

**Direction de l'évaluation de la publicité, des produits cosmétiques et biocides
Unité d'évaluation toxicologique et microbiologique**

Recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques

Adopté par la Commission de cosmétologie le 14 octobre 2010

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	3
1 BASE DOCUMENTAIRE.....	3
1.1 DISPOSITIONS RÉGLEMENTAIRES RELATIVES AUX PRODUITS COSMÉTIQUES	3
1.2 DISPOSITIONS RÉGLEMENTAIRES SUR LES SUBSTANCES CHIMIQUES (REACH).....	8
1.3 RÉGLEMENTATION INTERNATIONALE	8
1.4 RECOMMANDATIONS DU CONSEIL DE L'EUROPE	8
1.5 RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES.....	9
2 APPROCHES DE L'ÉVALUATION DU RISQUE LIÉ À L'UTILISATION DES HUILES ESSENTIELLES.....	9
2.1 CARACTÉRISATION DU DANGER	10
2.1.1 <i>Approche fondée sur l'équivalence en substances à une huile essentielle prise comme référence</i>	10
2.1.1.1 <i>Notion d'huile essentielle de référence.....</i>	10
2.1.1.2 <i>Comparaison des niveaux d'exposition à une huile essentielle de référence utilisée dans le domaine alimentaire.....</i>	10
2.1.2 <i>Approche fondée sur la comparaison des groupes de molécules congénères.....</i>	11
2.1.2.1 <i>Notion de groupes de molécules congénères.....</i>	11
2.1.2.2 <i>Similarités entre membres d'un groupe de molécules congénères.....</i>	13
2.1.2.3 <i>Classification des constituants par groupes de molécules congénères.....</i>	13
2.1.3 <i>Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique.....</i>	13
2.1.4 <i>Approche fondée sur des données de sécurité disponibles.....</i>	14
2.1.4.1 <i>Etude de la toxicité fondée sur des méthodes in vitro.....</i>	14
2.1.4.2 <i>Etude in vivo de la toxicité.....</i>	15
2.2 DONNÉES D'EXPOSITION	16
2.3 FINALISATION DE L'ÉVALUATION DU RISQUE.....	17
CONCLUSION	17
ABRÉVIATIONS.....	18
BIBLIOGRAPHIE.....	19

Introduction

En raison de l'engouement pour les produits d'origine naturelle, des huiles essentielles (HE) sont couramment incorporées dans les produits cosmétiques. Comme d'autres substances utilisées dans les produits cosmétiques, les HE peuvent être à l'origine d'intolérances locales (irritation, sensibilisation et phototoxicité) voire d'effets systémiques indésirables.

Suite à des recommandations générales sur les ingrédients [1], des recommandations spécifiques sur les critères de qualité des HE ont été publiées en mai 2008 [2]. L'Afssaps a souhaité les compléter par le présent document dont l'objectif est de proposer des recommandations pour évaluer le risque des HE en vue de leurs utilisations dans les produits cosmétiques.

Rappelons que le risque correspond au danger potentiel d'une substance ramené à son niveau d'exposition alors que le danger relève des propriétés intrinsèques d'une substance.

Les données toxicologiques requises étant déjà décrites dans les recommandations du SCCP (*Scientific Committee on Consumer Products*) concernant les ingrédients cosmétiques [3], des approches complémentaires d'évaluation prenant en compte les spécificités des HE sont proposées dans les présentes recommandations. Ces dernières sont destinées aux producteurs, distributeurs, importateurs d'HE utilisées comme ingrédients, aux responsables de la mise sur le marché de produits cosmétiques contenant des HE.

Il est important de noter que les HE sont également utilisées dans les domaines alimentaire et pharmaceutique soit comme excipient soit comme substance active et que l'aromathérapie constitue également une pratique utilisant de tels constituants actifs. Cependant, les présentes recommandations concernent exclusivement l'utilisation des HE en tant que substances dans les produits cosmétiques bien que les incidents imputables à des HE soient principalement dus à des produits appliqués sur la peau pour des indications non cosmétiques ou à des mésusages.

1 Base documentaire

1.1 Dispositions réglementaires relatives aux produits cosmétiques

En Europe, les produits cosmétiques sont réglementés par la directive cosmétique 76/768/CEE dont certaines dispositions concernent spécifiquement l'utilisation des HE dans les produits cosmétiques¹.

- L'**annexe II de la directive 76/768/CEE** correspond à la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition de produits cosmétiques.

Parmi les substances énumérées dans cette annexe figurent :

- les plantes dont l'usage est prohibé, quelle qu'en soit la fonction ;
- les plantes et leurs composés dont l'usage est prohibé pour une fonction donnée (ingrédients de parfums) ;
- certaines substances dont l'ajout est prohibé sauf si elles sont naturellement présentes dans les extraits et les HE et sous réserve de ne pas dépasser certaines concentrations.

Les dispositions de cette annexe ont été transposées par l'arrêté du 6 février 2001 modifié fixant la liste des substances qui ne peuvent entrer dans la composition des produits cosmétiques (cf. tableau 1). Il incombe au responsable de la mise sur le marché de vérifier les exigences réglementaires mises à jour par la directive et transposées par l'arrêté du 6 février 2001 précité.

¹ Il faut noter que la directive sera intégralement remplacée par le règlement (CE) 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

Tableau 1 : Plantes à HE et substances présentes dans des HE inscrites à l'annexe II (mise à jour mai 2010).

NUMÉRO D'ORDRE	NOM DE LA SUBSTANCE	COMMENTAIRE
18	Allyle (isothiocyanate d').	HE de moutarde <i>Brassica juncea</i> (L.) Czerniak. et autres extraits de moutardes ainsi que de nombreuses Brassicaceae susceptibles d'en contenir.
35	<i>Ammi majus</i> L. et ses préparations.	Ammi commun ou grand Ammi, Apiaceae
76	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L. (huile essentielle).	Chénopode vermifuge, Chenopodiaceae
294	<i>Juniperus sabina</i> L. (feuilles, huile essentielle et préparations).	Sabine, Cupressaceae
358	Furanocoumarines (ou furocoumarines) Apiaceae (dont trioxysalène, méthoxy-8 psoralène, méthoxy-5 psoralène) sauf teneurs normales dans les essences naturelles utilisées. Dans les crèmes solaires et les produits bronzants, les furocoumarines doivent être en quantité inférieure à 1 mg/kg.	
360	Safrole sauf teneurs normales dans les huiles naturelles utilisées et à la condition que la concentration ne dépasse pas 100 ppm dans le produit fini ; 50 ppm dans les produits pour soins dentaires et buccaux, à condition que le safrole ne soit pas présent dans les dentifrices spécialement destinés aux enfants.	
423	Racine d'Aunée (<i>Inula helenium</i> L.) (n° CAS 97676-35-2), en cas d'utilisation comme ingrédient de parfum.	Asteraceae
450	Huiles essentielles de <i>Verbena</i> (<i>Lippia citriodora</i> Kunth.) (n° CAS 8024-12-2) et dérivés autres que l'absolue, en cas d'utilisation comme ingrédient de parfum.	Verbenaceae
451	Méthyleugénol (n° CAS 93-15-2), sauf présence normale dans les essences naturelles utilisées et sous réserve que la concentration n'excède pas : - 0,01 % dans les parfums fins ; - 0,004 % dans les eaux de toilette ; - 0,002 % dans les crèmes parfumées ; - 0,001 % dans les produits rincés ; - 0,0002 % dans les autres produits sans rinçage et les produits d'hygiène buccale.	
1133	Costus (huile essentielle de racines) (<i>Saussurea lappa</i> Clarke) (n° CAS 8023-88-9), en cas d'utilisation comme ingrédient de parfum.	Asteraceae
1136	Exsudation de <i>Myroxylon pereirae</i> (Royle) Klotzch (baume du Pérou, brut); no CAS 8007-00-9) en cas d'utilisation comme ingrédient de parfum.	<i>Myroxylon balsamum</i> (L.) Harms, var. <i>pereirae</i> (Royle) Harms = <i>M. pereirae</i> (Royle) Klotzsch, Fabaceae

- L'**annexe III** de la directive 76/768/CEE correspond à la liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions et conditions prévues.

Dans cette annexe figurent 26 substances soumises à une obligation d'étiquetage en raison de leur potentiel allergisant. Parmi ces 26 substances, 2 sont des extraits naturels, 8 sont d'origine exclusivement synthétique et 16 peuvent être d'origine synthétique ou naturelle. Ces dernières, pouvant être présentes dans les HE, sont mentionnées en caractère gras dans le tableau 2.

Tableau 2 : liste des 26 substances inscrites à l'annexe III ayant un potentiel sensibilisant chez l'homme².

NUMÉRO D'ORDRE	SUBSTANCE	NOM INCI	N° CAS	N° EINECS
67	2- benzylidèneheptanal	Amyl cinnamal	122-40-7	204-541-5
68	Alcool benzylique	Benzyl alcohol	100-51-6	202-859-9
69	Alcool cinnamylique	Cinammyl alcohol	104-54-1	203-212-3
70	Citral	Citral	5392-40-5	226-394-6
71	Eugénol	Eugenol	97-53-0	202-589-1
72	7-hydroxycitronellal	Hydroxycitronellal	107-75-5	203-518-7
73	Isoeugénol	Isoeugenol	97-54-1	202-590-7
74	2-pentyl-3-phénylprop-2-ène-1-ol	Amylcinnamyl alcohol	101-85-9	202-982-8
75	Salicylate de benzyle	Benzyl salicylate	118-58-1	204-262-9
76	Cinnamaldéhyde	Cinnamal	104-55-2	203-213-9
77	Coumarine	Coumarin	91-64-5	202-086-7
78	Géranol	Geraniol	106-24-1	203-377-1
79	4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl) cyclohex_3-ènedicarbaldéhyde	Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde	31906-04-4	250-863-4
80	Alcool 4-méthoxybenzylique	Anise alcohol	105-13-5	203-273-6
81	Cinnamate de benzyle	Benzyl cinnamate	103-41-3	203-109-3
82	Farnésol	Farnesol	4602-84-0	225-004-1
83	2-(4-tert-butylbenzyl) propionaldéhyde	Butylphenyl methylpropional	80-54-6	201-289-8
84	Linalol	Linalool	78-70-6	201-134-4
85	Benzoate de benzyle	Benzyl benzoate	120-51-4	204-402-9
86	Citronello	Citronellol	106-22-9	203-375-0
87	α-hexylcinnamaldéhyde	Hexyl cinnamal	101-86-0	202-983-3
88	(R)-p-mentha-1,8-diène	Limonene	5989-27-5	227-813-5
89	Oct-2-ynoate de méthyle	Methyl 2-octynoate	111-12-6	203-836-6
90	3-méthyl-4-(2, 6, 6-triméthyl-2-cyclohexène-1-yl)-3-butène-2-one	Alpha isomethyl ionone	127-51-5	204-846-3
91	<i>Evernia prunastri</i> (L.) Ach. extraits	<i>Evernia prunastri</i> extracts	90028-68-5	289-861-3
92	<i>Evernia furfuracea</i> (L.) Mann. extraits	<i>Evernia furfuracea</i> extracts	90028-67-4	289-860-8

² Arrêté du 17 novembre 2004 modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste.

L'indication de la présence de ces substances sur l'étiquetage a été rendue obligatoire à partir du 11 mars 2005 par la directive 2003/15/CEE³. Cette mesure de santé publique ne vise pas à interdire ces substances mais à informer le consommateur de leur présence dans le produit. Cette mesure aide, d'une part, les consommateurs en permettant à ceux qui se savent allergiques à certaines de ces substances d'en identifier la présence dans le produit et éviter ainsi son utilisation, et d'autre part, les praticiens en facilitant le diagnostic des allergies de contact.

Les dispositions de l'annexe III de la directive 76/768/CEE figurent dans l'arrêté du 6 février 2001 modifié fixant la liste des substances que les produits cosmétiques ne peuvent contenir en dehors des restrictions et conditions prévues. Il découle des dispositions combinées de cette annexe ainsi que de l'article 6 paragraphe 1 point g) de la directive 76/768/CEE (transposées à l'article R.5131-4 8° du code de la santé publique) que la présence de l'une ou de plusieurs de ces 26 substances dans les produits cosmétiques doit être mentionnée sur leur emballage, lorsque leur concentration dépasse le seuil de 10 ppm (0,001%) dans les produits non rincés et de 100 ppm (0,01%) dans les produits rincés.

Les dispositions de la directive 2003/15/CE modifiant l'annexe III de la directive 76/768/CEE et celles de la directive 2008/42/CE ont été respectivement transposées par les arrêtés du 17 novembre 2004 et du 7 août 2008⁴ (cf. tableau 3).

Il faut noter que, selon l'article 4 ter de la directive 76/768/CEE, l'utilisation, dans les produits cosmétiques, de substances classées comme cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction, de catégories 1, 2 et 3, à l'annexe I de la directive 67/548/CEE est interdite. Néanmoins, une substance classée dans la catégorie 3 peut être utilisée dans des produits cosmétiques si elle a été évaluée par le SCCP et que celui-ci l'a jugée propre à l'utilisation dans les produits cosmétiques.

En application du règlement (CE) n°1272/2008 du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, les catégories de CMR 1, 2 et 3 sont dénommées 1A, 1B et 2 au 1^{er} décembre 2010. A la même date, l'article 4 ter de la directive cosmétique est abrogé et remplacé par l'article 15 du règlement cosmétique 1223/2009/CE du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.

³ la directive 2003/15/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 février 2003 modifiant la directive 76/768/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux produits cosmétiques.

⁴ modifiant l'arrêté du 6 février 2001 fixant la liste des substances qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste

Tableau 3 : substances pouvant être retrouvées dans les HE et qui ne peuvent être utilisées dans les produits cosmétiques en dehors des restrictions et conditions fixées par cette liste (extrait de l'arrêté du 7 août 2008 modifiant l'arrêté du 6 février 2001).

NUMÉRO D'ORDRE	SUBSTANCES	RESTRICTIONS		
		Champs d'application et/ou usage	Concentration maximale autorisée dans le produit cosmétique fini	Autres limitations et exigences
45	Alcool benzylique (Benzyl alcohol) (N° CAS 100-51-6).	a) Solvant b) Compositions parfumantes et aromatiques, leurs matières premières		b) La présence de la substance doit être indiquée sur la liste des ingrédients visés à l'article 6, paragraphe 1, point g, lorsque sa concentration est supérieure : - à 0,001% dans les produits non rincés ; - à 0,01% dans les produits rincés.
73	Isoeugénol (N° CAS 97-54-1).	a) Produits à usage oral b) Autres produits	b) 0,02 %	a) b) La présence de la substance doit être indiquée sur la liste des ingrédients visés à l'article 6, paragraphe 1, point g, lorsque sa concentration est supérieure : - à 0,001% dans les produits non rincés ; - à 0,01% dans les produits rincés.
88	d-Limonène (N° CAS 5989-27-5).			La présence de la substance doit être indiquée sur la liste des ingrédients visés à l'article 6, paragraphe 1, point g, lorsque sa concentration est supérieure : - à 0,001% dans les produits non rincés ; - à 0,01% dans les produits rincés Indice de peroxyde inférieur à 20 mmoles/L.
154	<i>Myroxylon balsamum</i> (L.) Harms, var. <i>pereirae</i> (Royle) Harms = <i>M. pereirae</i> (Royle) Klotzsch = <i>M. peruiferum</i> L. extraits et produits de distillation (N° CAS 8007-00-9) Baume du Pérou, absolue et anhydrol.		0,4 %	
156	<i>Cuminum cyminum</i> L. fruit, huile essentielle et extrait (N° CAS 84775-51-9).	a) Produits non rincés b) Produits rincés	a) 0,4 % d'huile de cumin	
166	Trans-2-héxénal (N° CAS 6728-26-3).	a) Produits à usage oral b) Autres produits	b) 0,002 %	
169	Péridalaldéhyde (N° CAS 2111-75-3) p-Mentha-1,8-diène-7-al.	a) Produits à usage oral b) Autres produits	b) 0,1 %	
180	<i>Liquidambar orientalis</i> Miller baume, huile essentielle et extrait (N° CAS 94891-27-7) (styrax).		0,6 %	
181	<i>Liquidambar styraciflua</i> L. baume, huile essentielle et extrait (N° CAS 8046-19-3) (styrax).		0,6%	
183	<i>Commiphora erythraea</i> Engler var. <i>glabrescens</i> Engler gomme résine, extrait et huile essentielle (N° CAS 93686-00-1).		0,6 %	
184	<i>Opopanax chironium</i> (L.) W.D.J. Koch résine (N° CAS 93384-32-8).		0,6 %	
103 à 133	HE de la famille des Pinaceae et certains de leurs composants.			Indices de peroxyde inférieurs à 10 mmoles/L

1.2 Dispositions réglementaires sur les substances chimiques (REACH)

Le règlement (CE) n°1907/2006 du Parlement européen et du Conseil du 18 décembre 2006 concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) s'applique aux HE.

Il est à noter que les HE répondent pour la plupart aux définitions de substances multi-constituants ou UVCB⁵ (substances de composition variable ou inconnue, issues de procédés complexes ou de matériels biologiques) comme cela est précisé dans l'un des guides d'application REACH⁶.

Elles peuvent être concernées par l'exemption d'obligation d'enregistrement prévues en annexe V de REACH au point 8. Mais lorsqu'elles répondent aux critères de classification comme substances dangereuses tel que précisé dans ce point 8, elles doivent être enregistrées auprès de l'Agence européenne des produits chimiques conformément au règlement (CE) n°1272/2008 du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.

Ce dernier règlement modifie et abroge les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifie le règlement (CE) n°1907/2006.

Le calendrier prévu pour l'enregistrement des substances auprès de l'Agence européenne des produits chimiques tient compte des volumes de production ou d'importation des substances en commençant par les plus forts tonnages. A terme, tout fabricant ou importateur d'une substance en quantités de plus d'une tonne devra soumettre une demande d'enregistrement à l'Agence européenne des produits chimiques.

Les dossiers d'enregistrement REACH doivent notamment contenir des informations sur la caractérisation des dangers pour la santé humaine et pour l'environnement, sur la base de l'identification des substances et de leur profil toxicologique.

Une liste de substances présentant un danger particulier et soumises à autorisation (exemple : substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction de catégories 1A et 1B selon le règlement CLP (*classification, labelling, packaging*), substances persistantes, bioaccumulables et toxiques pour l'environnement) figurera dans l'annexe XIV du règlement 1907/2006.

1.3 Réglementation internationale

De manière générale, le responsable de la mise sur le marché doit s'assurer des dispositions légales ou réglementaires propres à chaque pays dans lequel il souhaite commercialiser ses produits cosmétiques.

A titre d'exemple, la réglementation cosmétique japonaise fixe des conditions d'utilisation pour certaines HE ou leurs constituants : patchouli, oranges douce et amère, myrrhe, bisabolol, camphre, menthol, salicylate de méthyle...

1.4 Recommandations du Conseil de l'Europe

Le Conseil de l'Europe a publié trois volumes de recommandations relatives à l'utilisation de plantes et préparations à base de plantes utilisées en tant qu'ingrédients dans les produits cosmétiques [4; 5; 6].

Bien que les matières premières d'origine naturelle (telles que les plantes et les préparations à base de plantes) soient traditionnellement utilisées dans les produits cosmétiques, le Comité d'Experts des Produits Cosmétiques du Comité de Santé Publique du Conseil de l'Europe attire l'attention sur le fait que des substances « naturelles » peuvent présenter un danger. Il est donc nécessaire de prendre en considération les risques que ces substances peuvent faire courir à la santé des consommateurs.

⁵ Les substances UVCB sont définies comme "*substances of unknown or variable composition complex reaction products or biological materials*".

⁶ http://www.ineris.fr/reach-admin/file_upload/File/pdf/Guides/RIP_3_10fr.pdf

1.5 Recommandations professionnelles

Il existe un certain nombre de recommandations professionnelles notamment celles de l'IFRA (*International Fragrance Association*) concernant les substances naturelles utilisées dans les compositions parfumantes destinées à être incorporées dans les produits cosmétiques. Certains constituants des HE font l'objet de restrictions qualitatives et quantitatives exprimées en pourcentage dans le produit cosmétique fini.

L'IFRA édite un code des bons usages⁷ qui présente toutes ces interdictions, restrictions ou spécifications et propose des méthodes pour l'évaluation toxicologique des substances.

Les recommandations de l'IFRA sont basées sur les données de sécurité disponibles collectées au niveau mondial et notamment dans le domaine de l'allergie cutanée.

Concernant le potentiel sensibilisant, depuis le 40^{ème} amendement, l'approche dite QRA (*Quantitative Risk Assessment*) peut être utilisée pour déterminer des doses maximum d'incorporation des HE ou de molécules qu'elles peuvent contenir dans tous types de produits à partir d'un NESIL (*No Expected Sensitisation Induction Level*) validé par les experts du REXPAN (*Research Institute for Fragrance Materials Expert Panel*) et selon une classification de l'exposition regroupée en 11 catégories. Néanmoins, l'approche QRA n'est pas adoptée par le SCCP (2008) [7].

2 Approches de l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles

L'évaluation du risque lié à l'utilisation d'une HE en tant qu'ingrédient cosmétique doit respecter la démarche d'évaluation des ingrédients cosmétiques recommandée par le SCCP [3] et par l'Afssaps dans ses recommandations générales sur les ingrédients [1].

Cependant, la spécificité des HE généralement constituées de mélanges complexes de substances peut nécessiter de faire appel à des méthodologies adaptées. Le présent document présente des approches possibles d'évaluation des HE, mais il revient au responsable de la mise sur le marché de mettre en œuvre les moyens nécessaires pour assurer l'absence de risque pour le consommateur.

Dans tous les cas, l'évaluation des HE doit comprendre :

- une phase analytique au cours de laquelle la composition qualitative et quantitative de l'HE devra être déterminée de manière la plus exhaustive possible, et ce par la mise en œuvre de méthodes analytiques adéquates utilisant des moyens adaptés [2] ;
- une recherche documentaire exhaustive, portant sur cette HE et/ou sur ses différents composés chimiques déterminés au cours de la phase analytique ;
- une caractérisation du danger de ces composés chimiques de manière individuelle et quand ceci est possible de celui du mélange de l'HE considérée ;
- une évaluation de l'exposition dans les conditions d'utilisation ;
- une évaluation du risque.

Lorsque ces données s'avèrent insuffisantes, il est possible de faire appel à des moyens impliquant une approche *in silico* de recherches de structure-activité complétée par des études toxicologiques. Dans tous les cas, l'absence d'études doit être justifiée.

Aussi, de manière générale, la caractérisation du danger d'une HE pourrait se rattacher à l'une des quatre approches suivantes fondée sur :

- l'équivalence en substances à une HE prise comme référence ;
- la comparaison de groupes de molécules congénères ;
- le seuil de préoccupation toxicologique ;
- les données de sécurité disponibles.

⁷ accessible à <http://www.ifraorg.org>

2.1 Caractérisation du danger

2.1.1 Approche fondée sur l'équivalence en substances à une huile essentielle prise comme référence

L'approche fondée sur une équivalence de la composition et de l'exposition en comparaison à une HE prise comme référence est la même que celle utilisée dans le cadre de l'évaluation du risque d'utilisation des nouveaux aliments et ingrédients alimentaires⁸. Elle repose sur la comparaison d'une HE nouvelle à une autre dont le danger est déjà caractérisé [8 ; 9 ; 10].

Cette approche repose sur la comparaison entre l'HE à caractériser et l'HE prise comme référence. En effet, l'analyse des données disponibles sur une HE donnée ou sur une HE qui lui est jugée «substantiellement équivalente», ainsi que la comparaison des niveaux d'exposition résultant de l'usage cosmétique attendu et de l'utilisation de l'HE prise comme référence, permettent d'en évaluer le risque d'utilisation.

2.1.1.1 Notion d'huile essentielle de référence

Pour qu'une HE soit considérée comme « référence », elle doit être connue (exemple : domaine alimentaire), avoir des profils analytique et toxicologique disponibles et validés.

L'étape d'identification de ses constituants est primordiale⁹ car elle permet de comparer l'HE considérée aux HE connues et dont les éléments constitutifs du danger sont caractérisés soit en matière de mélange, soit en matière de substances prises individuellement. En général, la méthodologie de caractérisation d'une HE est similaire à celle recommandée pour les produits d'origine végétale [11; 12; 13].

Il est possible de cette manière de déterminer si l'HE faisant l'objet d'une évaluation en vue de son utilisation en tant qu'ingrédient cosmétique présente à la fois une identification botanique précise, des spécifications chimiques et un mode d'obtention proches ou comparables à une HE prise comme référence pour laquelle des données de sécurité sont disponibles.

De manière synthétique, trois cas peuvent se présenter :

- soit l'HE à évaluer est considérée comme étant « substantiellement équivalente », en particulier sur la base de sa composition, à une HE de référence. Dans ce cas, l'évaluation se fonde sur la comparaison des niveaux d'exposition résultant de l'usage cosmétique attendu et de l'usage de l'HE de référence ;
- soit l'HE à évaluer ne diffère d'une HE prise comme référence que par des éléments limités et bien définis, par exemple la présence de nouveaux constituants avec une concentration proportionnellement acceptable et l'HE considérée est dite « suffisamment similaire ». Dans ce cas, l'évaluation se fonde sur la comparaison des niveaux d'exposition résultant de l'usage cosmétique attendu et la caractérisation du danger des nouveaux constituants ;
- soit il n'existe pas d'HE de référence pour l'HE à évaluer. Dans ce cas son évaluation doit, quoi qu'il en soit, satisfaire aux exigences réglementaires en matière d'évaluation du risque en vue de son utilisation dans les produits cosmétiques.

2.1.1.2 Comparaison des niveaux d'exposition à une huile essentielle de référence utilisée dans le domaine alimentaire

Comme dans le cas de tout ingrédient cosmétique, l'évaluation de l'exposition résultant de l'usage cosmétique d'une HE doit être réalisée selon les lignes directrices du SCCP [3] et les recommandations de l'Afssaps [1].

Les données de consommation alimentaire nécessaires à l'évaluation de l'exposition résultant d'un usage traditionnel peuvent être obtenues par exemple auprès de la FEMA (*Flavor and Extract Manufacturers Association*), du JECFA (*Joint Expert Committee on Food Additives*), de l'Autorité

⁸ « Regulation EC/258/97 concerning novel foods and novel food ingredients »

⁹ Normes AFNOR, monographies des Pharmacopées, monographies du Conseil de l'Europe.

européenne de sécurité des aliments (*European Food Safety Authority* ou EFSA) ou de l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).

Plusieurs cas de figure peuvent être envisagés :

- Lorsque l'exposition résultant de l'utilisation de l'HE considérée (ou d'une HE prise comme référence) est significativement supérieure à l'exposition résultant de l'usage cosmétique de cette HE, la probabilité d'effets indésirables liés à l'usage cosmétique pourrait être considérée comme acceptable sous réserve de l'évaluation de la tolérance locale et de la sensibilisation. Cette démarche est utilisée en toxicologie alimentaire pour l'évaluation du risque des produits d'origine végétale, dont les arômes naturels alimentaires et les HE [11].
Lorsque l'usage est alimentaire, l'extrapolation à un usage cosmétique est donc cohérente. En effet, même si la biodisponibilité d'une HE par voie dermique était totale (100% d'absorption), l'utilisation de données de sécurité résultant de son administration par voie orale serait au plus équivalente. Toutefois une attention particulière sera apportée à l'évaluation de la tolérance locale par voie cutanée.
- Dans le cas d'une HE définie comme substantiellement équivalente à une HE prise comme référence, mais dont l'exposition résultant de l'usage cosmétique attendu dépasserait de manière significative l'exposition résultant de l'usage de l'HE prise comme référence, il est nécessaire d'évaluer le risque de cette HE sur la base de données toxicologiques ou en utilisant par exemple l'approche décrite ci-dessous relative aux groupes de molécules congénères la constituant.
- Dans le cas d'une HE définie comme suffisamment similaire à une HE ou à un groupe de constituants connus et dans le cas d'une HE suffisamment caractérisée mais n'ayant pas de « référence », il faudrait utiliser une approche similaire mais en ciblant l'évaluation sur les différences qualitatives et quantitatives.
- Dans le cas d'une HE définie comme très différente d'une HE prise comme référence, l'HE considérée devrait être soumise à une évaluation du risque classique sur la base de données toxicologiques ou en utilisant par exemple l'approche décrite ci-dessous relatives aux groupes de molécules congénères la constituant.

2.1.2 Approche fondée sur la comparaison des groupes de molécules congénères

Afin de mieux définir le principe de l'analyse par groupes de molécules congénères, il est indispensable de se référer à l'origine des HE, leur définition, leur mode d'obtention tels qu'ils sont précisés dans le document *Recommandations relatives aux critères de qualité des HE* [2].

2.1.2.1 Notion de groupes de molécules congénères

Le terme « congénère » est emprunté du latin « *congener* » à savoir « de même nature ». En chimie, « congénère » fait référence à l'une des nombreuses variantes ou configurations d'une même structure chimique et des fonctions qu'elle comporte. En conséquence il est important de prendre en considération la nature des fonctions présentes mais également le squelette moléculaire qui porte ces fonctions.

Il est en effet primordial de rappeler que les constituants chimiques des HE ne sont pas d'une grande variabilité structurale, en raison non seulement du nombre limité de voies de biosynthèse dans les espèces végétales mais aussi des modes d'obtention utilisés [14]. En effet, dans les plantes supérieures, il n'existe que 5 à 6 voies majeures de biosynthèse qui concourent simultanément et à différents niveaux au développement de ces espèces végétales. Le nombre limité de voies biosynthétiques réduit donc la possibilité de variations structurales des constituants chimiques.

De plus, les HE, du fait de leur mode d'obtention, ne retiennent qu'une part de ces constituants, correspondant essentiellement à la fraction des substances chimiques de faible masse moléculaire, plus ou moins volatiles. Par voie de conséquence, on ne retrouve dans les HE qu'un nombre restreint de grandes classes chimiques différentes, dénommées « groupes de molécules congénères », certains pouvant regrouper plusieurs dizaines de molécules définies chimiquement.

Parmi les 5000 molécules trouvées dans les HE, environ 2500 font l'objet d'une identification structurale et un millier d'entre elles sont présentes de façon significative dans les HE d'intérêt industriel.

En vue de réaliser des groupes congénères, il importe de distinguer 2 types de similarités : celles portant sur les fonctions classiques de la chimie organique et celles relatives aux configurations structurales du squelette moléculaire proprement dit.

En conséquence, il convient d'opérer en deux temps bien distincts :

- d'une part, classer les fonctions présentes car ce sont elles qui sont généralement à la base des activités biologiques des molécules ;
- d'autre part, déterminer la classe structurale des squelettes moléculaires qui joue un rôle fondamental d'augmentation de ces activités et en particulier des toxicités potentielles.

Sur le plan chimique, on trouve dans ces HE des terpènes plus volatils, de masse moléculaire peu élevée, tels les mono- et sesqui-terpènes. Ils contiennent le plus souvent un ou plusieurs atomes d'oxygène, associés à diverses fonctions.

D'autres constituants comme des composés aromatiques et aliphatiques sont également présents [15].

Quand la molécule contient un ou plusieurs centres d'asymétrie, elle est optiquement active ; la proportion des deux énantiomères varie selon l'espèce végétale mais l'un peut être largement majoritaire. Bien entendu, les composés issus de la dégradation de ces terpènes peuvent être également présents ainsi que ceux résultant de la dégradation d'acides gras.

A titre d'exemples :

♦ **Monoterpènes :**

- carbures : acycliques (myrcène, ocimènes), monocycliques (terpinènes), aromatiques (*p*-cymène) ou bicycliques (pinènes, camphène, sabinène...);
- alcools : acycliques (géraniol, linalol, citronellol), monocycliques (menthol, terpin-1-èn-4-ol), bicycliques (bornéol, fenchol) ;
- aldéhydes : le plus souvent acycliques (géraniol, néral, citronellal) ;
- cétones : acycliques (tagétone), monocycliques (menthone, isomenthone, carvone, pulégone), bicycliques (camphre, fenchone, pinocamphones) ;
- esters : acycliques (acétate ou propionate de linalyle, acétate de citronellyle), monocycliques (acétates de menthyle et de terpinyle), bicycliques (acétate d'isobornyle) mais aussi de nature variable selon l'acide concerné (acétate, propionate, butyrate, isobutyrate, benzoate...);
- éthers : 1,8-cinéole (ou eucalyptol) ;
- phénols : thymol, carvacrol ;
- peroxydes : très rarement présents.

♦ **Sesquiterpènes :**

Les variations structurales sont de même nature que précédemment, les alcools et les cétones étant les plus fréquents. Voici quelques exemples : carbures mono- ou polycycliques (caryophyllène, bisabolène, longifolène), alcools (farnésol, santalol, patchoulol), cétones (nootkatone, vétivone), aldéhydes (sinensals), esters (acétate de farnésyle).

♦ **Composés aromatiques :**

Les dérivés du phénylpropane C₆-C₃ sont moins fréquents. Ce sont souvent des allyl- et propénylphénols, parfois des aldéhydes et des dérivés méthoxylés. Certaines lactones dérivées des acides cinnamiques (coumarines) peuvent aussi exister dans certaines HE.

♦ **Produits aliphatiques non terpéniques :**

Par exemple : cis-3-hexénool, 1-octène-3-ol, 2-undécanone, tridécénoal, alcanes, alcènes, etc.

Il est à noter que le soufre est parfois présent dans la molécule sous forme de sulfures et mercaptans mais aussi l'azote avec des dérivés à noyau indole, des amines bifonctionnelles...ainsi que certains acides à l'état libre comme les acides laurique, myristique, benzoïque...

2.1.2.2 Similarités entre membres d'un groupe de molécules congénères

L'existence d'un nombre limité de groupes de molécules congénères dans une HE est un élément clé en ce qui concerne l'organisation des constituants, leurs interactions possibles et par conséquent les critères d'évaluation du danger de l'HE elle-même. Encore faut-il définir clairement les critères de similarité entre constituants d'un même groupe. Généralement, les membres d'un même groupe congénère ont un profil structurel comparable, procèdent des mêmes voies de biosynthèses et peuvent présenter un métabolisme et un potentiel toxicologique similaires.

Néanmoins, cette règle n'est pas toujours applicable, par exemple, si les α et β pinènes peuvent être inclus dans un même groupe congénère, il n'en est pas de même pour les α et β thuyones qui ont des profils toxicologiques différents.

Cette comparaison de données pour des ingrédients appartenant au même groupe de molécules congénères a ainsi été utilisée par le JECFA, 2001 pour les molécules dérivées du 3-phényl-1-propanol [16] et le JECFA, 2004 pour les terpènes [17].

2.1.2.3 Classification des constituants par groupes de molécules congénères

Les données toxicologiques disponibles pour un ou plusieurs représentants de chaque groupe de molécules congénères peuvent être utilisées pour la caractérisation du danger du groupe de molécules considéré, par exemple en attribuant de façon conservatrice à chacun des membres du groupe de molécules congénères la plus basse NOAEL (*no observed adverse effect level*) (retenue pour un de ses représentants).

La notion de groupes de molécules congénères est une notion dynamique. Il est toujours possible de dissocier un groupe donné en plusieurs sous-groupes et ceci selon les données disponibles au moment de l'évaluation. Il est essentiel que les constituants considérés comme référence soient représentatifs du groupe auxquels ils appartiennent en termes de toxicité et d'exposition.

Les substances chimiques non identifiées de l'HE ou pour lesquelles aucune donnée toxicologique n'existe, ne peuvent être évaluées par cette approche. Elles devront être prises en compte lors de l'évaluation finale du risque.

2.1.3 Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique

Le concept de seuil de préoccupation toxicologique (*Threshold of Toxicological Concern* ou TTC) peut être utilisé pour des substances chimiquement définies présentes à faible concentration et pour lesquelles les données toxicologiques sont insuffisantes, mais pour lesquelles des données fiables d'exposition sont disponibles [18].

Il est à noter que l'approche TTC diffère des autres approches alternatives décrites parce qu'elle est centrée davantage sur l'évaluation du risque (c'est-à-dire l'établissement d'une limite acceptable d'exposition) que sur la seule caractérisation du danger.

Le SCF (*Scientific Committee on Food*) a recommandé ce concept pour les arômes alimentaires, pour lesquels la quantité consommée journalière est très faible [19]. Selon le SCF, les arômes alimentaires devraient être examinés (structures d'alerte de génotoxicité et résultats de tests expérimentaux) en vue de déceler un potentiel génotoxique. Lorsqu'il apparaît qu'une substance donnée présente un potentiel génotoxique, l'approche TTC ne devrait pas être utilisée. De plus, en se basant sur l'exigence du niveau de sécurité plus élevé en Europe, le SCF considère que les arômes alimentaires acceptés par la FDA (*Food and Drug Administration*) ou le JECFA sur la base d'une consommation estimée inférieure à 1,5 $\mu\text{g}/\text{personne}/\text{j}$ (TTC pour les substances génotoxiques) ne devraient pas être inclus dans la liste positive.

Dans le cas des HE, cette approche pourrait être appliquée aux constituants chimiquement identifiés et présents en faible quantité, et pour lesquels les données toxicologiques sont insuffisantes.

Le but est, en se fondant sur cette démarche et l'étude de structure-activité, de déterminer pour chaque constituant un seuil d'exposition en dessous duquel la quantité utilisable est sans risque pour le consommateur dans les conditions normales et raisonnablement prévisibles d'utilisation.

Le concept de ce seuil de préoccupation toxicologique (*Threshold of Toxicological Concern* ou TTC) a été développé par Munro *et al.* [20] puis affiné par Kroes *et al.* [18; 21], sur la base de la classification

de Cramer [22] et dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des arômes alimentaires. Il est utilisé depuis 1997 par le JECFA et l'EFSA.

Ce concept permet, en prenant en compte d'une part les similarités de structure chimique et d'autre part les similarités des profils toxicologique et métabolique existant entre ces constituants, d'intégrer le constituant considéré dans l'une des 3 classes définies par Cramer (I, II et III). A chaque classe correspond un niveau d'exposition en dessous duquel le constituant présente une faible probabilité d'effet pour la santé humaine [23; 24; 25].

Il faut noter que dans le cas présent des HE cette approche ne s'applique pas aux constituants suspectés d'être génotoxiques, cancérogènes ou immunotoxiques.

Face à la spécificité du marché des matières premières à usage cosmétique, à la non disponibilité de données toxicologiques nécessaires à l'évaluation du risque, le concept TTC pourrait constituer une approche d'aide à l'analyse des données disponibles ou nécessaires pour s'assurer de l'innocuité d'une HE donnée. Il est à noter qu'en l'état actuel des connaissances, des conditions et réserves ont été émises dans le projet d'avis conjoint du SCCP, du SCHER (*Scientific Committee on Health and Environmental Risks*) et du SCENIHR (*Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*) [26] ainsi que dans l'avis émis par le SCF [19]. Cette approche pour les ingrédients cosmétiques est en cours de discussion au niveau européen.

En conclusion, l'Afssaps estime que l'approche TTC pourrait être utilisée dans le cas des constituants chimiquement définis et présents à faible concentration. Il est à noter que le raisonnement pour montrer l'absence du risque doit être poursuivi même si l'exposition estimée est inférieure à 1,5 µg/personne/jour. Cette approche ne s'applique pas aux substances génotoxiques.

2.1.4 Approche fondée sur des données de sécurité disponibles

La caractérisation du danger intrinsèque et l'évaluation du risque dans les conditions d'emploi nécessitent, comme nous l'avons vu, une approche séquentielle fondée en premier lieu sur des données bibliographiques relatives à l'HE concernée et/ou ses composants chimiques. En absence de donnée, il est nécessaire de recourir à des études toxicologiques pour identifier et caractériser le danger de l'HE selon les recommandations du SCCP [3] et dans le respect de la réglementation cosmétique en vigueur relative à l'expérimentation animale.

2.1.4.1 Etude de la toxicité fondée sur des méthodes *in vitro*

De nombreuses méthodes sont disponibles et applicables aux HE moyennant toutefois des adaptations méthodologiques compte tenu de leur très faible hydrosolubilité, de leur pouvoir bactéricide et de leur éventuelle toxicité.

Du fait des spécificités des HE, une attention particulière doit être portée au choix des conditions expérimentales (concentrations à tester, solvants à utiliser, ...).

Méthodes évaluant la toxicité et pouvant être utilisées

Un certain nombre de tests ont été validés par l'ECVAM et/ou l'OCDE ou sont en cours de validation¹⁰ sachant qu'une méthode *in vitro* ne peut à elle seule mettre en évidence tous les aspects de la toxicité.

Chacune de ces méthodes ne peut explorer qu'un paramètre particulier, ceci implique donc le recours à une batterie de tests dont le choix dépendra du domaine d'investigation. Les méthodes *in vitro* sont par nature incapables de couvrir tous les points d'impacts habituellement étudiés par l'expérimentation animale.

Certains tests sont actuellement validés par l'ECVAM et/ou l'OCDE¹¹. Cette validation a été faite pour les seules substances chimiques et non pour les HE et leurs constituants. Le mémorandum du SCCS adopté en décembre 2009 (*Memorandum on Alternative Test Methods in Human Health Safety Assessment of Cosmetic Ingredients in the European Union*) fait le point sur les méthodes alternatives validées pour l'évaluation de la sécurité¹².

¹⁰ Certaines méthodes validées par l'ECVAM sont en cours de validation par l'OCDE : *Chemicals testing : draft OECD guidelines for the testing of chemicals – section 4*

¹¹ Parmi les tests proposés ci-dessous, seuls ceux marqués d'un astérisque sont validés

¹² http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_001.pdf

L'évaluation de la toxicité des HE par des méthodes *in vitro* implique la nécessité de s'assurer préalablement des précautions opératoires adéquates mentionnées ci-dessus relatives à la spécificité cytotoxique des HE et à l'interprétation des résultats.

Les méthodes les plus couramment utilisées à ce jour pour l'étude de la toxicité des HE sont les suivantes :

- irritation cutanée : test Episkin®(*) ou Epiderm®(*) (sur épiderme humain reconstruit).
- irritation oculaire : au moyen de tests de cytotoxicité sur fibroblastes (par fixation du Rouge Neutre) (*), du test HETCAM (sur membrane chorioallantoïdienne de l'œuf embryonné de poule), du test Episkin® (*) ou Epiderm® (*) (sur épiderme humain reconstruit).
- tests ou essais de phototoxicité : test de photocytotoxicité 3T3 NRU PT (sur fibroblastes 3T3 par fixation du Rouge Neutre) (*) (OCDE 432), test Episkin® ou Epiderm® (sur épiderme humain reconstruit),
- allergénicité : en l'absence de modèle *in vitro* validé, la méthode recommandée est le *Local Lymph Node Assay* (*) (OCDE 429 du 24/04/2002). Bien que ce test utilise des animaux en tant que test de toxicité répétée, ce modèle expérimental s'inscrit parmi les méthodes alternatives à l'expérimentation animale afin de contribuer à la réduction du nombre d'animaux.
- génotoxicité : on utilise le plus souvent en screening le test d'Ames (OCDE 471) de mutation réverse. En cas d'effet bactéricide aux concentrations utilisées ou de doute dans l'interprétation du résultat, il est possible de recourir à d'autres essais de génotoxicité, tel le test de mutation génique sur cellules de mammifères (OCDE 476 sur cellules L5178Y, CHO, V79...). En fonction des résultats obtenus, un second test de confirmation sur cellules eucaryotes peut être nécessaire : test de micronoyaux (Micronucleus) (OCDE 474), test d'aberration chromosomique (OCDE 473)...

En cas de mélange d'HE, il conviendrait de réaliser certains de ces tests sur le mélange afin de s'assurer qu'il n'apparaît pas d'effet toxique majeur synergique ou antagoniste.

2.1.4.2 Etude in vivo de la toxicité

Le 7^{ème} amendement à la directive cosmétique a introduit le principe de l'interdiction progressive du recours à l'expérimentation animale pour les ingrédients et produits cosmétiques finis.

Ainsi, la réalisation, sur le territoire européen, d'expérimentations animales portant sur des produits cosmétiques finis est interdite depuis le 11 septembre 2004.

Sont également interdites, depuis le 11 mars 2009 :

- la réalisation, sur le territoire européen, d'expérimentations animales portant sur des ingrédients ou des combinaisons d'ingrédients entrant dans la composition de produits cosmétiques ;
- ainsi que la mise sur le marché, sur le territoire européen, de produits cosmétiques dont la formulation finale ou dont les ingrédients ou les combinaisons d'ingrédients ont fait l'objet d'une expérimentation animale.

♦ Etudes toxicologiques chez des animaux de laboratoire

En ce qui concerne les expérimentations sur la toxicité des doses répétées, la toxicité pour la reproduction et la toxicocinétique, l'interdiction de mise sur le marché de produits cosmétiques, dont la formulation finale ou dont les ingrédients ou les combinaisons d'ingrédients font l'objet de telles expérimentations, est fixée au 11 mars 2013.

Si au plus tard le 11 mars 2011, il apparaît que pour des raisons techniques, une ou plusieurs expérimentations¹³ sur la toxicité des doses répétées, la toxicité pour la reproduction et la toxicocinétique ne seront pas développées et validées avant l'expiration du délai fixé au 11 mars 2013, la Commission européenne en informera le Parlement européen et le Conseil et présentera une proposition législative conformément à l'article 251 du traité instituant la Communauté européenne.

Les protocoles de ces études de toxicité des doses répétées, de toxicité pour la reproduction et de toxicocinétique, qui doivent être réalisées en suivant les bonnes pratiques de laboratoire (BPL),

¹³ Méthodes alternatives à l'expérimentation animale

s'appuient sur les lignes directrices de l'OCDE. Le site de l'OCDE¹⁴ présente la liste actualisée complète des différentes études citées ci-dessus.

♦ **Données chez l'Homme**

En premier lieu, il est nécessaire d'effectuer des recherches bibliographiques exhaustives des données publiées tant dans la littérature que dans les banques de données montrant les effets éventuels chez l'Homme et/ou traitant de la vigilance.

En second lieu, des investigations chez l'Homme peuvent être réalisées. Cependant elles ne peuvent être envisagées que pour confirmer la bonne tolérance d'une HE ou de ses constituants dans des conditions proches de celles prévues pour leur utilisation chez l'Homme et ce, pour autant que des données de sécurité suffisantes permettant de s'assurer de l'absence de risque pour les personnes participant aux essais soient disponibles.

Ces essais doivent être menés selon les recommandations de l'Afssaps relatives aux essais de recherche biomédicale et selon les exigences réglementaires et éthiques en vigueur :

- Recommandations relatives aux recherches biomédicales portant sur des produits cosmétiques entrant dans le champ d'application de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 (version de septembre 2006)¹⁵.
- Test clinique final de sécurité phototoxique d'un produit cosmétique (TCFS PT) : recommandations aux promoteurs de recherche et aux prestataires de service¹⁶.
- 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 service¹⁷.

2.2 Données d'exposition

L'évaluation du risque d'un produit cosmétique contenant des HE est basée non seulement sur les données de danger intrinsèque mais également sur l'exposition aux HE en question ou à ses constituants. Les données d'exposition seront définies au cas par cas en fonction de l'utilisation du produit. Les paramètres suivants devront être pris en considération :

- classe de produit cosmétique ;
- concentration de la substance dans le produit cosmétique fini ;
- quantité utilisée à chaque application ;
- fréquence, durée, surface et site d'application ;
- population cible ;
- conditions d'utilisation normale et raisonnablement prévisible ;
- exposition de la surface au soleil.

Il est nécessaire de se référer aux lignes directrices du SCCP [3] qui indiquent les surfaces moyennes par type de produit cosmétique ainsi que l'exposition journalière aux produits cosmétiques.

¹⁴ Lignes directrices de l'OCDE. http://www.oecd.org/document/40/0,3343,en_2649_34377_37051368_1_1_1_1,00.htm

¹⁵ http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/6a54607c8940de1d2b139986cfbd94b6.pdf

¹⁶ http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/6d3dce14abbacd3a678aa5f896eed83a.pdf

¹⁷ http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/ff5ac46708d1177b3641d011a3af6190.pdf

2.3 Finalisation de l'évaluation du risque

Sur la base des données (danger et exposition) examinées par l'évaluateur de la sécurité pour la santé humaine, la conclusion de son expertise devrait répondre aux questions suivantes :

- l'HE peut-elle être utilisée sans risque pour le consommateur dans le produit cosmétique?
- l'HE est-elle soumise à des conditions restrictives d'utilisation dans le produit (concentration d'usage, populations sensibles,...) ?
- l'HE nécessite-t-elle des conditions d'emploi particulières dans le produit cosmétique ?

Les conclusions suivantes pourraient être émises :

- l'HE peut être utilisée dans le produit :
 - dans les conditions prévues sans aucune restriction ;
 - avec des restrictions d'emploi (par exemple *sauf en cas d'exposition solaire*).
- l'HE ne peut pas être utilisée dans le produit.

Il est entendu que l'évaluation du risque pour l'Homme d'un produit cosmétique fini contenant une ou plusieurs HE reste de la responsabilité de l'évaluateur de la sécurité. Les éléments et démarches ayant servi à l'évaluation du risque doivent être explicitement décrits et le raisonnement ayant abouti à la conclusion doit être clairement justifié.

Conclusion

Ces recommandations sont destinées aux producteurs, distributeurs, importateurs d'HE utilisées comme ingrédients, aux responsables de la mise sur le marché de produits cosmétiques contenant des HE.

L'évaluation du risque d'une HE en vue de son utilisation dans les produits cosmétiques doit respecter les principes établis dans les recommandations du SCCP. Cependant la spécificité de ces HE nécessite des précisions permettant de mieux approcher leur évaluation, précisions qui font l'objet du document présent. En effet, outre les données disponibles pour l'huile essentielle à évaluer, la complexité de ces substances d'origine naturelle et leurs propriétés physico-chimiques particulières justifient des approches appropriées, nécessitant de recourir à des méthodologies adaptées.

L'évaluation du risque d'une HE en vue de son utilisation dans les produits cosmétiques doit reposer, outre l'exposition, en tout premier lieu sur la caractérisation botanique ainsi que sur l'identification chimique des constituants du mélange décrite dans un document précédent *Recommandations concernant les critères de qualité des HE* et en deuxième lieu sur la caractérisation du danger, celle-ci pouvant se rattacher à l'une des quatre approches suivantes fondée sur : l'équivalence à une HE prise comme référence, la comparaison de groupes de molécules congénères, le seuil de préoccupation toxicologique ou les données de sécurité disponibles.

Ces méthodologies apportent des propositions originales permettant de contribuer à l'évaluation du risque des HE à incorporer dans les produits cosmétiques.

Abréviations

- Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- CAS : *Chemical Abstracts Service*
- CSAH : Comité scientifique de l'alimentation humaine (ou SCF, en anglais, pour *Scientific Committee on Food*) est l'un des comités offrant à la Commission européenne un avis scientifique sur la sécurité des aliments. Ce comité, composé de scientifiques indépendants, fut établi en novembre 1974 et transféré vers l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) en mai 2003
- ECVAM : *European Center for the Validation of Alternative Methods*
- EFSA : *European Food Safety Authority*
- EINECS : *European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances*
- FDA : *Food and Drug Administration*
- FEMA : *Flavor and Extract Manufacturers Association*
- HE : Huile essentielle
- HET CAM : *Hen's Egg Test Chorio Allantoic Membrane*
- HRIPT : *Human Repeated Insult Patch Test*
- IFRA : *International Fragrance Association*
- ILSI : *International Life Sciences Institute*
- INCI : *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*
- JECFA : *Joint Expert Committee on Food Additives*
- LLNA : *Local Lymph Node Assay*
- NOAEL : *No Observed Adverse Effect Level*
- NOEL : *No Observed Effect Level*
- OMS (WHO) : Organisation Mondiale de la Santé (*World Health Organization*)
- OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques
- REACH : *Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*
- REXPAN : *RIFM Expert Panel*
- RIFM : *Research Institute for Fragrance Materials*
- SCCP : *Scientific Committee on Consumer Products*
- SCCS : *Scientific Committee on Consumer Safety*
- SCENIHR : *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*
- SCF : *Scientific Committee on Food*
- SCHER : *Scientific Committee on Health and Environmental Risks*
- TTC : *Thresholds of Toxicological Concern*

Bibliographie

- [1] Afssaps, Recommandations aux fabricants ou aux responsables de la mise sur le marché relatives à l'évaluation de la sécurité pour la santé humaine d'un ingrédient ou d'une combinaison d'ingrédients à usage cosmétique. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/94578f3810ca24fbba18fdbcc08af4fa.pdf (2006).
- [2] Afssaps, Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/657257784ff10b16654e1ac94b60e3fb.pdf (2008).
- [3] Commission européenne, The SCCP's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 6th revision (19 december 2006) 105 pages.
- [4] Conseil de l'Europe, Les plantes dans les cosmétiques : plantes et préparation à base de plantes utilisées en tant qu'ingrédients dans les produits cosmétiques. Volume I (2002).
- [5] Conseil de l'Europe, Les plantes dans les cosmétiques : plantes et préparations à base de plantes utilisées en tant qu'ingrédients dans les produits cosmétiques. Volume II (2001).
- [6] Conseil de l'Europe, Plants in cosmetics-Potentially harmful components. Volume III (2006).
- [7] Commission européenne, Opinion on dermal sensitisation quantitative risk assessment (citrinal, farnesol and phenylacetaldehyde). SCCP/1153/08 (2008).
- [8] D.A. Jonas, E. Antignac, J.M. Antoine, H.G. Classen, A. Huggett, I. Knudsen, J. Mahler, T. Ockhuizen, M. Smith, M. Teuber, R. Walker, P. De Vogel, The safety assessment of novel foods. *Food and Chemical Toxicology* 34 (1996) 931-940.
- [9] Commission européenne, Scientific Committee on Food, Opinions on the assessment of novel foods (part I, II & III). (1996 a, b, c).
- [10] G. Edwards, Safety assessment of novel foods and strategies to determine their safety in use. *Toxicology and Applied Pharmacology* 207 (2005) S623-S627.
- [11] B. Schilter, C. Andersson, R. Anton, A. Constable, J. Kleiner, J. O'Brien, A.G. Renwick, O. Korver, F. Smit, R. Walker, Guidance for the safety assessment of botanicals and botanical preparations for use in food and food supplements. *Food and Chemical Toxicology* 41 (2003) 1625-1649.
- [12] R. Kroes, R. Walker, Safety issues of botanicals and botanical preparations in functional foods. *Toxicology and Applied Pharmacology* 198 (2004) 213-220.
- [13] R. Walker, Criteria for risk assessment of botanical food supplements. *Toxicology Letters* 149 (2004) 187-195.
- [14] J. Bruneton, Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales. 4^{ème} édition Editions Tec et Doc Lavoisier (2009) 1269 pages.
- [15] E. Teuscher, R. Anton, A. Lobstein, Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles. Editions Tec et Doc Lavoisier (2005) 522 pages.
- [16] JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants. Fifty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series. World Health Organization, Geneva. N° 901 (2001).
- [17] JECFA, Evaluation of certain food additives and contaminants. . Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series. World Health Organization, Geneva N° 922 (2004).
- [18] R. Kroes, A.G. Renwick, M. Cheeseman, J. Kleiner, I. Mangelsdorf, A. Piersma, B. Schilter, J. Schlatter, F. van Schothorst, J.G. Vos, G. Würtzen, Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology* 42 (2004) 65-83.
- [19] Commission européenne, Scientific committee on food, Opinion on a programme for the evaluation of flavouring substances. (1999) 10 pages.
- [20] I.C. Munro, R.A. Ford, E. Kennepohl, J.G. Sprenger, Correlation of structural class with no-observed effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food and Chemical Toxicology* 34 (1996) 829-867.
- [21] R. Kroes, C.L. Galli, I. Munro, B. Schilter, L.A. Tran, R. Walker, G. Würtzen, Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet : a practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food and Chemical Toxicology* 38 (2000) 255-312.

- [22] G.M. Cramer, R.A. Ford, R.L. Hall, Estimation of toxic hazard - a decision tree approach. *Food and cosmetics Toxicology* 16 (1978) 255-276.
- [23] R. Kroes, J. Kleiner, A. Renwick, The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. *Toxicological Sciences* 86 (2005) 226-230.
- [24] R. Kroes, A. Renwick, V. Feron, C.L. Galli, M. Gibney, H. Greim, R.H. Guy, J.C. Lhuguenot, J. Van de Sandt, Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. *Food and Chemical Toxicology* 45 (2007) 2533-2562.
- [25] I.C. Munro, A.G. Renwick, B. Danielewska-Nikiel, The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicology Letters* 180 (2008).
- [26] Commission européenne, Draft opinion on : use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC). Approach for the Safety Assessment of Chemical Substances. Preliminary report agreed by SCHER, SCCP and SCENIHR SCCP/1171/08 (19 november 2008).