

ANNEXE I - Informations supplémentaires

L'OCDE alerte¹ que le test de référence pour l'évaluation de la sensibilisation cutanée produit des faux positifs dans son application aux constituants des huiles essentielles (HE)

Ce **test OCDE de référence pour la sensibilisation cutanée** est le LLNA (Local Lymph Node Assay), méthodes OCDE 429,442a,442b. Le LLNA est à l'origine d'un grand nombre des classifications actuelles des substances dont l'étiquetage indique « Peut provoquer une allergie cutanée ».

Depuis 2017, le LLNA a été remplacé par les méthodes *in vitro* (tests en dehors d'un organisme vivant). Tout de même, le LLNA reste la méthode de référence lors de la validation des nouvelles méthodes *in vitro*.

Or, en juillet 2021, l'OCDE alerte¹ que ce test LLNA **produit des faux positifs dans son application aux substances lipophiles** (solubles dans les corps gras et très peu solubles dans l'eau), **c'est le cas des constituants des HE !**

Concrètement, **le groupe d'experts de l'OCDE conclue que le benzyl benzoate, l'hexyl salicylate, le limonène, le linalol et le citronellol sont des faux positifs du LLNA. Seules les formes oxydées présentent le caractère sensibilisant de ces molécules** (limonène, linalol et citronello)¹.

Pourtant, les règlements CLP/REACH, cosmétique... continuent d'ignorer cette réalité et ces « prétendus allergènes » sont soumis à une obligation d'étiquetage qui ne tient pas compte des dernières conclusions de l'OCDE et ne fait pas la différence entre les molécules elles-mêmes non allergisantes et leurs formes oxydées pouvant être allergisantes.

Exemple, cas du linalol : son caractère allergène contesté depuis plus d'une décennie

En 2012, le SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) a listé le **linalol** comme un allergène de contact bien établi chez l'humain. Cependant cette **évaluation est largement basée sur les hydroperoxydes de linalol soumis à une oxydation accélérée pendant plusieurs mois**², ce qui ne semble pas représenter sa présence dans les produits de consommation³.

¹ [OECD \(2021\): Supporting Document to the Guideline \(GL\) on Defined Approaches \(DAs\) for Skin Sensitisation - Annex 6: Analysis of LLNA reference data to conclude on predictivity of alternative methods for skin sensitization for lipophilic chemicals](#)

² Kolle et al., 2019 - S.N. Kolle, A. Natsch, G.F. Gerberick, R. Landsiedel. A review of substances found positive in 1 of 3 *in vitro* tests for skin sensitization. Regul. Toxicol. Pharmacol., 106 (2019), pp. 352-368, 10.1016/j.yrtph.2019.05.016

³ Natsch A, Nägelin M, Leijts H, van Strien M, Giménez-Arnau E, Vey M, González C. Exposure source for skin sensitizing hydroperoxides of limonene and linalool remains elusive: An analytical market surveillance. Food Chem Toxicol. 2019 May;127:156-162. doi: 10.1016/j.fct.2019.03.028.



En 2015, le **panel d'experts RIFM** (Research Institute for Fragrance Materials) qui fait autorité en matière de toxicité cutanée **a conclu que le linalol n'est pas un sensibilisant cutané**, malgré son résultat « positif » avec le test LLNA de référence.⁴

La stratégie de tests *in vitro* à ce jour utilisée pour évaluer le potentiel sensibilisant d'une substance **a aussi considéré que le linalol n'est pas un sensibilisant cutané** sur la base des résultats négatifs de 2 tests *in vitro* : DPRA et KeratinoSens⁵.

Malgré cela, le linalol est actuellement classé sensibilisant cutané 1B sur la base d'un test LLNA privilégié par l'ECHA (Agence européenne des produits chimiques) sur les études cliniques contradictoires montrant un taux de réaction positive de 0,05% chez les patients atteints de dermatite de contact allergique⁶.

Cas du citral sous l'effet « quenching » des HE : une réalité ignorée par les instances réglementaires

Le phénomène de neutralisation ou « **quenching** » se produit lorsque l'un des constituants de l'HE supprime ou diminue l'un ou plusieurs effets indésirables des autres constituants.

Par exemple, le citral employé isolément provoque des irritations ou des sensibilisations de la peau et des muqueuses. Cependant, au sein de l'essence de citron (*Citrus limonum*), la présence simultanée de d-limonène et α -pinène empêche l'expression de cet effet indésirable. **La présence de (+) - limonène et α -pinène diminue la sévérité de la sensibilisation du citral chez l'humain**^{7,8}.

A ce jour, le SCCS est en train d'évaluer si les niveaux d'utilisation sûre déterminés pour le citral en appliquant le modèle d'évaluation quantitative des risques de sensibilisation cutanée (QRA2) développé par l'IFRA sont suffisants pour protéger les consommateurs⁹. **Le Consortium HE craint que des données animales (LLNA non adapté) et humaines pour le citral soient extrapolés aux HE contenant du citral**¹⁰.

⁴ Api, A. M., Belsito, D., Bhatia, S., Bruze, M., Calow, P., Dagli, M. L., ... Wilcox, D. K. (2015). RIFM fragrance ingredient safety assessment, Linalool, CAS registry number 78-70-6. *Food and Chemical Toxicology*, 82, S29 –S38. doi:10.1016/j.fct.2015.01.005

⁵ Kolle et al., 2019 - S.N. Kolle, A. Natsch, G.F. Gerberick, R. Landsiedel. A review of substances found positive in 1 of 3 in vitro tests for skin sensitization. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 106 (2019), pp. 352-368, 10.1016/j.yrtph.2019.05.016

⁶ Schnuch A, Uter W, Geier J et al 2007 Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. Results of the IVDK and review of the literature. *Contact Dermatitis* 57:1-10

⁷ Tisserand R. and Young R. 2014. *Essential oil safety*. London, UK : Churchill Livingstone (Elsevier), second edition. ISBN: 978-0-443-06241-4

⁸ Opdyke, D.J.L., 1976. *Monographs on fragrance raw materials*. *Food. Cosmet. Toxicol.* 14 (Suppl)

⁹ [SCCS - Request for a scientific opinion on Citral \(CAS No. 5392-40-5, EC No. 226-394-6\) on sensitisation endpoint - February 2022](#)

¹⁰ Api, A. M., Belsito, D., Biserta, S., Botelho, D., Bruze, M., Burton, G. A., Buschmann, J., Cancellieri, M. A., Dagli, M. L., Date, M., Dekant, W., Deodhar, C., Fryer, A. D., Gadhia, S., Jones, L., Joshi, K., Lapczynski, A., Lavelle, M., Liebler, D. C., ... Tsang, S. (2020). RIFM fragrance ingredient safety assessment, citral, CAS Registry Number 5392-40-5. *Food and Chemical Toxicology*, 141, [111339]. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111339>



Cependant, une telle approche n'est pas satisfaisante car elle ne reflète pas la réalité. **Pour évaluer le risque de sensibilisation cutanée d'une huile essentielle, il convient d'évaluer l'huile essentielle dans sa globalité, plutôt que de faire des hypothèses sur la base de ses constituants isolés.**

L'importance de la protection de l'oxydation des HE pour maîtriser le risque de sensibilisation cutanée

Lorsque l'OCDE mentionne que certains constituants des HE peuvent devenir allergisants à la suite d'une oxydation artificielle¹¹, il s'agit des conditions d'oxydation accélérée, c'est-à-dire, dans des flacons ouverts sous agitation et avec un flux d'air bouillonnant pendant des semaines ou des mois. **Une oxydation considérable doit avoir lieu avant que des hydroperoxydes allergisants ne soient formés.**

Néanmoins, **ces conditions d'oxydation accélérée ne se présentent pas dans des conditions normales de stockage.** En effet, les fabricants recommandent de conserver les flacons d'HE bien fermés et à l'abri de la lumière.

Par ailleurs, le Consortium HE a mené des recherches qui mettent en évidence **l'intérêt des mélanges d'HE pour améliorer la stabilité des HE et prévenir leur oxydation**¹². Certaines HE semblent agir comme antioxydants dans les mélanges et améliorent la résistance à l'oxydation d'autres HE plus sensibles. Cela peut être intéressant pour gérer le risque de sensibilisation cutanée due à l'autoxydation des terpènes (tels que le linalol et le limonène) dans les préparations cosmétiques ou pharmaceutiques.

Des études cliniques contradictoires

La réalité et l'acuité du risque allergique des HE repose sur des études souvent contradictoires. En outre, **les chiffres donnés par les dermatologues allergologues** sont systématiquement biaisés sur le plan statistique puisqu'ils **proviennent de patients ayant développé une dermatite de contact allergique** et non de la population générale.

Généralement, les doses d'exposition nécessaire pour induire une allergie sont supérieures aux doses d'élicitation (après réexposition à la substance à laquelle le sujet est déjà sensibilisé). Par conséquent, **les données cliniques sont maximalisantes vis-à-vis de la population générale.**

Exemple, une étude¹³ sur 62.354 patients menée entre 2009 et 2014 par le IVDK (Information Network of Departments of Dermatology) (Allemagne, Suisse, Autriche) et le US/Canadian North American Contact Dermatitis Group (NACDG) a montré un **taux de réactions positives extrêmement faible (0,3%) pour l'HE de lavande et l'HE d'arbre à thé.**

¹¹ [OECD: Annex 6: Analysis of LLNA reference data to conclude on predictivity of alternative methods for skin sensitization for lipophilic chemicals](#)

¹² Marie ORJUBIN, Jean-Marc GIROUX, & Robert ANTON. (2022). Accelerated autoxidation of essential oils: A study of oxidation resistance and protective effect of blends. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*, 9(4), 28–38. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6631048>

¹³ Warshaw EM, Zug KA, Belsito DV, et al. Positive Patch-Test Reactions to Essential Oils in Consecutive Patients From North America and Central Europe. *Dermatitis*. 2017;28(4):246-252. doi:10.1097/DER.0000000000000293