étude. Cet allergène est le plus retrouvé des 26 allergènes étiquetables dans deux études, et classé second dans une autre étude derrière le limonène. Il est naturellement présent dans les huiles essentielles de lavande, citrus, menthe, thym...		
	Notes	Le linalool pur n'est pas considéré comme un haptène mais comme un pré-haptène. Son potentiel sensibilisant augmente en cas d'oxydation et de formation d'hydroperoxydes. Cette molécule est soumise à spécification pour en limiter le potentiel sensibilisant.		

Tableau 28 : données relatives au linalool

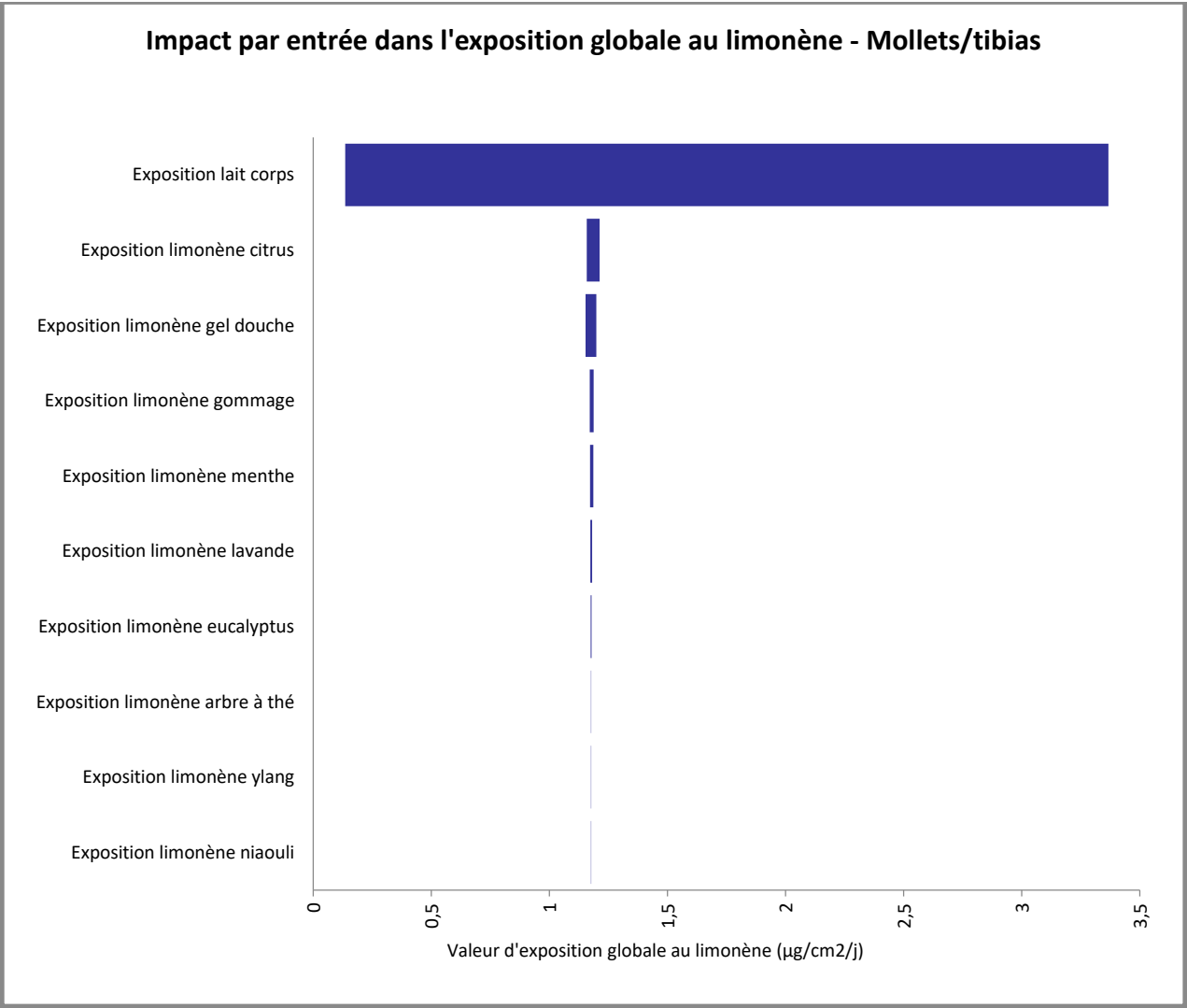


Figure 9 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des mollets et des tibias (en µg/cm²/j).

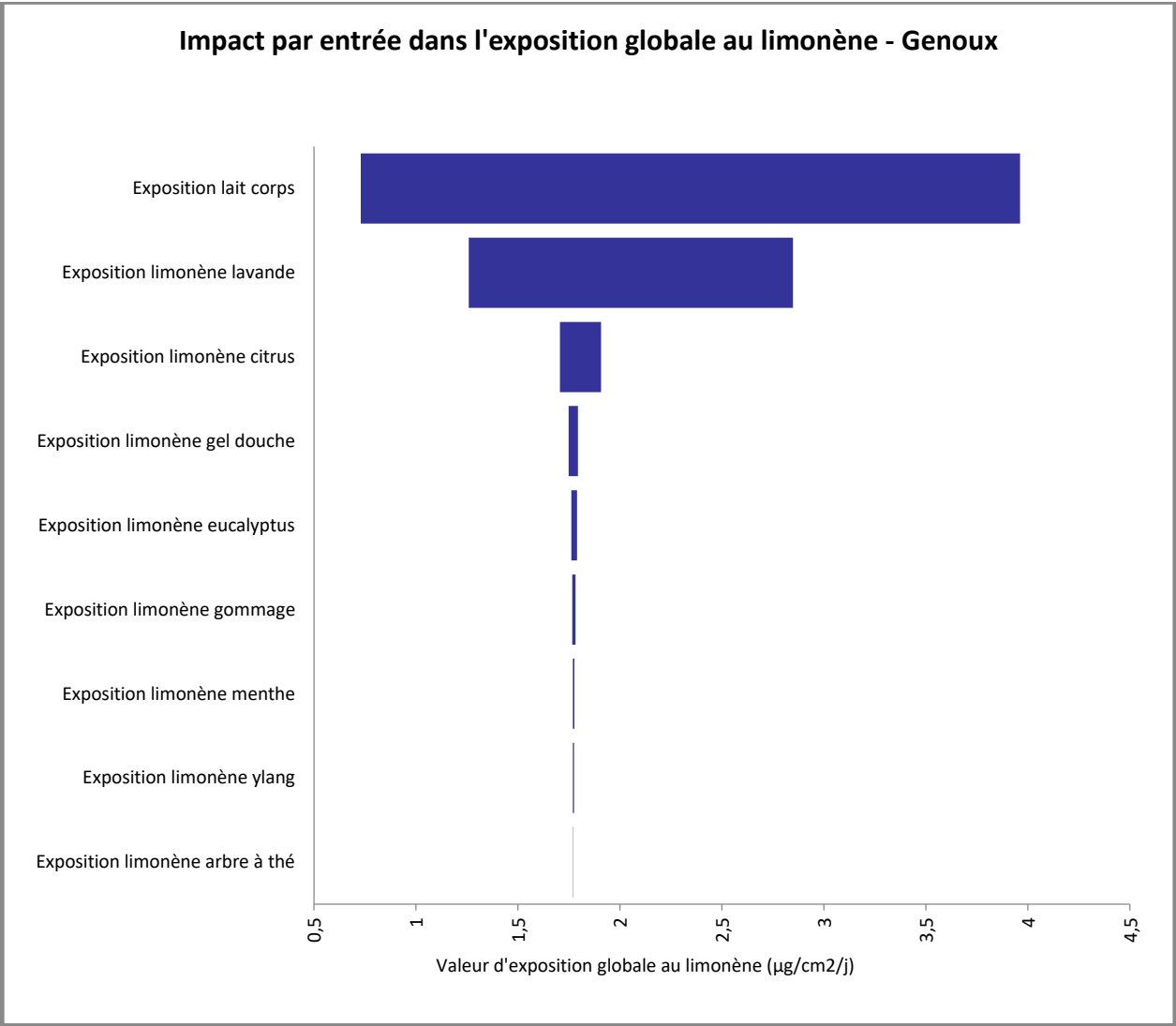


Figure 10 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des genoux (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

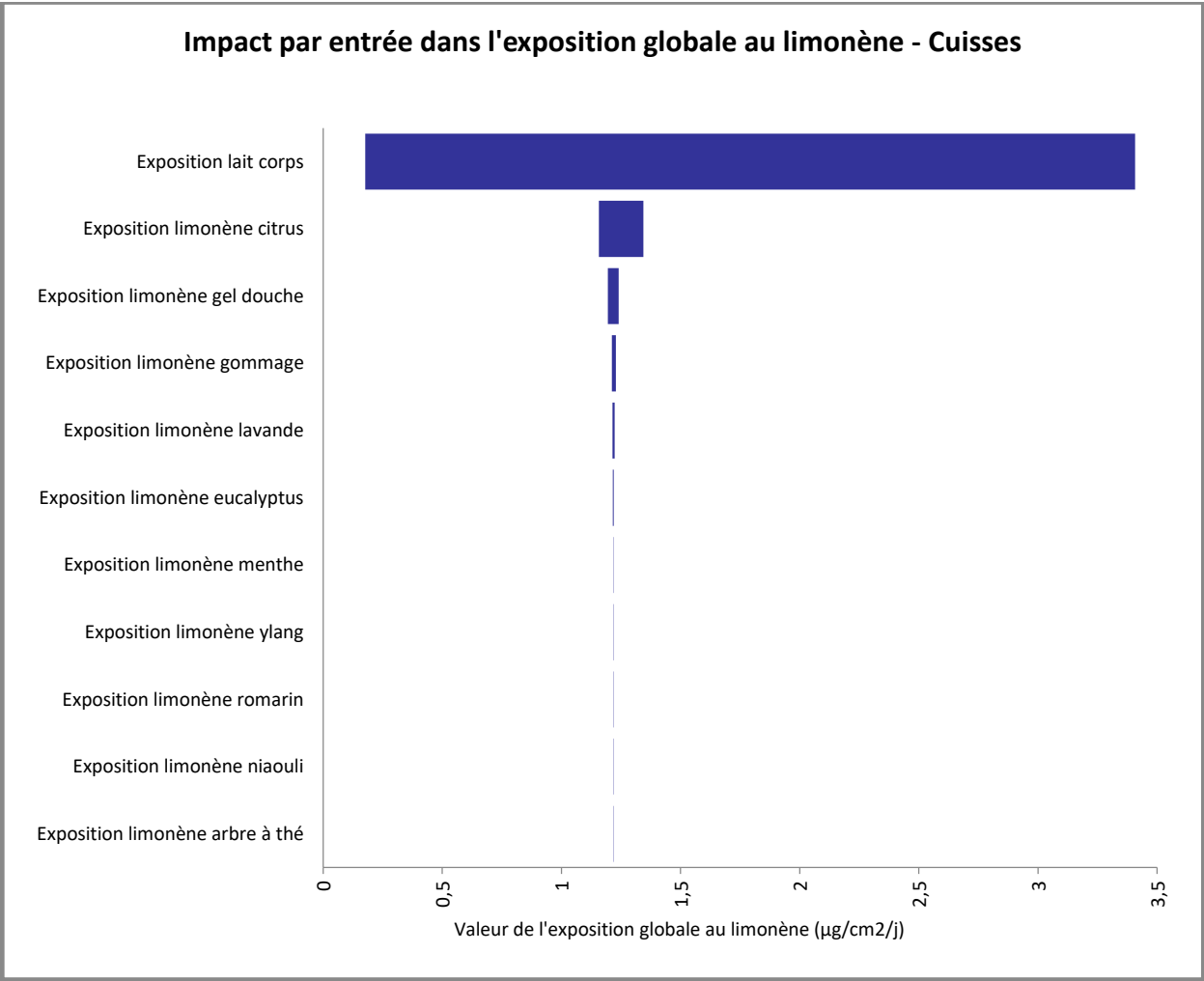


Figure 11 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des cuisses (en µg/cm²/j).

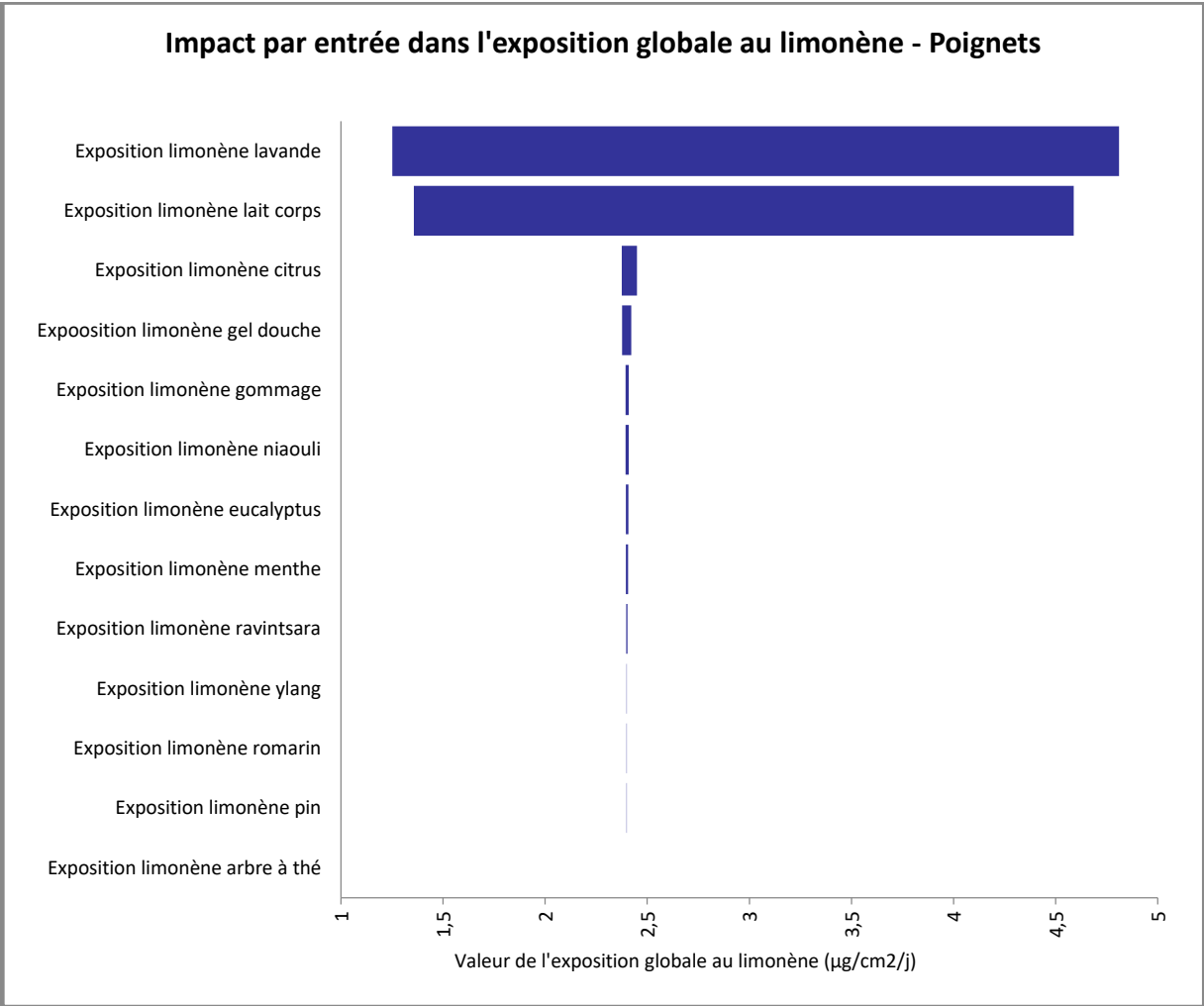


Figure 12 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des poignets (en µg/cm²/j).

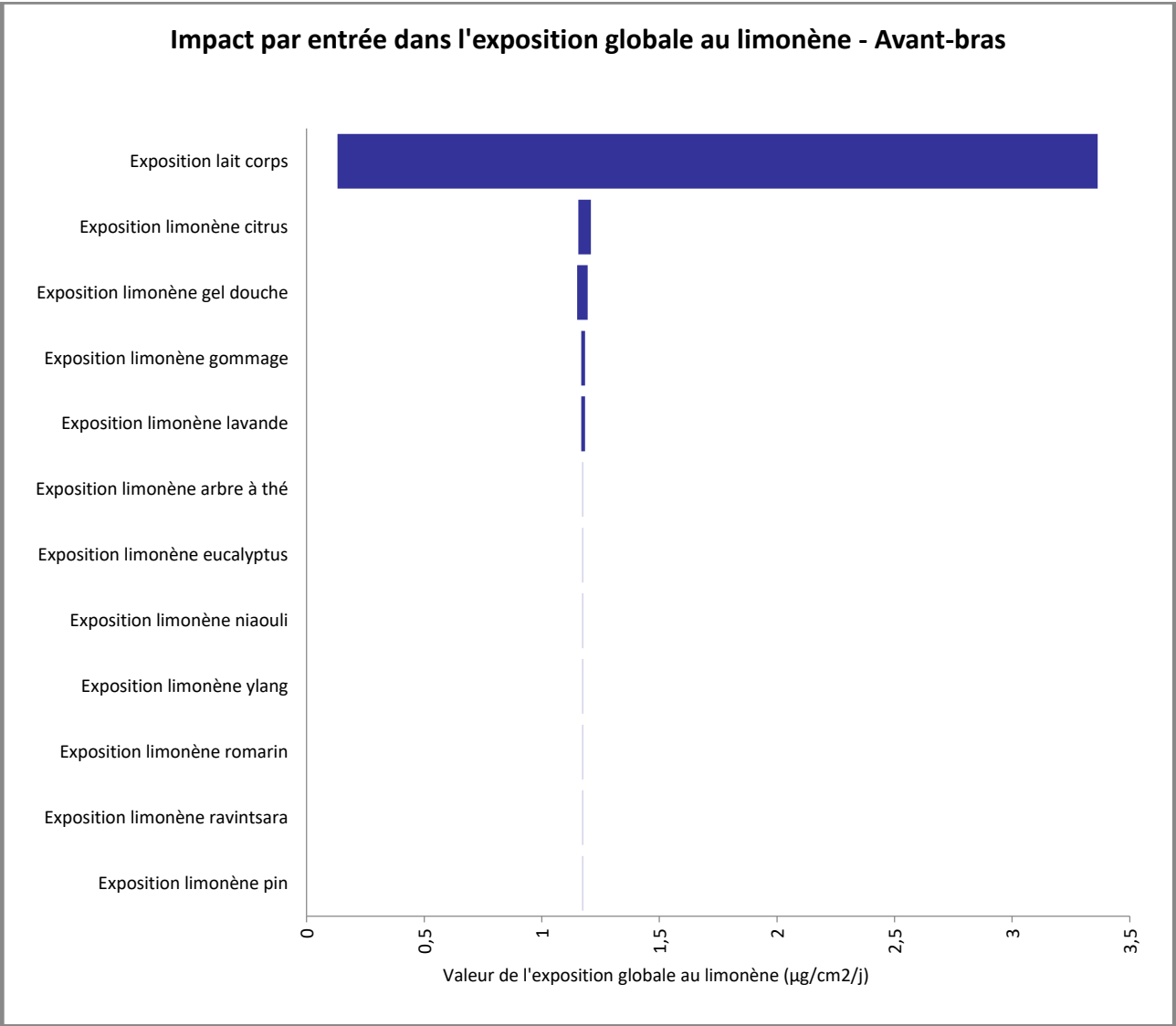


Figure 13 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des avant-bras (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

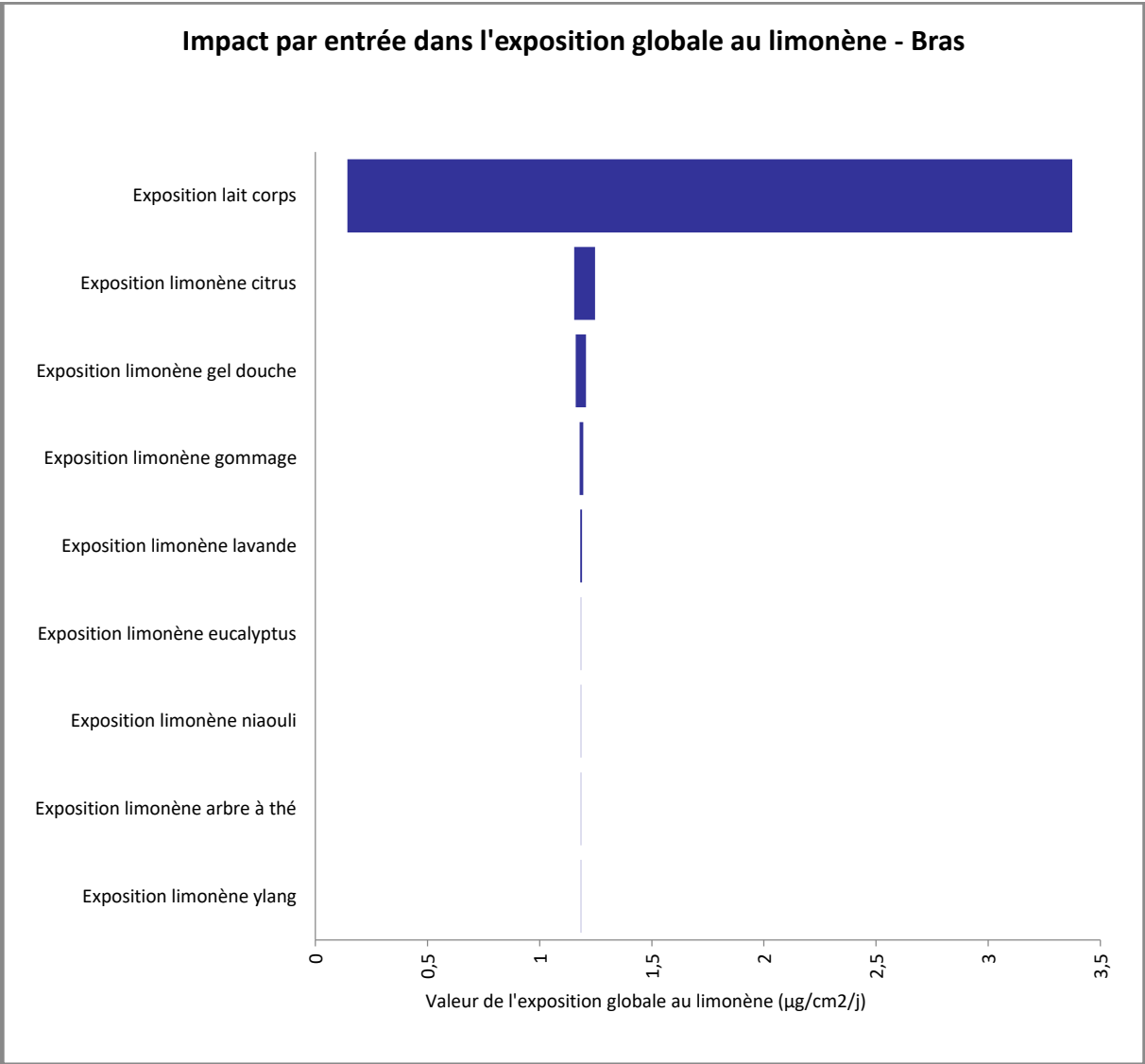


Figure 14 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des bras (en µg/cm²/j).

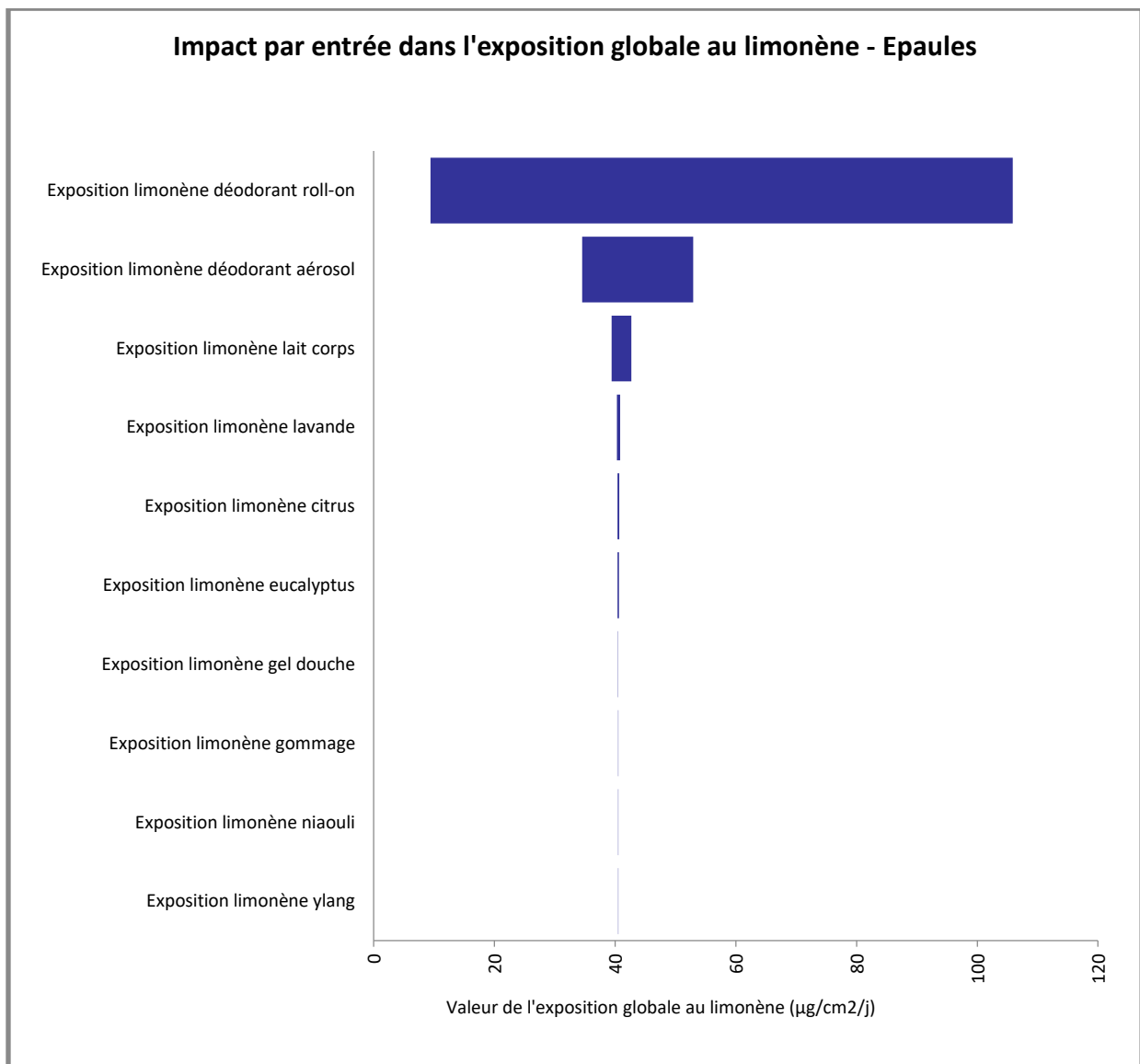


Figure 15 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau des épaules (en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{j}$).

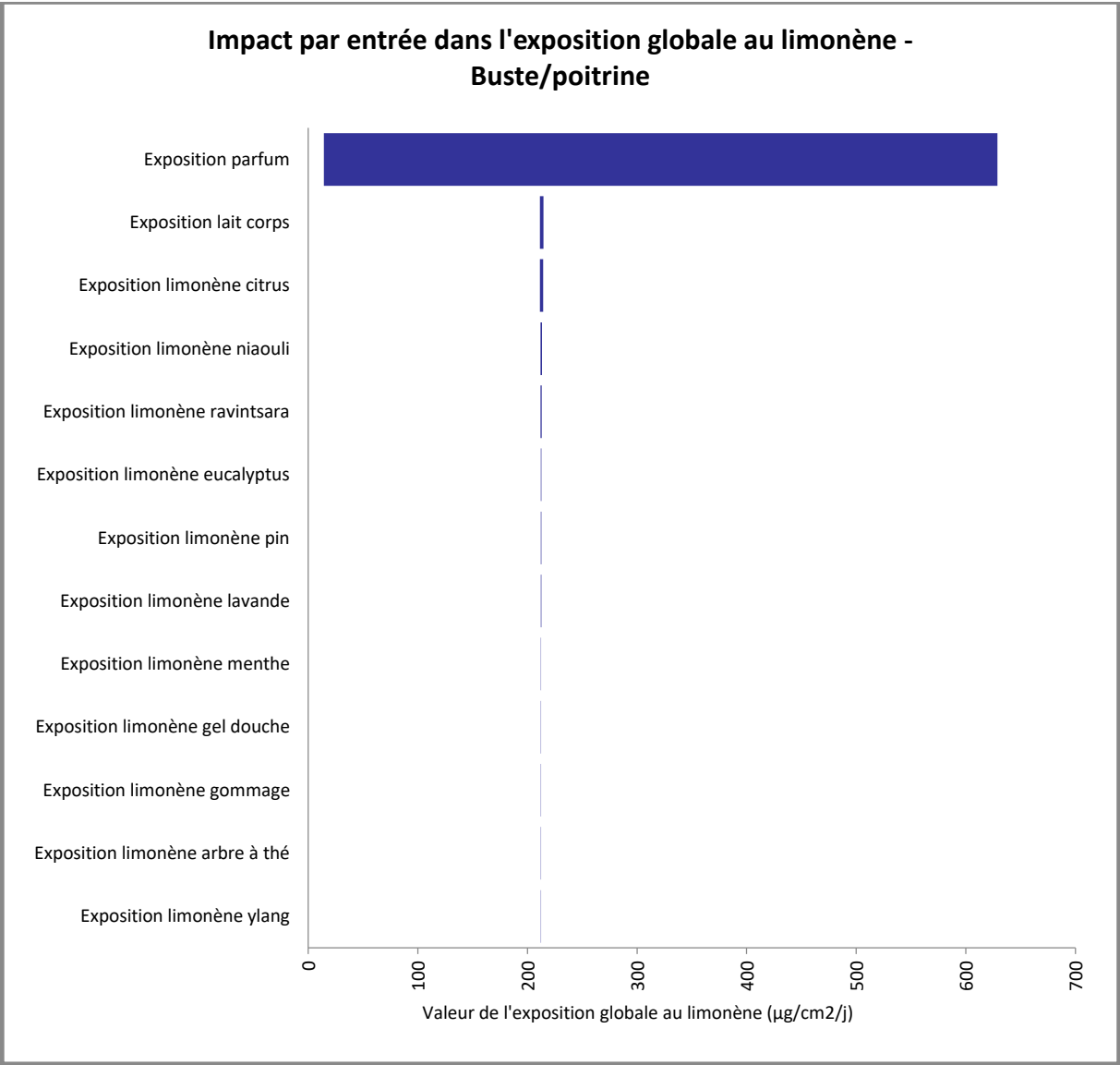


Figure 16 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau du buste ou de la poitrine (en µg/cm²/j).

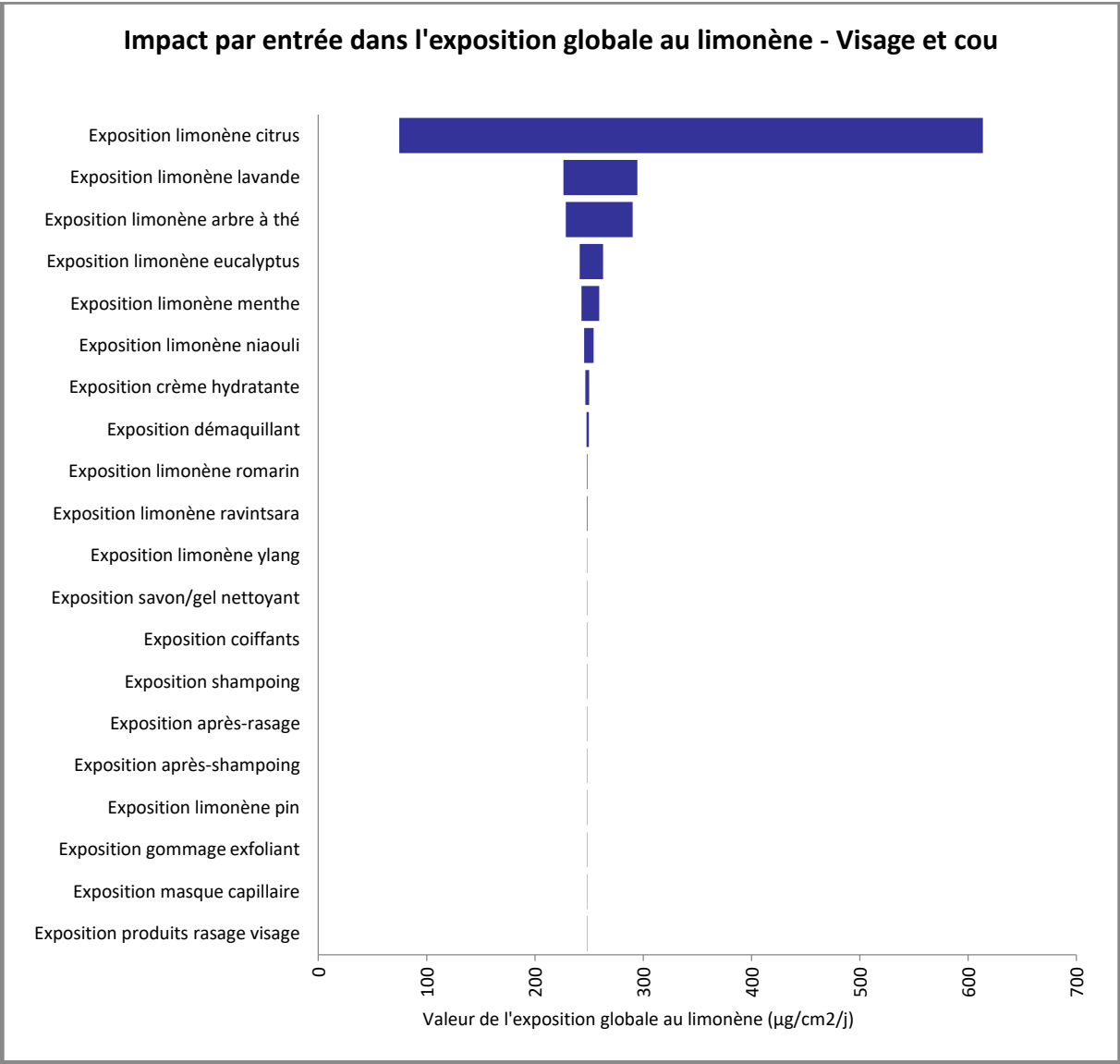


Figure 17 : impact par produits dans l'exposition globale au limonène au niveau du visage et du cou (en µg/cm²/j).

Exposition de la population générale française aux allergènes de contact.

Résumé

L'allergie cutanée est un problème majeur de santé publique pouvant fortement impacter la vie de l'individu atteint. Une cause largement reconnue d'allergie de contact sont les substances parfumantes intégrées dans les produits cosmétiques. La réglementation cosmétique en vigueur oblige le fabricant à évaluer les risques de ces substances. Bien que certaines de ces substances soient également présentes dans les huiles essentielles, il n'existe pas à l'heure actuelle une telle réglementation pour les huiles essentielles.

L'objectif de cette thèse a été de caractériser l'exposition à certaines substances parfumantes d'intérêt provenant de la consommation d'huiles essentielles et de produits cosmétiques.

Nous avons d'abord étudié la consommation d'huiles essentielles au sein d'un panel représentatif de la population française. Nous avons ensuite défini les substances parfumantes sensibilisantes retrouvées dans ces huiles. L'exposition cutanée aux produits cosmétiques a également été étudiée. Enfin, ces données ont été croisées pour comparer l'exposition provenant de la consommation de ces deux produits au limonène en utilisant des méthodes statistiques probabilistes (Méthodes de Monte-Carlo).

Cela a permis de démontrer que les huiles essentielles pouvaient être un fort contributeur dans l'exposition globale au limonène, pour certaines zones corporelles comme le visage. Il a donc été mis en évidence l'intérêt de la prise en compte des huiles essentielles, et non pas seulement des produits cosmétiques dans l'exposition globale à certains allergènes de contact, pour mieux protéger la population.

Mots clés : Sensibilisation – Exposition – Substances parfumantes allergisantes - Produits cosmétiques – Huiles essentielles

Exposure of the French global population to skin sensitizers.

Abstract

Skin sensitization is a public health issue in France and in the rest of Europe that can impact the life of the affected individual. A well-known cause of skin sensitization are the fragrance allergens present in cosmetics. The European cosmetic regulation in force to date requires the manufacturer to assess the risks of these substances prior to their placing on the market. Although some of these substances are also present in essential oils, there is currently no such regulation for these products.

The aim of this work was to characterize the exposure to particular fragrance substances of interest due to the consumption of essential oils and cosmetics.

At first, we studied the consumption of essential oils in a representative panel of the French population. Then, we defined the fragrance allergens found in these oils. We also defined dermal exposure to cosmetics. Finally, these data were crossed using probabilistic statistical methods (Monte-Carlo methods) to compare exposure to a particular allergen present in these two products: the limonene.

This work permitted to demonstrate that essential oils can be a strong contributor in the global exposure to limonene, for particular body areas, e.g. face. This work therefore highlights the importance of taking into account essential oils, and not only cosmetics in the global exposure to particular contact allergens, in order to better protect the population.

Keywords – Sensitization – Exposure – Fragrance allergens – Cosmetic products – Essential oils