



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*



FranceAgriMer

ÉTABLISSEMENT NATIONAL  
DES PRODUITS DE L'AGRICULTURE ET DE LA MER

# Plantes à parfum, aromatiques et médicinales

LES  
ÉTUDES



État des lieux des connaissances disponibles sur l'évaluation des dangers recensés et étude de l'impact technico économique de l'évolution des réglementations REACH et CLP sur la filière huiles essentielles françaises





Your Specialties, Our Expertise

État des lieux des connaissances  
disponibles sur l'évaluation des dangers  
recensés et étude de l'impact technico  
économique de l'évolution des  
réglementations REACH et CLP sur la  
filière huiles essentielles françaises

FranceAgriMer

Projet N°	Rapport N°	Date
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673 (final)	30/11/2022

**CEHTRA SAS**

15 rue Aristide Briand, 33150 Cenon – France

Tel.: +33 5 57 77 56 10 – Email: [contact@cehtra.com](mailto:contact@cehtra.com)

CEHTRA – SAS au capital de 16 000 € - Intra-com. TVA/VAT code: FR 24 434 733 440 SIREN: 434 733 440 – Code APE 7490B – RCS Bordeaux



## Sommaire

1. Présentation de l'étude .....	7
2. Objectif et présentation de la Phase 1 : Réaliser l'état des lieux des résultats scientifiques disponibles et des propriétés dérivées CMR et potentielles PE, PBT/PMT des huiles essentielles choisies et de leurs constituants.....	7
3. Présentation des informations collectées .....	10
3.1 Types de données collectées.....	10
3.1.1 Données liées aux exigences des annexes VII et VIII actuelles de REACH .....	10
3.1.2 Substances listées comme potentiellement préoccupantes concernant leur potentiel de perturbation endocrinienne .....	13
3.1.3 Autres données.....	14
3.2 Profil des 10 huiles essentielles en perspective des potentielles mises à jour de REACH et du CLP.....	15
3.2.1 Lavandin.....	16
3.2.1.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs.....	16
3.2.1.2 Informations à disposition .....	17
3.2.2 Lavande.....	20
3.2.2.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs.....	20
3.2.2.2 Informations à disposition .....	20
3.2.3 Sauge sclarée .....	23
3.2.3.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs.....	23
3.2.3.2 Informations à disposition .....	24
3.2.4 Coriandre .....	26
3.2.4.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs.....	26
3.2.4.2 Informations à disposition .....	27
3.2.5 Pin sylvestre .....	29
3.2.5.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs.....	29
3.2.5.2 Informations à disposition .....	30
3.2.6 Menthe poivrée .....	32
3.2.6.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs.....	32
3.2.6.2 Informations à disposition .....	33

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	2



3.2.7	Ylang Ylang.....	35
3.2.7.1	Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs.....	35
3.2.7.2	Informations à disposition .....	35
3.2.8	Vétiver.....	38
3.2.8.1	Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs.....	38
3.2.8.2	Informations à disposition .....	38
3.2.9	Géranium Rosat / Bourbon.....	42
3.2.9.1	Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs.....	42
3.2.9.2	Informations à disposition .....	42
3.2.10	Thym .....	44
3.2.10.1	Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs.....	44
3.2.10.2	Informations à disposition .....	44
3.3	Bilan des informations inventoriées : .....	46
4.	Objectif et présentation de la phase 2 : Réaliser l'état des lieux des connaissances sur les propriétés potentielles PE des huiles essentielles ainsi que des limitations techniques et scientifiques des tests dédiés à l'identification de ces potentielles PE .....	49
5.	État des lieux des connaissances sur les HE ou les constituants des HE .....	50
5.1	HE/constituants dans les bases de données publiques .....	50
5.2	Données de la bibliographie sur les HE du projet.....	55
5.2.1	Méthodologie .....	55
5.2.2	Résultats pour chaque HE.....	57
5.3	Données de la bibliographie sur les constituants des HE de l'étude et d'autres HE ....	63
6.	Évaluation des PE selon les propositions d'évolutions de REACH et critères CLP.....	66
6.1	Requis .....	66
6.2	Coûts des études .....	71
7.	Limites de l'évaluation PE des HE .....	74
7.1	Limitations techniques générales .....	74
7.2	Limitations spécifiques liées aux HE.....	76
7.3	Limitations scientifiques/interprétation des tests.....	77
7.3.1	Extrapolation <i>in vitro/in vivo</i> .....	77
7.3.2	Mélange vs. Substance .....	78
7.3.2.1	Effets d'addition/inhibition/synergie.....	79

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	3



7.3.2.2	Biodisponibilité des constituants .....	79
7.3.2.3	Chiralité des constituants .....	80
8.	Objectif et présentation de la Phase 3 : Estimer les impacts économiques sur la filière française des huiles essentielles .....	83
9.	Contexte de l'étude pour la filière française des huiles essentielles.....	83
9.1	Acteurs économiques de la filière française et leur situation vis-à-vis de REACH.....	83
9.2	Contexte économique de la filière française et de ses acteurs .....	86
9.2.1	Les producteurs agricoles : agriculteurs et coopératives de distillation.....	86
9.2.2	Les producteurs industriels : industriels fabricants/importateurs de matière première.....	87
9.2.3	Les utilisateurs aval : fabricants de produits finis et distributeurs (non importateurs)	88
9.3	Approche suivie pour analyse de l'impact budgétaire pour la filière de la mise à jour potentielle de REACH et du CLP .....	89
10.	Révision de REACH et du CLP .....	92
11.	Coût direct.....	94
11.1	Pour les substances avec existence de dossier entre 10 et 100 tonnes / an.....	97
11.1.1	Exigences supplémentaires .....	97
11.1.1.1	Évaluation du potentiel perturbateur endocrinien .....	97
11.1.1.2	Bioaccumulation .....	97
11.1.1.3	Mixture assessment factor : MAF.....	97
11.1.1.4	Estimation des coûts additionnels potentiellement induits pour une soumission conjointe	98
11.1.2	Évaluation de l'impact budgétaire appliquée à chaque HE .....	99
11.1.2.1	Lavandin .....	99
11.1.2.2	Lavande .....	104
11.1.2.1	Menthe poivrée .....	109
11.1.2.2	Ylang Ylang .....	110
11.2	Pour les substances avec existence de dossier entre 1 et 10 Tonnes / an.....	111
11.2.1	Exigences supplémentaires (données exigées à l'annexe VIII et CSR) .....	111
11.2.1.1	Évaluation des propriétés physico-chimiques .....	111
11.2.1.1.1	Pression de vapeur .....	111
11.2.1.2	Informations toxicologiques .....	112

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	4



11.2.1.2.1	Toxicité aiguë.....	112
11.2.1.2.2	Mutagénicité .....	113
11.2.1.2.3	Toxicité subaiguë.....	113
11.2.1.2.4	Reprotoxicité .....	114
11.2.1.3	Devenir dans l'environnement .....	115
11.2.1.3.1	Biodegradabilité .....	115
11.2.1.3.2	Hydrolyse.....	115
11.2.1.3.3	Adsorption / désorption.....	115
11.2.1.4	Informations écotoxicologiques .....	115
11.2.1.5	Estimation des coûts additionnels potentiellement induits :.....	116
11.2.2	Évaluation de l'impact budgétaire appliquée à chaque HE .....	121
11.2.2.1	Sauge sclarée.....	121
11.2.2.2	Coriandre.....	123
11.2.2.3	Pin sylvestre .....	125
11.2.2.4	Vétiver.....	126
11.2.2.5	Géranium Rosat / Bourbon .....	127
11.2.2.6	Thym.....	127
11.3	Illustration des coûts directs potentiellement induits pour les acteurs de la filière ..	128
11.3.1	Illustration de coûts directs pour les producteurs agricoles.....	128
11.3.2	Illustration de coûts directs pour les producteurs industriels .....	130
11.4	Coûts directs de mise à jour des dossiers d'enregistrement REACH liés à la révision du CLP :	132
11.4.1	MOCS et exigences de données pour la classification CMR.....	132
11.4.1.1	Principe .....	132
11.4.1.2	Conséquences attendues pour les dossiers des « producteurs » de la filière en fonction des discussions actuelles .....	133
11.4.2	MOCS et exigences de données pour la classification environnementale .....	134
11.4.2.1	Principe .....	134
11.4.2.2	Conséquences attendues pour les dossiers des « producteurs » de la filière ....	134
12.	Coût indirect.....	135
12.1	Le contexte de la révision du CLP pour les NCS : .....	135
12.1.1	MOCS et évaluation des données pour la classification CMR.....	135

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	5



12.1.2	MOCS et évaluation des données pour la classification PBT/vPvB et PMT .....	138
12.1.3	Classification PE .....	139
12.1.4	Impact potentiellement envisageable des MOCS pour la Classification des Huiles Essentielles .....	139
12.2	Coût indirect et conséquences éventuelles de la modification de la classification dangereuse des NCS : .....	139
12.3	Enjeux économiques pour l'ensemble de la filière : .....	141
13.	CONCLUSION pour la partie évaluation budgétaire de l'impact des révisions potentielles de REACH et du CLP.....	142
	Références : publication / littérature scientifique (par ordre alphabétique).....	144
14.	Références.....	148

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	6





## 1. Présentation de l'étude

Cette étude a pour objet la réalisation d'une étude d'impact économique de l'application des révisions en cours et prévisionnelles des règlements REACH et CLP.

Ces travaux se sont déroulés selon 3 phases, telles que décrites dans le cahier des charges fourni par FranceAgriMer pour cette étude<sup>1</sup>:

1. Rapport de Phase 1 : Identifier l'ensemble des classifications de danger connues des constituants des huiles essentielles (HE) produites en France pour les classes de danger concernées par l'approche MOCS. Recenser dans la littérature scientifique, dans les avis d'agences sanitaires ou d'expertises et dans les données fournies par les industriels, les données qui pourraient concerner le caractère potentiellement perturbateur endocrinien (PE) des HE et de certains de leurs constituants.
2. Rapport de Phase 2 : Recenser l'ensemble des méthodes d'analyse et d'essais qui pourront être utilisées pour répondre aux futures exigences des règlements REACH et CLP concernant le danger de perturbation endocrinienne ; ce recensement identifiera les limites de ces méthodes afin de mettre en évidence l'éventuelle nécessité de mettre en œuvre ou développer des méthodes spécifiques.
3. Rapport de Phase 3 : Estimer les impacts économiques sur la filière française des HE, selon divers scénarii d'évolution réglementaire, qui incluent en particulier l'impact pour les petits volumes de production (1-10 tonnes/an).

## 2. Objectif et présentation de la Phase 1 : Réaliser l'état des lieux des résultats scientifiques disponibles et des propriétés dérivées CMR et potentielles PE, PBT/PMT des huiles essentielles choisies et de leurs constituants

L'objectif de la phase 1 est de collecter les informations nécessaires permettant d'aboutir à l'objectif ultime de l'étude, à savoir estimer les impacts économiques sur la filière française des huiles essentielles en termes :

- De coût direct des études et travaux, nécessaires à la mise en conformité, liés aux potentielles mises à jour de REACH et du CLP, notamment en cas de fusion des Annexes VII et VIII du règlement REACH ou en cas d'exigence de données à fournir pour caractériser le potentiel de perturbateur endocrinien des substances.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	7



- Du risque de coût indirect de perte de part de marché pour les huiles essentielles considérées à cause de l'interdiction de leur usage si les nouveaux critères d'évaluation des dossiers impliquaient qu'elles doivent être considérées comme des substances perturbatrices endocriniennes (PE), persistantes, mobiles, toxiques (PMT) ou persistantes, bioaccumulables toxiques (PBT).

Durant la phase 1, les actions suivantes ont été menées en parallèle (la première permettant l'autre et inversement) :

1. Préciser les contours de l'étude :
  - a. Sélection définitive des 10 Huiles Essentielles.
  - b. Préciser les problématiques inhérentes aux mises à jour prévues de REACH et du CLP comme pouvant impacter la filière des huiles essentielles comme :
    - i. Le besoin de compilation de nouvelles informations en cas de fusion des annexes VII et VIII et CSR (i.e. Chemical Safety Report = rapport d'évaluation de la sécurité chimique sur la base du CSA, i.e. Chemical Safety Assessment) dès la bande de tonnage d'enregistrement de 1 t/an. Les « endpoints » (propriété) d'intérêt ont ainsi été répertoriés.
    - ii. Le besoin de comparer les 2 approches, et la pertinence d'utiliser les données sur la substance naturelle complexe elle-même ou de classer sur la base des constituants. Les informations existantes pertinentes sur le sujet (donc pas forcément uniquement sur les endpoints CMR, PE, PMT ou PBT) ont ainsi été répertoriées.
2. Collecter les informations :
  - a. De manière exhaustive de toutes les informations de classification et de résultats/conclusions d'« endpoint »/propriété pour les huiles essentielles et leurs constituants, via le site disséminé de l'ECHA, le « IFRA Labelling Manual <sup>2</sup> » et base de données sur le caractère de perturbateur endocrinien des substances.
  - b. De manière ponctuelle en fonction des informations fournies par certains membres du COPIL ou enregistrant principal (LR) des dossiers REACH concernés via échanges e-mail, dépôt sur le site de partage d'information de CEHTRA dédié « PRIMO », entretien téléphonique...

**Il est à noter que l'ensemble des résultats et des références collectées en plus des données déjà à disposition de CEHTRA représente une base de données très conséquente. Le but de l'étude n'est pas de mettre à jour les dossiers d'enregistrement REACH, ni de conclure sur les propriétés dangereuses des huiles essentielles sélectionnées et de leurs constituants. Ainsi, la revue critique et exhaustive de toutes ces données ne rentre pas dans le cadre de cette étude.**

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	8



L'état des lieux des connaissances a été réalisé à une période donnée sans que les mises à jour réglementaires définitives n'aient encore été adoptées. Ainsi, plusieurs discussions étaient concomitantes avec la période de recherche des informations existantes sur la problématique de cette étude. C'est pourquoi les informations énoncées dans cette étude sont incertaines car les interprétations en dérivant sont sujet à évolution potentielle, notamment, en ce qui concerne :

- Les scénarios de modification réglementaire de REACH et du CLP, leur probabilité de mise en application, et leur impact à l'échelle de la filière.
- Les propositions de classification de danger des substances sont discutées et revues de manière régulière et ces propositions ne sont donc pas figées.

Les données inventoriées pour cet état des lieux des connaissances (Phase 1) ont ainsi servi de sources documentaires pour les travaux d'analyse des phases 2 et 3.

En fonction des échéances de délivrance des rapports et présentations liées au cahier des charges de l'étude, la phase 1 de collecte des informations nécessaires s'est déroulée de début juin à mi-juillet 2022. Toutefois, en raison de leur criticité pour l'analyse de phases 2 et 3, certaines informations trouvées ou qui nous ont été communiquées ultérieurement jusqu'à octobre 2022, ont parfois été prises en compte dans le cadre de cette étude.

En fonction des informations collectées, chaque huile essentielle a fait l'objet d'un premier profilage en catégorisant les substances en fonction de l'impact potentiel budgétaire des mises à jour direct et/ou indirect et plus ou moins important en fonction de l'huile essentielle et du critère développé.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	9



## 3. Présentation des informations collectées

### 3.1 Types de données collectées

#### 3.1.1 Données liées aux exigences des annexes VII et VIII actuelles de REACH

Parmi les dossiers d'enregistrement des 10 huiles essentielles sélectionnées, il n'en existe aucun qui couvre une bande de tonnage supérieure à 100 t/an. Ceci est représentatif des dossiers d'enregistrement des huiles essentielles dans le cadre de REACH. Sur la centaine de dossiers réalisée par CEHTRA pour les Substances Naturelles Complexes, seul un (l'huile essentielle d'Eucalyptus globulus) couvre une bande de tonnage supérieure à 100 t/an avec une bande de tonnage maximale entre 100 et 1 000 t/an.

Pour compiler les données présentes dans le tableau Excel, la méthodologie suivante a été suivie :

Sélection des endpoints/exigences de données dans les dossiers d'enregistrement REACH (en fonction des mises à jour estimées comme ayant un impact budgétaire) :

- Fusion des annexes VII et Annexes VIII : les endpoints de l'annexe VIII ont tous été sélectionnés par défaut.
- Évaluation des risques (ou Chemical Safety Assessment) dès la bande de tonnage d'enregistrement de 1 à 10 t/an : certains endpoints de l'annexe VII ont été sélectionnés.
- Critères d'évaluation des substances (via les MOCS ou l'introduction d'usage essentiel et la nouvelle façon d'évaluer les dossiers par l'ECHA en résultant pour les propriétés CMR, PBT notamment) : certains endpoints de l'annexe VII ont été sélectionnés

Ainsi, le tableau suivant dresse la liste des endpoints selon :

- qu'ils n'ont pas été sélectionnés pour la compilation des données car pas de changement estimé lié à la future mise en place, ou
- qu'ils ont été sélectionnés et donnée requise actuellement à l'annexe VII, ou
- qu'ils ont été sélectionnés et donnée requise actuellement à l'annexe VIII.

Tableau 1 : Liste des endpoints des annexes VII et VIII du Règlement REACH actuel potentiellement impactés ou non par la révision des Règlements REACH et CLP

Endpoint	Potentiel impact si mise à jour réglementaire
<b>Physical and chemical properties</b>	
State of the substance at 20°C and 101,3 kPa	-
Melting point / Freezing point	-
Boiling point	-
Relative density	-

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	10



Your Specialties, Our Expertise

<b>Endpoint</b>	<b>Potentiel impact si mise à jour réglementaire</b>
Granulometry	-
Vapour pressure	Annexe VII
Partition coefficient n-octanol/ water	Annexe VII
Water solubility	Annexe VII
Surface tension	-
Flash-point	-
Auto flammability / self-ignition temperature	-
Flammability	-
Explosive properties	-
Oxidising properties	-
<b>Toxicological information</b>	
Skin irritation / corrosion	-
Eye irritation / damage	-
Skin sensitisation	-
Acute toxicity_oral route	-
In vitro gene mutation study in bacteria - Ames test	Annexe VII
In vitro cytogenicity study in mammalian cells (CAT, MNT)	Annexe VIII
In vitro gene mutation study in mammalian cells (MLA,HPRT)	Annexe VIII
Acute toxicity 2 <sup>nd</sup> route_inhalation/dermal	Annexe VIII
Short-term repeated dose toxicity study (28 days)	Annexe VIII
Screening for reproduction/developmental toxicity	Annexe VIII

<b>Projet N°</b>	<b>Rapport N°</b>	<b>Date</b>	<b>N° page</b>
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	11



Your Specialties, Our Expertise

<b>Endpoint</b>	<b>Potentiel impact si mise à jour réglementaire</b>
Toxicokinetics	Annexe VIII
<b>Environmental fate and pathways</b>	
Biodegradability	Annexe VII et Annexe VIII
Hydrolysis	Annexe VIII
Adsorption / desorption	Annexe VIII
<b>Ecotoxicological information</b>	
Short-term toxicity testing on invertebrates	Annexe VII
Growth inhibition study aquatic plants	Annexe VII
Short-term toxicity testing fish	Annexe VIII
Activated sludge respiration inhibition testing	Annexe VIII

Les données compilées dans le tableau Excel ont permis de :

- Dresser l'existant, à savoir le contenu des dossiers d'enregistrement, tel que disséminé sur le site de l'ECHA pour les 10 huiles essentielles considérées et les constituants quand ils ont été eux-mêmes enregistrés.
- Présenter les résultats d'étude obtenus en testant les huiles essentielles dans leur ensemble.

<b>Projet N°</b>	<b>Rapport N°</b>	<b>Date</b>	<b>N° page</b>
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	12



### 3.1.2 Substances listées comme potentiellement préoccupantes concernant leur potentiel de perturbation endocrinienne

En plus des endpoints susmentionnés pour les huiles essentielles et leurs constituants, le tableau Excel des données compilées, répertorie aussi pour chaque huile essentielle et chaque constituant les résultats issus de la base de données sur le caractère de perturbateur endocrinien des substances.

La base de données sur le caractère de perturbateur endocrinien (PE) des substances reprend les informations des 18 listes suivantes :

REACH - ANNEXE XIV (autorisation) <sup>3</sup>	REACH - liste SVHC (article 59) <sup>4</sup>	ECHA - PACT - RMOA <sup>5</sup>	ECHA - CoRAP <sup>6</sup>	ANSES <sup>7</sup>	Danish EPA List of EDC <sup>8</sup>
UN Environment Program (WHO) <sup>9</sup>	BKH List (2000) <sup>10</sup>	BKH - RPS List (2002) <sup>11</sup>	DHI List (2007) <sup>12</sup>	EdList.org List I <sup>13</sup>	EdList.org List II
EdList.org List III	EU Commission Impact Assessment <sup>14</sup>	DeDUCT Database 2.0 <sup>15</sup>	TEDX List <sup>16</sup>	SIN List <sup>17</sup>	ETUC List <sup>18</sup>

La base de données a été développée en interne comme outil pour dériver la catégorie de préoccupation pour le caractère de perturbateur endocrinien en fonction du nombre de liste(s) et de la nature de la, des liste(s) sur laquelle(s) se trouve la substance.

Les résultats de l'évaluation effectuée aboutissent à la catégorisation suivante des substances :

- Substances pour lesquelles la probabilité qu'elles soient PE est forte.
- Substances pour lesquelles on ne peut pas affirmer qu'elles sont un PE mais pour lesquelles la suspicion est forte.
- Substances pour lesquelles il y a des informations préoccupantes, mais pas assez pour permettre un jugement approfondi.
- Substances pour lesquelles la probabilité qu'elles soient PE est faible ou substance non évaluée dans les bases de données étudiées.

Un score est attribué à chaque liste en fonction de la robustesse de la liste (allant d'un score de 4 pour les listes provenant d'ONG à un score de 10 pour les listes récentes émanant des autorités réglementaires). Dans le tableau Excel nous avons indiqué la catégorie (et couleur associée) ainsi que la ou les listes qui conduisent à cette catégorisation.

Si la substance est utilisée dans un produit biocide ou phytopharmaceutique, une évaluation approfondie a été réalisée, comme imposé par les règlements biocides et phytopharmaceutique. Pour ces substances, la preuve argumentée d'une absence ou d'une présence d'effet PE répondant aux critères PE de la commission européenne est disponible. Il est donc possible de conclure, sur la base

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	13



des connaissances disponibles à date sur le caractère PE ou non PE avéré de ces substances.

Si la substance est répertoriée dans l'une des listes réglementaires suivantes : Annexe XIV de REACH, liste SVHC de REACH (selon le critère de potentiel PE) ou la liste I de l'ED list (endocrine disruptor lists), la substance est directement classée en rouge (substances pour lesquelles la probabilité qu'elles soient PE est forte). Pour les substances citées sur ces listes le potentiel PE pourrait être considéré comme avéré.

Si la substance est répertoriée dans une ou plusieurs autres listes, la somme des scores correspondants à chaque liste est calculée pour permettre de déterminer la catégorie.

Si la substance n'apparaît dans aucune liste, elle est classée en blanc avec la mention Proba faible (Substances pour lesquelles la probabilité qu'elles soient PE est faible ou substance non évaluée dans les bases de données étudiées.)

Les constituants ou huiles essentielles n'ayant pas de numéro CAS n'ont pas pu être recherchés dans ces listes via cette base de données. Dans ce cas, aucune mention n'est indiquée dans le fichier Excel.

**Ces listes ne nous renseignent pas sur la disponibilité des études qui seront potentiellement requises pour les dossiers d'enregistrement à plus d'une tonne/an ou plus de 10 t/an. Mais elles permettent d'identifier si une problématique spécifique est susceptible d'apparaître pour une huile essentielle et/ou un ou plusieurs de ses constituants, sur la base des connaissances acquises jusqu'à présent et des bases de données utilisées et référencées dans le cadre de cette étude.**

Il est à noter que les informations présentes dans les dossiers réglementaires biocides et pesticides n'ont pas été prises en compte et que la méthodologie de l'ANSES utilisée pour hiérarchiser les substances d'intérêt PE ne permet pas de déterminer la potentielle classification de la substance en tant que PE selon la proposition des futurs critères de classification des PE du CLP.

### 3.1.3 Autres données

Les données suivantes ont été également compilées dans le tableau Excel, car estimées comme pertinentes pour estimer directement l'impact de la mise à jour des dossiers d'enregistrement en cas de mise à jour du règlement REACH dans le cadre de cette phase 1 :

- Informations plus ou moins détaillées (du fait de l'exigence de conserver la confidentialité de ces informations par les notifiants) sur la composition des huiles essentielles présentée dans les dossiers d'enregistrement,
- Informations sur l'existence dans les dossiers d'enregistrement disséminés de données disponibles requises à des annexes supérieures à celles de l'annexe 8.

Les données suivantes n'ont pas été compilées dans le tableau Excel, car estimées comme non pertinentes pour estimer directement l'impact de la mise à jour des dossiers d'enregistrement en cas de mise à jour du règlement REACH dans le cadre de cette phase 1.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	14





Toutefois, elles ont été collectées comme pouvant être d'intérêt pour développer l'analyse lors des phases 2 et 3 de l'étude :

- Documentation réglementaire :
  - Documents guides liés à l'enregistrement des substances Naturelles Complexes<sup>19</sup>,
  - Rapports/Présentations/Comptes-rendus en lien avec les modifications des règlements REACH et CLP et plus généralement avec la mise en place de la politique de « Green Deal », actuellement en discussions à l'échelle de la Commission Européenne...
- Documentation de la filière :
  - Position relative à l'introduction de la classe de danger « perturbateurs endocriniens suspectés » du secteur des huiles essentielles,
  - Position relative à l'introduction des MOCS dans le règlement CLP,
  - Position relative à la révision estimée du règlement REACH,
  - Position relative à la pertinence de l'évaluation du caractère sensibilisant de certains constituants des huiles essentielles et des huiles essentielles elles-mêmes en résultant...
- Documentation technique :
  - Référence bibliographiques et synthèse bibliographiques relatives au caractère de perturbateur endocrinien et plus généralement à des effets de ce type des huiles essentielles et/ou de leurs constituants...
- Documentation économique :
  - Coût des études requises selon les annexes VII et VIII actuelles des dossiers REACH,
  - Notes synthétiques d'impact socio-économique international de l'IFEAT pour les huiles essentielles « Lavender », « Cornmint » et « Geranium Pelargonium » ...

### **3.2 Profil des 10 huiles essentielles en perspective des potentielles mises à jour de REACH et du CLP**

Les 10 Huiles Essentielles des plantes suivantes ont été sélectionnées pour cette étude :

- 1 - Lavandin
- 2 - Lavande
- 3 - Sauge sclarée
- 4 - Coriandre graine
- 5 - Pin sylvestre
- 6 - Menthe poivrée
- 7 - Ylang Ylang
- 8 - Vétiver
- 9 - Géranium Rosat / bourbon
- 10 - Thym

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	15



En fonction du principal critère de choix, à savoir être représentatives de la production française en volume et en valeur, toutes ces Huiles Essentielles feront l'objet de l'analyse des coûts indirects de perte de part de marché potentielle.

L'existence d'un dossier d'enregistrement REACH, et l'obtention d'une gamme représentative d'huiles essentielles en fonction de la nature des constituants et de leurs propriétés, notamment concernant leur caractère de potentiel perturbateur endocrinien et de CMR ont également été retenus comme critères d'inclusion dans l'étude.

Pour chacune des Huiles Essentielles, le profil par rapport aux mises à jour des Règlements REACH et CLP et à l'impact potentiel en terme budgétaire sont présentés ci-après, à savoir :

- Données administratives et de composition :
  - Volume et lieu (métropole et/ou DOM TOM)
  - Enregistrement ou non par distillerie(s) française(s), nombre(s) et proportion, y compris bande(s) de tonnage relative(s) par rapport à l'ensemble de la soumission conjointe.
  - Identifiants REACH et SIP « Substance Identity Profile » et composants CMR repérés\*.
- Impact mise à jour du contenu du dossier
- Points d'intérêt spécifiques identifiés\* :
  - Identité des constituants clés pour l'évaluation des risques environnementale\*
  - Résultats existants sur la NCS\* Informations préliminaires sur potentiel PE

\* Remarque :

Les données collectées de manière exhaustive dans le tableau Excel sont présentées dans ce rapport de manière plus synthétique.

## 3.2.1 Lavandin

### 3.2.1.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs

L'huile essentielle de Lavandin est la principale huile essentielle produite sur le territoire français (environ 2000 t/an, cf. information juillet 2022 communiquée par le CIHEF).

En date de mai 2022 (les chiffres étant évolutifs, ils ont volontairement été arrondis), sur les 135 entreprises ayant enregistré cette substance dans le cadre de REACH (cette substance est couverte par un consortium EFEO : le « consortium Linalool »), presque 100 sont des distilleries françaises dont environ la moitié a enregistré sur la bande de tonnage entre 10 et 100 t/an.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	16



Impact pour le dossier commun et la soumission conjointe :

Puisqu'un dossier à plus de 10 t/an a déjà été soumis pour cette substance, l'impact de modifications de REACH et du CLP en termes de coûts techniques concerne les nouvelles exigences prévues pour ce type de dossiers couvrant les exigences des annexes VII et VIII et incluant un CSR (Chemical Safety Report) :

- Évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne.
- Ajout d'un MAF (Mixture Assessment Facteur) pour l'évaluation effectuée dans le cadre du CSR ; cette substance étant classée comme dangereuse pour l'homme et l'environnement.

L'impact en termes de coûts administratifs serait élevé, puisqu'il faudrait répartir les coûts communs du dossier à plus de 10 t/an, non plus seulement entre les entreprises ayant enregistré à cette bande de tonnage, mais à l'ensemble des entreprises, y compris celles qui ont enregistré à plus d'1 t/an, pour lesquelles le coût du dossier serait plus élevé qu'auparavant en fonction de la mise à jour anticipée de REACH et CLP.

### 3.2.1.2 Informations à disposition

#### « Cartographie REACH de la substance »

Les quatre principales qualités de lavandin produites sur le territoire français (lavandin grosso, abrial, super et sumian) sont regroupées en un seul dossier d'enregistrement avec les identifiants de substance suivants :

Tableau 2 : Identifiants clés du lavandin oil pour l'enregistrement REACH

EC Number	294-470-6
EC Name	Lavender, Lavandula hybrida, ext,
EC Description	Extractives and their physically modified derivatives such as tinctures, concretes, absolutes, essential oils, oleoresins, terpenes, terpene-free fractions, distillates, residues, etc., obtained from Lavandula hybrida, Labiatae.

Son nom dérivé selon la nomenclature IUPAC est le suivant : "Essential oil of Lavandula hybrida (Labiatae) obtained from flowering tops (recently cut) by steam distillation"

La classification (« Self-Classification » de la substance est la suivante) :

- Skin Sens 1B, H317
- Eye Irr 2, H319
- Aquatic chronic 3, H412

20 constituants sont listés dans le SIP « Substance Identity Profile » régulièrement communiqué pour les entreprises manifestant leur intérêt potentiel à rejoindre la soumission conjointe de cette substance :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	17



Tableau 3 : liste des constituants et de leur intervalle de concentration identifiés pour l'enregistrement REACH du lavandin oil

Constituent	Concentration range
linalool EC no.: 201-134-4	>=24 - <=55 % (w/w)
linalyl acetate. EC no.: 204-116-4	>=13.5 - <=47 % (w/w)
camphor. EC no.: 200-945-0	>=3 - <=13 % (w/w)
1,8-cineole. EC no.: 207-431-5	>=0 - <=16 % (w/w)
(E)-beta-ocimene. EC no.: 223-241-5	>=0 - <=8 % (w/w)
L-borneol. EC no.: 207-353-1	>=0 - <=8.5 % (w/w)
(Z)-beta-ocimene. EC no.: 222-081-3	>=0 - <=6 % (w/w)
terpineol-4. EC no.: 209-235-5	>=0 - <=7 % (w/w)
beta caryophyllene. EC no.:	>=0 - <=5 % (w/w)
lavandulyl acetate. EC no.: 247-327-7	>=0 - <=3.5 % (w/w)
beta-farnesene. EC no.: 278-628-1	>=0 - <=2 % (w/w)
Lavandulol. EC no.: 261-264-2	>=0 - <=2 % (w/w)
germacrene D EC no.:	>=0 - <=2 % (w/w)
alpha terpineol. EC no.: 202-680-6	>=0 - <=2.5 % (w/w)
dipentene EC no.: 205-341-0	>=0 - <=2.3 % (w/w)
hexyl butyrate. EC no.: 220-136-6	>=0 - <=1.5 % (w/w)
octan-3-one. EC no.: 203-423-0	>=0 - <=1.5 % (w/w)
Myrcene, beta- EC no.: 204-622-5	>=0 - <=1.5 % (w/w)
p-cymene. EC no.: 202-796-7	>=0 - <=0.72 % (w/w)
gamma-terpinene. EC no.: 202-794-6	>=0 - <=0.4 % (w/w)
geraniol. EC no.: 203-377-1	>=0 - <=0.8 % (w/w)

Les composants listés et les intervalles de concentration associés sont évolutifs :

Le p-cymene et le gamma-terpinene sont apparus, bien que leur limite supérieure d'intervalle de concentration soit inférieure à 1 % à partir du moment où leur potentiel reprotoxique a été identifié (self - classification); ce qui n'était pas encore le cas au moment de la compilation initiale du dossier à partir de 2012.

Les intervalles de teneur en tel ou tel constituant sont également évolutifs puisque cette huile essentielle est un UVCB, au sens de REACH, donc est de composition variable d'une année sur l'autre (voire d'une saison à l'autre), d'une zone géographique à l'autre. De plus, puisque tous les membres de la soumission conjointe doivent être couverts, leur variation de résultats d'analyse entraîne parfois la modification d'intervalle de concentration commun à couvrir dans le dossier pour tel ou tel constituant.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	18



Bien que certaines informations de composition soient évolutives, d'autres ne sont pas considérées comme évolutives et peuvent être considérées clés pour l'évaluation des risques :

Deux constituants, le linalool et le linalyl acetate sont très majoritaires par rapport à tous les autres. Un troisième, le camphre, est présent de manière constante (limite inférieure d'intervalle de concentration : 3 %) et peut atteindre plus de 10 % de la composition (limite supérieure d'intervalle de concentration: 13 %). Ces 3 composants ont ainsi été sélectionnés comme entités d'évaluation (Assessment Entity : AE) pour conduire la partie évaluation des risques pour l'environnement du CSA et rédiger le CSR en résultant.

Données disponibles/générées pour REACH sur « l'huile essentielle en elle-même »

Pour les endpoints de Physico-Chimie du dossier, des données ont été générées pour les endpoints où la conduite d'essai était techniquement faisable et/ou l'approche de compilation des informations sur les constituants n'était pas pertinente.

Pour la partie toxicologie, les endpoints suivants sont couverts dans le dossier par des données sur la substance elle-même :

*Tableau 4 : liste des endpoints/propriétés où des essais de toxicologie conduits sur le lavandin oil sont présentés dans le dossier d'enregistrement REACH*

Skin irritation
Eye irritation
Skin sensitization
In vitro gene mutation study in bacteria - Ames test
In vitro gene mutation study in mammalian cells (HPRT...)
Acute toxicity by oral route
Acute toxicity dermal route

Pour la partie environnement/écotoxicologie, les endpoints suivants sont couverts dans le dossier par des données sur la substance elle-même :

*Tableau 5 : liste des endpoints/propriétés où des essais d'écotoxicologie/environnement conduits sur le lavandin oil sont présentés dans le dossier d'enregistrement REACH*

Short-term Daphnia toxicity
Growth inhibition study aquatic plant (algae)
Short-term fish toxicity
Ready biodegradability

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	19



### Données concernant l'évaluation du caractère de potentiel de perturbation endocrinienne

Le lavandin oil est non présent sur les bases de données listant les substances en fonction de leur potentiel de perturbateur endocrinien.

Sur les 20 constituants identifiés dans le SIP, un seul de ses constituants y est présent, il s'agit du géranioïl qui est listé ainsi : « Substance pour laquelle il y a des informations préoccupantes, mais pas assez pour permettre un jugement approfondi ».

En fonction des données disponibles dans la littérature, il apparaît que le caractère du potentiel de perturbation endocrinienne a été étudié.

## **3.2.2 Lavande**

### **3.2.2.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs**

L'huile essentielle de Lavande est l'une des principales huiles essentielles produite sur le territoire français (environ 140 t/an, cf. information juillet 2022 communiquée par le CIHEF).

En date de mai 2022 (les chiffres étant évolutifs, ils ont volontairement été arrondis), sur les 150 entreprises ayant enregistré cette substance dans le cadre de REACH (cette substance est couverte par un consortium EFEO : le « consortium Linalool »), 35 sont des distilleries françaises dont 3 ont enregistré sur la bande de tonnage entre 10 et 100 t/an.

Impact pour le dossier commun et la soumission conjointe :

Puisqu'un dossier à plus de 10 t/an a déjà été soumis pour cette substance, l'impact de modifications de REACH et du CLP en termes de coûts techniques concerne les nouvelles exigences prévues pour ce type de dossiers couvrant les exigences des annexes VII et VIII et incluant un CSR (Chemical Safety Report) :

- Évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne.
- Ajout d'un MAF (Mixture Assessment Facteur) pour l'évaluation effectuée dans le cadre du CSR ; cette substance étant classée comme dangereuse pour l'homme et l'environnement.

L'impact en termes de coûts administratifs serait élevé, puisqu'il faudrait répartir les coûts communs du dossier à plus de 10 t/an, non plus seulement entre les entreprises ayant enregistré à cette bande de tonnage, mais à l'ensemble des entreprises, y compris celles qui ont enregistré à plus d'1 t/an, pour lesquelles le coût du dossier serait plus élevé qu'auparavant en fonction de la mise à jour anticipée de REACH et CLP.

### **3.2.2.2 Informations à disposition**

#### « Cartographie REACH de la substance »

Les quatre principales qualités de lavande produites sur le territoire français (lavande fine, maillette, matherone et clonale) sont regroupées en un seul dossier d'enregistrement avec les identifiants de substance suivants :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	20



Tableau 6 : Identifiants clés du lavender oil pour l'enregistrement REACH

EC Number	289-995-2
EC Name	Lavender, Lavandula angustifolia, ext.
EC Description	Extractives and their physically modified derivatives such as tinctures, concretes, absolutes, essential oils, oleoresins, terpenes, terpene-free fractions, distillates, residues, etc ... Obtained from Lavandula angustifolia angustifolia, Labiatae.

Son nom dérivé selon la nomenclature IUPAC est le suivant : « Essential oil of Lavandula angustifolia Mill. (Lamiaceae) obtained from flowering tops by steam distillation ».

Le dossier couvre également la lavande bulgare. À l'inverse, 14 références d'extrait (selon N°EC et description associées) ont été écartées du scope de l'enregistrement en juillet 2013, car considérées comme n'existant pas sur le marché.

La classification (« Self-Classification » de la substance est la suivante) :

Self Classif :

- Asp. Tox. 1, H304
- Eye Irr 2, H319
- Skin Sens 1B, H317
- Aquatic Chronic 3, H412

21 constituants sont listés dans le SIP « Substance Identity Profile » régulièrement communiqué pour les entreprises manifestant leur intérêt potentiel à rejoindre la soumission conjointe de cette substance :

Tableau 7 : liste des constituants et de leur intervalle de concentration identifiés pour l'enregistrement REACH du lavender oil

Constituent	Concentration range
linalyl acetate. EC no.: 204-116-4	>=22 - <=53 % (w/w)
linalool EC no.: 201-134-4	>=9.8 - <=50 % (w/w)
(E)-beta-ocimene. EC no.: 223-241-5	>=0 - <=15 % (w/w)
1,8-cineole. EC no.: 207-431-5	>=0 - <=5 % (w/w)
camphor. EC no.: 200-945-0	>=0 - <=3 % (w/w)
(Z)-beta-ocimene. EC no.: 222-081-3	>=0 - <=11 % (w/w)
terpineol-4. EC no.: 209-235-5	>=0 - <=8.5 % (w/w)
lavandulyl acetate. EC no.: 247-327-7	>=0 - <=11 % (w/w)
L-borneol. EC no.: 207-353-1	>=0 - <=5 % (w/w)
beta caryophyllene. EC no.:	>=0 - <=10 % (w/w)
octan-3-one. EC no.: 203-423-0	>=0 - <=5 % (w/w)
Lavandulol. EC no.: 261-264-2	>=0 - <=4 % (w/w)

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	21



Your Specialties, Our Expertise

beta-farnesene. EC no.: 278-628-1	>=0 - <=7 % (w/w)
3-methylidene-6-propan-2-ylcyclohexene. EC no.: 209-081-9	>=0 - <=2 % (w/w)
alpha terpineol. EC no.: 202-680-6	>=0 - <=2.8 % (w/w)
geraniol. EC no.: 203-377-1	>=0 - <=2 % (w/w)
geranyl acetate. EC no.: 203-341-5	>=0 - <=2 % (w/w)
Myrcene, beta- EC no.: 204-622-5	>=0 - <=2 % (w/w)
dipentene EC no.: 205-341-0	>=0 - <=2 % (w/w)
hexyl butyrate. EC no.: 220-136-6	>=0 - <=0.7 % (w/w)
gamma-terpinene. EC no.: 202-794-6	>=0 - <=0.4 % (w/w)

Les composants listés et les intervalles de concentration associés sont évolutifs :

Le gamma-terpinene est apparu, bien que sa limite supérieure d'intervalle de concentration soit inférieure à 1 % à partir du moment où son potentiel reprotoxique a été identifié (self-classification) ; ce qui n'était pas encore le cas au moment de la compilation initiale du dossier à partir de 2012.

Les intervalles de teneur en tel ou tel constituant sont également évolutifs puisque cette huile essentielle est un UVCB, au sens de REACH, donc est de composition variable d'une année sur l'autre, d'une zone géographique à l'autre. De plus, puisque tous les membres de la soumission conjointe doivent être couverts, leur variation de résultats d'analyse entraîne parfois la modification d'intervalle de concentration commun à couvrir dans le dossier pour tel ou tel constituant.

Bien que certaines informations de composition soient évolutives, d'autres ne sont pas considérées comme évolutives et peuvent être considérées clés pour l'évaluation des risques:

Deux constituants, le linalool et le linalyl acetate sont très majoritaires par rapport à tous les autres. Un troisième, le beta-ocimène (formes Z et E confondues), peut être présent de manière assez élevée (> 15 %). Ces 3 composants ont ainsi été sélectionnés comme entités d'évaluation (Assessment Entity : AE) pour conduire la partie évaluation des risques pour l'environnement du CSA et rédiger le CSR en résultant.

#### Données disponibles/générées pour REACH sur « l'huile essentielle en elle-même »

Pour les endpoints de Physico-Chimie du dossier, des données ont été générées pour les endpoints où la conduite d'essai était techniquement faisable et/ou l'approche de compilation des informations sur les constituants n'était pas pertinente.

Pour la partie toxicologie, les endpoints suivants sont couverts dans le dossier par des données sur la substance elle-même :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	22





Tableau 8 : liste des endpoints/propriétés où des essais de toxicologie conduits sur le lavender oil sont présentés dans le dossier d'enregistrement REACH

Skin irritation
Eye irritation
Skin sensitization
In vitro gene mutation study in bacteria - Ames test
In vitro cytogenicity study in mammalian cells (chromosome aberration...)
Acute toxicity by oral route
Acute toxicity dermal route

Pour la partie environnement/écotoxicologie, les endpoints suivants sont couverts dans le dossier par des données sur la substance elle-même :

Tableau 9 : liste des endpoints/propriétés où des essais d'écotoxicologie/environnement conduits sur le lavender oil sont présentés dans le dossier d'enregistrement REACH

Short-term Daphnia toxicity
Growth inhibition study aquatic plant (algae)
Short-term fish toxicity
Activated sludge respiration inhibition
Ready biodegradability

#### Données concernant l'évaluation du caractère de potentiel de perturbation endocrinienne

Le lavender oil est non présent sur les bases de données listant les substances en fonction de leur potentiel de perturbateur endocrinien

Sur les 21 constituants identifiés dans le SIP, un seul de ses constituants y est présent, il s'agit du géranol qui est listé ainsi : « Substance pour laquelle il y a des informations préoccupantes, mais pas assez pour permettre un jugement approfondi ».

En fonction des données disponibles dans la littérature, il apparait que le caractère du potentiel de perturbation endocrinienne a été étudié.

## 3.2.3 Sauge sclarée

### 3.2.3.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs

L'huile essentielle de sauge sclarée est une huile essentielle produite sur le territoire français (environ 30 t/an, cf. information juillet 2022 communiquée par le CIHEF).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	23



En date de mai 2022 (les chiffres étant évolutifs, ils ont volontairement été arrondis), un peu plus de la moitié des 30 entreprises ayant enregistré cette substance dans le cadre de REACH (cette substance est couverte par un consortium EFEO : le « consortium Linalool »), sont des distilleries françaises entre 1 et 10 t/an (bande de tonnage maximale de la soumission conjointe).

Impact pour le dossier commun et la soumission conjointe :

Puisqu'il n'existe pas de dossier à plus de 10 t/an soumis pour cette substance, l'impact de modifications de REACH et du CLP en termes de coûts techniques concerne les nouvelles exigences prévues pour ce type de dossiers couvrant les anciennes exigences des annexes VIII et incluant un CSR (Chemical Safety Report) :

- Evaluation du potentiel de perturbation endocrinienne.
- Données exigées jusqu'ici uniquement pour l'annexe 8, dont données sur vertébrés
- CSR (incluant MAF) : cette substance étant classée comme dangereuse pour l'homme et l'environnement.

L'impact en termes de coûts administratifs serait élevé, puisqu'il faudrait répartir les coûts pour les nouvelles études à 30 entreprises, pour lesquelles le coût du dossier serait plus élevé qu'auparavant en fonction de la mise à jour anticipée de REACH et CLP.

### 3.2.3.2 Informations à disposition

« Cartographie REACH de la substance »

Il existe un seul dossier d'enregistrement pour l'huile essentielle avec les identifiants de substance suivants :

Tableau 10 : Identifiants clés du Clary sage oil pour l'enregistrement REACH

EC Number	283-911-8
EC Name	Sage, Salvia sclarea, ext.
EC Description	Extractives and their physically modified derivatives such as tinctures, concretes, absolutes, essential oils, oleoresins, terpenes, terpene-free fractions, distillates, residues, etc., obtained from Salvia sclarea, Labiatae.

Son nom dérivé selon la nomenclature IUPAC est le suivant : "Essential oil of Salvia sclarea (Labiatae) obtained from leaves, flowers and twigs by steam distillation".

La classification (« Self-Classification » de la substance est la suivante) :

- Skin Sens 1B, H317
- Aquatic Chronic 3, H412

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	24



12 constituants sont listés dans le SIP « Substance Identity Profile » régulièrement communiqué pour les entreprises manifestant leur intérêt potentiel à rejoindre la soumission conjointe de cette substance :

Tableau 11: liste des constituants et de leur intervalle de concentration identifiés pour l'enregistrement REACH du Clary sage oil

Constituent	Concentration range
linalyl acetate. EC no.: 204-116-4	>=45 - <=78 % (w/w)
linalool EC no.: 201-134-4	>=6 - <=30 % (w/w)
Germacrene EC no.:	>=0.5 - <=22 % (w/w)
alpha terpineol. EC no.: 202-680-6	>=0 - <=6 % (w/w)
Beta-Caryophyllene EC no.:	>=0 - <=5 % (w/w)
Geranyl acetate EC no.: 203-341-5	>=0 - <=4 % (w/w)
Geraniol EC no.: 203-377-1	>=0 - <=4 % (w/w)
Myrcene, beta- EC no.: 204-622-5	>=0 - <=4 % (w/w)
Neryl acetate EC no.: 205-459-2	>=0 - <=3 % (w/w)
Beta-ocimene (cis+trans) EC no.: 237-641-2	>=0 - <=3 % (w/w)
Sclareol EC no.:208-194-0	>=0 - <=3 % (w/w)
Alpha-copaene EC no.: 223-364-4	>=0 - <=1.5 % (w/w)

Les intervalles de teneur en tel ou tel constituant sont évolutifs puisque cette huile essentielle est un UVCB, au sens de REACH, donc est de composition variable d'une année sur l'autre, d'une zone géographique à l'autre. De plus, puisque tous les membres de la soumission conjointe doivent être couverts, leur variation de résultats d'analyse entraîne parfois la modification d'intervalle de concentration commun à couvrir dans le dossier pour tel ou tel constituant.

Bien que certaines informations de composition soient évolutives, d'autres ne sont pas considérées comme évolutives et peuvent être considérées clés pour l'évaluation des risques:

Deux constituants, le linalool et le linalyl acetate sont très majoritaires par rapport à tous les autres. Un troisième, le germacrène, serait vraisemblablement aussi à sélectionner comme entité d'évaluation (Assessment Entity : AE) pour conduire la partie évaluation des risques pour l'environnement du CSA et rédiger le CSR en résultant.

Données disponibles/générées pour REACH sur « l'huile essentielle en elle-même »

Pour les endpoints de Physico-Chimie du dossier, des données ont été générées pour les endpoints où la conduite d'essai était techniquement faisable et/ou l'approche de compilation des informations sur les constituants n'était pas pertinente.

Pour la partie toxicologie, les endpoints suivants sont couverts dans le dossier par des données sur la substance elle-même :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	25



Tableau 12 : liste des endpoints/propriétés où des essais de toxicologie conduits sur le clary sage oil sont présentés dans le dossier d'enregistrement REACH

Skin irritation
Eye irritation
Skin sensitization
Acute toxicity by oral route

Pour la partie environnement/écotoxicologie, les endpoints suivants sont couverts dans le dossier par des données sur la substance elle-même :

Tableau 13: liste des endpoints/propriétés où des essais d'écotoxicologie/environnement conduits sur le clary sage oil sont présentés dans le dossier d'enregistrement REACH

Short-term Daphnia toxicity
Growth inhibition study aquatic plant (algae)

#### Données concernant l'évaluation du caractère de potentiel de perturbation endocrinienne

Le clary sage oil est non présent sur les bases de données listant les substances en fonction de leur potentiel de perturbateur endocrinien.

Sur les 12 constituants identifiés dans le SIP, un seul de ses constituants y est présent, il s'agit du géranol qui est listé ainsi : « Substance pour laquelle il y a des informations préoccupantes, mais pas assez pour permettre un jugement approfondi ».

En fonction des données disponibles dans la littérature, il ne semble pas que le caractère du potentiel de perturbation endocrinienne ait été étudié spécifiquement.

## 3.2.4 Coriandre

### 3.2.4.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs

L'huile essentielle de coriandre est une huile essentielle produite sur le territoire français.

En date de mai 2022 (les chiffres étant évolutifs, ils ont volontairement été arrondis), 4 des 20 entreprises ayant enregistré cette substance dans le cadre de REACH (cette substance est couverte par un consortium EFEO : le « consortium Linalool »), sont des distilleries françaises entre 1 et 10 t/an (bande de tonnage maximale de la soumission conjointe).

Impact pour le dossier commun et la soumission conjointe :

Puisqu'il n'existe pas de dossier à plus de 10 t/an soumis pour cette substance, l'impact de modifications de REACH et du CLP en termes de coûts techniques concerne les nouvelles exigences prévues pour ce type de dossiers couvrant les anciennes exigences des annexes VIII et incluant un CSR (Chemical Safety Report) :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	26



- Évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne ;
- Données exigées jusqu'ici uniquement pour l'annexe 8, dont données sur vertébrés ;
- CSR (incluant MAF) : cette substance étant classée comme dangereuse pour l'homme et l'environnement.

L'impact en termes de coûts administratifs serait élevé, puisqu'il faudrait répartir les coûts pour les nouvelles études à 20 entreprises, pour lesquelles le coût du dossier serait plus élevé qu'auparavant en fonction de la mise à jour anticipée de REACH et CLP.

### 3.2.4.2 Informations à disposition

#### « Cartographie REACH de la substance »

Il existe un seul dossier d'enregistrement pour l'huile essentielle avec les identifiants de substance suivants :

Tableau 14: Identifiants clés du Coriander seed oil pour l'enregistrement REACH

EC Number	283-880-0
EC Name	Coriander, ext.
EC Description	Extractives and their physically modified derivatives such as tinctures, concretes, absolutes, essential oils, oleoresins, terpenes, terpene-free fractions, distillates, residues, etc., obtained from Coriandrum sativum, Umbelliferae.

Son nom dérivé selon la nomenclature IUPAC est le suivant : "Essential oil of Coriandrum sativum L. (Apiaceae) obtained from seeds of coriander by steam distillation".

La classification (« Self-Classification » de la substance est la suivante) :

- Asp. Tox. 1, H304
- Skin Irr 2, H315
- Eye Irr 2, H319
- Skin Sens 1B, H317
- Aquatic Chronic 2, H411

13 constituants sont listés dans le SIP « Substance Identity Profile » régulièrement communiqué pour les entreprises manifestant leur intérêt potentiel à rejoindre la soumission conjointe de cette substance :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	27



Tableau 15 : liste des constituants et de leur intervalle de concentration identifiés pour l'enregistrement REACH du Coriander seed oil

Constituent	Concentration range
linalool EC no.: 201-134-4	>=65 - <=78 % (w/w)
Alpha pinene. EC no.: 201-291-9	>=1 - <=12 % (w/w)
gamma-terpinene. EC no.: 202-794-6	>=2 - <=9 % (w/w)
camphor. EC no.: 200-945-0	>=3.5 - <=6 % (w/w)
Geranyl acetate EC no.: 203-341-5	>=1 - <=5 % (w/w)
Limonene EC no.: 205-341-0	>=1.5 - <=5 % (w/w)
Geraniol EC no.: 203-377-1	>=0 - <=3 % (w/w)
Camphene EC no.: 201-234-8	>=0 - <=2 % (w/w)
Myrcene, beta- EC no.: 204-622-5	>=0 - <=2 % (w/w)
alpha terpineol. EC no.: 202-680-6	>=0 - <=1.5 % (w/w)
p-cymene. EC no.: 202-796-7	>=0 - <=4 % (w/w)
Terpinolene EC no.: 209-578-0	>=0 - <=1 % (w/w)
Beta-pinene EC no.: 204-872-5	>=0 - <=1 % (w/w)

Les intervalles de teneur en tel ou tel constituant sont également évolutifs puisque cette huile essentielle est un UVCB, au sens de REACH, donc est de composition variable d'une année sur l'autre, d'une zone géographique à l'autre. De plus, puisque tous les membres de la soumission conjointe doivent être couverts, leur variation de résultats d'analyse entraîne parfois la modification d'intervalle de concentration commun à couvrir dans le dossier pour tel ou tel constituant.

Bien que certaines informations de composition soient évolutives, d'autres ne sont pas considérées comme évolutives et peuvent être considérées clés pour l'évaluation des risques:

Un constituant, le linalool est très majoritaire par rapport à tous les autres. En dehors de celui-ci, il n'existe pas de composant majoritaire. Une analyse complète devrait être réalisée pour déterminer quelle stratégie utilisée pour conduire la partie évaluation des risques pour l'environnement du CSA et rédiger le CSR en résultant.

Données disponibles/générées pour REACH sur « l'huile essentielle en elle-même »

Pour les endpoints de Physico-Chimie du dossier, des données ont été générées pour les endpoints où la conduite d'essai était techniquement faisable et/ou l'approche de compilation des informations sur les constituants n'était pas pertinente.

Pour la partie toxicologie, les endpoints suivants sont couverts dans le dossier/ont des données relatives à des études conduites sur la substance elle-même :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	28



Tableau 16 : liste des endpoints/propriétés où des essais de toxicologie conduits sur le coriander oil sont présentés dans le dossier d'enregistrement REACH ou sont existantes :

Skin irritation
Eye irritation
In vitro gene mutation study in bacteria - Ames test
Acute toxicity by oral route
28-d repeat dose rat study
Screening for reproduction/developmental toxicity, rats

Pour la partie environnement/écotoxicologie, les endpoints suivants sont couverts dans le dossier par des données sur la substance elle-même :

Tableau 17 : liste des endpoints/propriétés où des essais d'écotoxicologie/environnement conduits sur le coriander oil sont présentés dans le dossier d'enregistrement REACH

Short-term Daphnia toxicity
Growth inhibition study aquatic plant (algae)

#### Données concernant l'évaluation du caractère de potentielle de perturbation endocrinienne

Le coriander oil est non présent sur les bases de données listant les substances en fonction de leur potentiel de perturbateur endocrinien.

Sur les 13 constituants identifiés dans le SIP, un seul de ses constituants y est présent, il s'agit du géraniole qui est listé ainsi : « Substance pour laquelle il y a des informations préoccupantes, mais pas assez pour permettre un jugement approfondi ».

En fonction des données disponibles dans la littérature, il ne semble pas que le caractère du potentiel de perturbation endocrinienne ait été étudié spécifiquement.

## 3.2.5 Pin sylvestre

### 3.2.5.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs

L'huile essentielle de pin sylvestre (aussi dénommé « Pine scotch oil » en anglais) est une huile essentielle produite sur le territoire français (5 t, cf. information cahier des charges FranceAgriMer de l'étude).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	29



En date de mai 2022 (les chiffres peuvent être évolutifs, ils ont volontairement été arrondis), 1 entreprise sur les 5 ayant enregistré cette substance dans le cadre de REACH (cette substance est couverte par un consortium EFEO : le « consortium Pine »), est une distillerie française entre 1 et 10 t/an (bande de tonnage maximale de la soumission conjointe).

Impact pour le dossier commun et la soumission conjointe :

Puisqu'il n'existe pas de dossier à plus de 10 t/an soumis pour cette substance, l'impact de modifications de REACH et du CLP en termes de coûts techniques concerne les nouvelles exigences prévues pour ce type de dossiers couvrant les anciennes exigences des annexes VIII et incluant un CSR (Chemical Safety Report) :

- Évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne.
- Données exigées jusqu'ici uniquement pour l'annexe 8, dont données sur vertébrés
- CSR (incluant MAF) : cette substance étant classée comme dangereuse pour l'homme et l'environnement.

L'impact en termes de coûts administratifs serait en comparaison des coûts techniques bien plus limité, puisqu'il faudrait répartir les coûts pour les nouvelles études à 5 entreprises, pour lesquelles le coût du dossier serait plus élevé qu'auparavant en fonction de la mise à jour anticipée de REACH et CLP.

### 3.2.5.2 Informations à disposition

« Cartographie REACH de la substance »

Il existe un seul dossier d'enregistrement pour l'huile essentielle avec les identifiants de substance suivants :

Tableau 18 : Identifiants clés du *Pinus sylvestris* (ou pine scotch oil) oil pour l'enregistrement REACH

EC Number	281-679-2
EC Name	Pine, <i>Pinus sylvestris</i> , ext.
EC Description	Extractives and their physically modified derivatives such as tinctures, concretes, absolutes, essential oils, oleoresins, terpenes, terpene-free fractions, distillates, residues, etc., obtained from <i>Pinus sylvestris</i> , Pinaceae.

Son nom dérivé selon la nomenclature IUPAC est le suivant : "Essential oil of *Pinus sylvestris* L. (Pinaceae) obtained from needles and branches by steam distillation."

La classification (« Self-Classification » de la substance est la suivante) :

- Flamm Liquid 3, H226
- Skin Irr 2, H315
- Skin Sens 1, H317
- Asp. Tox. 1, H304
- Aquatic Chronic 2, H411

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	30





11 constituants sont listés dans le SIP « Substance Identity Profile » régulièrement communiqué pour les entreprises manifestant leur intérêt potentiel à rejoindre la soumission conjointe de cette substance :

Tableau 19 : liste des constituants et de leur intervalle de concentration (confidentiels donc arrondis avec des concentrations limites minimales) identifiés pour l'enregistrement REACH du *Pinus sylvestris* oil

Constituent	Concentration range
Alpha pinene. EC no.: 201-291-9	>=20 - >=50 % (w/w)
Beta-pinene EC no.: 204-872-5	>=5 - >=20 % (w/w)
Carene delta-3 EC no.: 207-856-6	>=0 - >=20 % (w/w)
Limonene EC no.: 205-341-0	>=1 - >=10 % (w/w)
Terpinolene EC no.: 209-578-0	>=0 - >=1 % (w/w)
Myrcene, beta- EC no.: 204-622-5	>=1 - >=10 % (w/w)
p-cymene. EC no.: 202-796-7	>=0 - >=1 % (w/w)
Beta-Caryophyllene EC no.: 201-476-1	>=0 - >=5 % (w/w)
Bornyl acetate levo EC no.: 227-101-4	>=0 - >=1 % (w/w)
Camphene EC no.: 201-234-8	>=0 - >=5 % (w/w)
Phellandrene beta EC no.: 209-081-9	>=0 - >=1 % (w/w)

Les intervalles de teneur en tel ou tel constituant sont évolutifs puisque cette huile essentielle est un UVCB, au sens de REACH, donc est de composition variable d'une année sur l'autre, d'une zone géographique à l'autre. De plus, même si le nombre de co-registrants évolue pour cette substance, puisque tous les membres de la soumission conjointe doivent être couverts, leur variation de résultats d'analyse entraîne parfois la modification d'intervalle de concentration commun à couvrir dans le dossier pour tel ou tel constituant.

Bien que certaines informations de composition soient évolutives, d'autres ne sont pas considérées comme évolutives et peuvent être considérées clés pour l'évaluation des risques.

La majeure partie des composants sont des terpènes, dont notamment l'alpha-pinene qui peut représenter jusqu'à 50 % de la composition.

Données disponibles/générées pour REACH sur « l'huile essentielle en elle-même »

Pour les endpoints de Physico-Chimie du dossier, des données ont été générées pour les endpoints où la conduite d'essai était techniquement faisable et/ou l'approche de compilation des informations sur les constituants n'était pas pertinente.

Pour la partie toxicologie, les endpoints suivants sont couverts dans le dossier par des données sur la substance elle-même :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	31



Tableau 20 : liste des endpoints/propriétés où des essais de toxicologie conduits sur le Pinus sylvestris oil sont présentés dans le dossier d'enregistrement REACH

Acute toxicity by oral route
------------------------------

Pour la partie environnement/écotoxicologie, les endpoints suivants sont couverts dans le dossier par des données sur la substance elle-même :

Tableau 21 : liste des endpoints/propriétés où des essais d'écotoxicologie/environnement conduits sur le Pinus sylvestris oil sont présentés dans le dossier d'enregistrement REACH

Short-term Daphnia toxicity
Growth inhibition study aquatic plant (algae)
Short-term fish toxicity

#### Données concernant l'évaluation du caractère de potentiel de perturbation endocrinienne

Le pinus sylvestris oil est non présent sur les bases de données listant les substances en fonction de leur potentiel de perturbateur endocrinien.

Sur les 11 constituants identifiés dans le SIP, tous les constituants sont non présents sur les bases de données.

En fonction des données disponibles dans la littérature, il ne semble pas que le caractère du potentiel de perturbation endocrinienne ait été étudié spécifiquement.

## 3.2.6 Menthe poivrée

### 3.2.6.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs

L'huile essentielle de Menthe poivrée est une huile essentielle produite sur le territoire français.

Sur le site disséminé de l'ECHA (les chiffres étant évolutifs, ils ont volontairement été arrondis), sur les 50 entreprises ayant enregistré cette substance dans le cadre de REACH (cette substance est couverte par un consortium EFEO externe : le « consortium MINT »), 2 sont des distilleries françaises, de tonnage d'enregistrement 1 à 10 t/an ; la bande de tonnage maximale couverte par la soumission conjointe étant supérieure à 10 t/an.

Impact pour le dossier commun et la soumission conjointe :

Puisqu'un dossier à plus de 10 t/an a déjà été soumis pour cette substance, l'impact de modifications de REACH et du CLP en termes de coûts techniques concerne les nouvelles exigences prévues pour ce type de dossiers couvrant les exigences des annexes VII et VIII et incluant un CSR (Chemical Safety Report) :

- Évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne ;
- Ajout d'un MAF (Mixture Assessment Facteur) pour l'évaluation effectuée dans le cadre du CSR ; cette substance étant classée comme dangereuse pour l'homme et l'environnement.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	32



L'impact en termes de coûts administratifs serait élevé, puisqu'il faudrait répartir les coûts communs du dossier à plus de 10 t/an, non plus seulement entre les entreprises ayant enregistré à cette bande de tonnage, mais à l'ensemble des entreprises, y compris celles qui ont enregistré à plus d'1 t/an, pour lesquelles le coût du dossier serait plus élevé qu'auparavant en fonction de la mise à jour anticipée de REACH et CLP.

### 3.2.6.2 Informations à disposition

« Cartographie REACH de la substance »

La substance a fait l'objet d'un dossier d'enregistrement avec les identifiants de substance suivants :

Tableau 22 : Identifiants clés du pepper mint oil pour l'enregistrement REACH

EC Number	282-015-4
EC Name	Peppermint, ext.
EC Description	Extractives and their physically modified derivatives such as tinctures, concretes, absolutes, essential oils, oleoresins, terpenes, terpene-free fractions, distillates, residues, etc., obtained from <i>Mentha piperita</i> , Labiatae.

Son nom dérivé selon la nomenclature IUPAC est le suivant : "Essential oil of Peppermint obtained from the herb of *Mentha piperita*, Labiatae by distillation."

La classification (« Self-Classification » de la substance est la suivante) :

- Skin Irr 2, H315
- Skin Sens 1, H317
- Eye Irr 2, H319
- Aquatic Chronic 3, H412

23 constituants sont listés dans le SIP « Substance Identity Profile » régulièrement communiqué pour les entreprises manifestant leur intérêt potentiel à rejoindre la soumission conjointe de cette substance :

Tableau 23 : liste des constituants et de leur intervalle de concentration identifiés (confidentiels donc arrondis avec des concentrations limites minimales) pour l'enregistrement REACH du pepper mint oil

Constituent	Concentration range
l-menthol EC no.: 218-690-9	>=20 - >=50 % (w/w)
Trans-menthone no.: 201-941-1	>=10 - >=20 % (w/w)
L-menthyl acetate no.: 220-076-0	>=1 - >=10 % (w/w)
1,8-cineole. EC no.: 207-431-5	>=1 - >=10 % (w/w)
Menthofuran EC no.: 207-795-5	>=1 - >=5 % (w/w)
Neo-menthol EC no.: 218-691-4	>=1 - >=5 % (w/w)

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	33



Your Specialties, Our Expertise

Constituent	Concentration range
Iso-menthone EC no.: 207-727-4	$\geq 1$ - $\leq 5$ % (w/w)
Pulegone EC no.: 201-943-2	$\geq 0$ - $\leq 2$ % (w/w)
Beta-Caryophyllene EC no.: 201-476-1	$\geq 0$ - $\leq 2$ % (w/w)
Alpha pinene. EC no.: 201-291-9	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
l-limonene EC no.:227-815-6	$\geq 0$ - $\leq 2$ % (w/w)
Beta-pinene EC no.: 204-872-5	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
Piperitone EC no.: 201-942-7	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
germacrene D EC no.:	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
Sabinene EC no.: 222-212-4	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
gamma-terpinene. EC no.: 202-794-6	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
Sabinene hydrate EC no.: 208-911-7	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
Myrcene, beta- EC no.: 204-622-5	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
Alpha-terpinene EC no.: 202-795-1	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
Cis-ocimene EC no.: 222-081-3	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
Octan-3-ol EC no.: 202-796-7	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
p-cymene. EC no.: 202-796-7	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)
Terpinolene EC no.: 209-578-0	$\geq 0$ - $\leq 1$ % (w/w)

Les intervalles de teneur en tel ou tel constituant sont également évolutifs puisque cette huile essentielle est un UVCB, au sens de REACH, donc est de composition variable d'une année sur l'autre, d'une zone géographique à l'autre. De plus, puisque tous les membres de la soumission conjointe doivent être couverts, leur variation de résultats d'analyse entraîne parfois la modification d'intervalle de concentration commun à couvrir dans le dossier pour tel ou tel constituant.

La stratégie pour rédiger le CSR et sa partie environnement n'est pas disponible.

Données disponibles/générées pour REACH sur « l'huile essentielle en elle-même »

Pour la partie toxicologie, les endpoints suivants sont couverts dans le dossier par des données sur la substance elle-même :

*Tableau 24 : liste des endpoints/propriétés d'intérêt où des essais de toxicologie conduits sur le pepper mint oil sont présentés dans le dossier d'enregistrement REACH*

Acute toxicity dermal route
Short-term 28d repeated dose toxicity study

Pour la partie environnement/écotoxicologie, il n'a pas été trouvé de données sur la substance elle-même.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	34



### Données concernant l'évaluation du caractère de potentiel de perturbation endocrinienne

Le peppermint oil est non présent sur les bases de données listant les substances en fonction de leur potentiel de perturbateur endocrinien.

Sur les 23 constituants identifiés dans le SIP, tous les constituants sont non présent sur les bases de données listant les substances en fonction de leur potentiel de perturbateur endocrinien.

En fonction des données disponibles dans la littérature, il ne semble pas que le caractère du potentiel de perturbation endocrinienne ait été étudié spécifiquement.

## 3.2.7 Ylang Ylang

### 3.2.7.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs

L'huile essentielle d'Ylang Ylang est une huile essentielle produite sur le territoire français (production française à Mayotte et l'île de la réunion).

La bande de tonnage maximale couverte par la soumission conjointe est supérieure à 10 t/an.

Aucun dossier n'a fait l'objet d'un dossier d'enregistrement par une distillerie française.

Il n'y a donc pas de coût direct présumé pour la filière.

### 3.2.7.2 Informations à disposition

#### « Cartographie REACH de la substance »

Pour cette huile essentielle, il existe 2 dossiers d'enregistrement ; ce qui veut dire que pour cette huile essentielle, il a été jugé qu'il y avait suffisamment de variations entre qualités pour conduire à l'identification de 2 substances différentes, au sens de REACH :

#### Ylang ylang extra I - II

Tableau 25 : Identifiants clés de l'ylang ylang oil I - II pour l'enregistrement REACH

EC Number	281-092-1
EC Name	Ylang-ylang, ext.
EC Description	Extractives and their physically modified derivatives such as tinctures, concretes, absolutes, essential oils, oleoresins, terpenes, terpene-free fractions, distillates, residues, etc., obtained from <i>Cananga odorata</i> , Annonaceae.

Son nom dérivé selon la nomenclature IUPAC est le suivant : "Essential oil of Ylang Ylang Ext/I/II obtained from the flowers of *Cananga odorata* (Annonaceae) by steam distillation".

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	35



La classification (« Self-Classification » de la substance est la suivante) :

Asp. Tox. 1, H304

Skin Irr 2, H315

Skin Sens 1B, H317

Aquatic Chronic 3, H412

15 constituants sont listés dans le SIP « Substance Identity Profile » régulièrement communiqué pour les entreprises manifestant leur intérêt potentiel à rejoindre la soumission conjointe de cette substance :

Tableau 26 : liste des constituants et de leur intervalle de concentration identifiés (confidentiels donc arrondis avec des concentrations limites minimales) pour l'enregistrement REACH de l'ylang ylang oil

Constituent	Concentration range
4-Methylanisole EC no.: 203-253-7	>=1 - >=10% (w/w)
linalool EC no.: 201-134-4	>=1 - >=20% (w/w)
Benzyl acetate EC no.: 205-399-7	>=0 - >=10% (w/w)
Geranyl acetate EC no.: 203-341-5	>=1 - >=10% (w/w)
Cinnamyl acetate EC no.: 203-121-9	>=0 - >=5% (w/w)
Beta-Caryophyllene EC no.: 201-476-1	>=1 - >=10% (w/w)
Germacrene D EC no.:	>=5 - >=20% (w/w)
Farnesene EC no.:207-948-6	>=1 - >=20% (w/w)
Farnesol EC no.:225-004-1	>=0 - >=1% (w/w)
Benzyl benzoate EC no.: 204-402-9	>=1 - >=5% (w/w)
Farnesyl acetate, Mixture of isomers EC no.: 249-689-1	>=0 - >=1% (w/w)
Benzyl salicylate EC no.: 204-262-9	>=0 - >=1% (w/w)
Geraniol EC no.: 203-377-1	>=0 - >=1% (w/w)
Prenyl acetate EC no.: 214-730-4	>=0 - >=1% (w/w)
Methyl benzoate EC no.: 202-259-7	>=0 - >=5% (w/w)

### **Ylang ylang extra III**

Tableau 27 : Identifiants clés de l'ylang ylang oil III pour l'enregistrement REACH

EC Number	947-049-2
EC Name	Essential oil of Ylang Ylang III obtained from the flowers of Cananga odorata (Annonaceae) by steam distillation

Son nom EC a été dérivé selon la nomenclature IUPAC.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	36



La classification (« Self-Classification » de la substance est la suivante) :

Asp. Tox. 1, H304

Skin Irr 2, H315

Skin Sens 1B, H317

Aquatic Chronic 2, H411

23 constituants sont listés dans le SIP « Substance Identity Profile » régulièrement communiqué pour les entreprises manifestant leur intérêt potentiel à rejoindre la soumission conjointe de cette substance :

*Tableau 28 : liste des constituants et de leur intervalle de concentration identifiés (confidentiels donc arrondis avec des concentrations limites minimales) pour l'enregistrement REACH de l'ylang ylang oil III*

Constituent	Concentration range
4-Methylanisole EC no.: 203-253-7	>=0 - >=1% (w/w)
linalool EC no.: 201-134-4	>=0 - >=1% (w/w)
Benzyl acetate EC no.: 205-399-7	>=0 - >=1% (w/w)
Geranyl acetate EC no.: 203-341-5	>=0 - >=5% (w/w)
Cinnamyl acetate EC no.: 203-121-9	>=0 - >=1% (w/w)
Beta-Caryophyllene EC no.: 201-476-1	>=5 - >=20% (w/w)
Germacrene D EC no.:	>=10 - >=20% (w/w)
Farnesene EC no.:207-948-6	>=5 - >=20% (w/w)
Farnesol EC no.:225-004-1	>=0 - >=1% (w/w)
Benzyl benzoate EC no.: 204-402-9	>=1 - >=5% (w/w)
Farnesyl acetate, Mixture of isomers EC no.: 249-689-1	>=1 - >=5% (w/w)
Benzyl salicylate EC no.: 204-262-9	>=1 - >=1% (w/w)
Geraniol EC no.: 203-377-1	>=0 - >=0% (w/w)
Prenyl acetate EC no.: 214-730-4	>=0 - >=0% (w/w)
Methyl benzoate EC no.: 202-259-7	>=0 - >=0% (w/w)
Cadinenes delta EC no.:	>=0 - >=5% (w/w)
Cadinol alpha EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
Alpha-copaene EC no.: 223-364-4	>=0 - >=1% (w/w)
Humulene alpha EC no.: 229-816-7	>=1 - >=5% (w/w)
gamma-murolene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)

Il existe une étude OCDE 422 réalisée sur l'Ylang Ylang oil I.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	37



La stratégie pour rédiger le CSR et sa partie environnement n'est pas disponible ; il est à noter que la classification environnementale est plus sévère pour la substance ylang ylang oil III.

Données concernant l'évaluation du caractère de potentiel de perturbation endocrinienne

Parmi tous les constituants de l'Ylang Ylang, le benzyl salicylate, apparait comme : « Substances pour lesquelles on ne peut pas affirmer qu'elles sont un PE mais pour lesquelles la suspicion est forte ». L'Ylang-Ylang contient du géraniole qui est listé ainsi : « Substance pour laquelle il y a des informations préoccupantes, mais pas assez pour permettre un jugement approfondi ».

En fonction des données disponibles dans la littérature, il apparait que le caractère du potentiel de perturbation endocrinienne a été étudié.

### 3.2.8 Vétiver

#### 3.2.8.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs

L'huile essentielle de Vétiver est une huile essentielle dont la production sur le territoire français n'est pas assurée d'être pertinente pour l'étude (secteur Madagascar/Réunion).

La bande de tonnage maximale couverte par la soumission conjointe est inférieure à 10 t/an, mais aucun dossier n'a fait l'objet d'un dossier d'enregistrement par une distillerie française.

Il n'y a donc pas de coût direct présumé pour les producteurs français.

Cette huile essentielle complexe a été sélectionnée car difficile à caractériser sur le plan de la composition et donc représentative de problématiques pouvant être rencontrées pour les futures potentielles évolutions des Règlements CLP et REACH.

#### 3.2.8.2 Informations à disposition

« Cartographie REACH de la substance »

Pour cette huile essentielle, il existe 1 dossier d'enregistrement qui couvre énormément de qualités en fonction d'origines géographiques très variées (Java, Haïti, Indonésie, Chine, Brésil, Inde...) ; les identifiants de la substance enregistrée sont les suivants :

Tableau 29 : Identifiants clés de vetiver oil pour l'enregistrement REACH

EC Number	282-490-8
EC Name	Vetiveria zizanioides, ext.
EC Description	Extractives and their physically modified derivatives such as tinctures, concretes, absolutes, essential oils, oleoresins, terpenes, terpene-free fractions, distillates, residues, etc., obtained from Vetiveria zizanioides, Gramineae.

Son nom dérivé selon la nomenclature IUPAC est le suivant : "Essential oil of Vetiveria zizanioides (Poaceae) obtained from roots by steam distillation."

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	38





La classification (« Self-Classification » de la substance est la suivante) :

Skin Irr 2, H315

Skin Sens 1, H317

Eye Irr 2, H319

Aquatic Chronic 2, H411

71 (sur environ 80 initialement identifiés) constituants sont listés dans le SIP « Substance Identity Profile » régulièrement communiqué pour les entreprises manifestant leur intérêt potentiel à rejoindre la soumission conjointe de cette substance :

Tableau 30 : liste des constituants et de leur intervalle de concentration identifiés (confidentiels donc arrondis avec des concentrations limites minimales) pour l'enregistrement REACH du vetiver oil

Constituent	Concentration range
Khusimol EC no.:	$\geq 1$ - $\geq 10\%$ (w/w)
Isovalencenol EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 10\%$ (w/w)
alpha vetivone EC no.: 239-855-1	$\geq 0$ - $\geq 10\%$ (w/w)
Beta-vetivone EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 10\%$ (w/w)
Beta-vetivenene EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 5\%$ (w/w)
Vetiselinenol EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 5\%$ (w/w)
Alpha Isonootkatol EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
Juniper Camphor EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
cis-Eudesm-6-en-11-ol EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
Cyclocopacamphanol isomer 1 and Cyclocopacamphanol isomer 2 EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 5\%$ (w/w)
alpha-Amorphene EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
alpha-Cadinol EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
Zizanol EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
Isovalencenal EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
Kusian-2-ol EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
beta-Vitispirene EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
delta-Cadinene EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
Isovalencene EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
N,N,N-trimethylanilinium chloride EC no.: 205-319-0	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
Valencene EC no.: 225-047-6	$\geq 0$ - $\geq 5\%$ (w/w)
Eremophilene EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
Delta Selinene EC no.:	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)
Alpha-gurjunene EC no.: 207-695-1	$\geq 0$ - $\geq 1\%$ (w/w)

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	39



Your Specialties, Our Expertise

Constituent	Concentration range
Zizanoic Acid EC no.: 240-332-5	>=0 - >=5% (w/w)
Zizaene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
Prezizaene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
T-muurolol EC no.:	>=0 - >=5% (w/w)
alpha-pyrovotivene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
gamma vetivenene EC no.:	>=0 - >=5% (w/w)
alpha-vetispirene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
Khusimone EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
delta-amorphene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
epi-beta-vetivone EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
nootkatone EC no.: 225-124-4	>=0 - >=1% (w/w)
alpha-vetivol EC no.:	>=0 - >=5% (w/w)
selina-6-en-4-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
cis-eudesma-6,11-diene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
7-epi-eremophila-1(10),8,11-triene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
nigritene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
(2R,4aS,8aS)-4a,8,8-trimethyl-3,4-bis(methylene)decahydro-2-naphthalenol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
2-methoxy-4-[(1E)-prop-1-en-1-yl]phenol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
rel-(2R,8S,8aR)-8,8a-dimethyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
4,7-dimethyl-1-(propan-2-yl)-1,2,3,4,5,6-hexahydronaphthalene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
rel-(1R,8aR)-1,6-dimethyl-4-(propan-2-yl)-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalene EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
2-[(2R,4aS,8R)-4a,8-dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydronaphthalen-2-yl]propan-2-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
2-[(4aS,8S)-4a,8-dimethyl-4,4a,5,6,7,8-hexahydronaphthalen-2-yl]propan-2-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
(1R,4aS,8aS)-1,8a-dimethyl-7-(propan-2-ylidene)octahydronaphthalen-4a(2H)-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
(2E,7E)-1,7-dimethyl-4-(propan-2-yl)cyclodeca-2,7-dien-1-ol EC no.:	>=0 - >=5% (w/w)
(2E,4S,7E)-1,7-dimethyl-4-(propan-2-yl)cyclodeca-2,7-dien-1-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
(1S,2S,4aR,8aS)-4a-methyl-8-methylidene-2-(propan-2-yl)decahydronaphthalen-1-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
(3aR,4aR,5S,9aR)-4a,5-dimethyl-3-methylidene-2,3,3a,4,4a,5,6,7,8,9a-decahydronaphtho[2,3-b]furan EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
(1R,4S,4aR,8aR)-4,7-dimethyl-1-(propan-2-yl)-1,3,4,5,8,8a-hexahydronaphthalen-4a(2H)-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	40



Your Specialties, Our Expertise

Constituent	Concentration range
<b>1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,3a,4,5-hexahydro-2,3b-methanocyclopenta[1,3]cyclopropa[1,2]benzene EC no.:</b>	>=0 - >=1% (w/w)
<b>2,5-dimethyl-8-(propan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene EC no.:</b>	>=0 - >=1% (w/w)
2-(8,8a-dimethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol EC no.:	>=0 - >=5% (w/w)
2-[(2R,4aR,8aS)-4a-methyl-8-methylidenedecahydronaphthalen-2-yl]propan-2-ol EC no.:	>=0 - >=5% (w/w)
rel-(1R)-4-methyl-1-[(2S)-6-methylhept-5-en-2-yl]cyclohex-3-en-1-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
(3S,3aR,6R,8aS)-7,7-dimethyl-8-methylideneoctahydro-1H-3a,6-methanoazulene-3-carbaldehyde EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
8,8-dimethyl-7-methylideneoctahydro-3H-3a,6-methanoazulen-3-one EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
(1S,4aS)-1,4a-dimethyl-7-(propan-2-yl)-1,2,3,4,4a,5-hexahydronaphthalen-1-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
[(3S,3aR,6R,8aS)-8,8-dimethyl-7-methylideneoctahydro-1H-3a,6-methanoazulen-3-yl]methanol EC no.:	>=0 - >=5% (w/w)
(2E)-2-methyl-3-[(1S,3aS,7aR)-3a-methyl-7-methylideneoctahydro-1H-inden-1-yl]prop-2-en-1-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
[(3S,3aS,6R)-7,7,8-trimethyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-3a,6-methanoazulen-3-yl]methanol EC no.:	>=0 - >=5% (w/w)
rel-(2R,4S,4aR,6S)-4,4a-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydronaphthalen-2-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
4,8a-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-2-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
(2E)-2-[(5R,10R)-6,10-dimethylspiro[4.5]dec-6-en-2-ylidene]propan-1-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
(3S,3aR,6R,8aS)-3,7,7-trimethyl-8-methylenehexahydro-1H-3a,6-methanoazulen-2(3H)-one EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
(1S,4aS,7R,8aS)-1,4a-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)decahydronaphthalen-1-ol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
6-heptyltetrahydro-2H-pyran-2-one EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
[(8R,8aS)-5-methyl-8-(propan-2-yl)-3,4,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2-yl]methanol EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)
2-(8,8a-dimethyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-2-yl)prop-2-en-1-ol EC no.:	>=0 - >=5% (w/w)

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	41



Parmi les 10 constituants principaux (dont les 5 qui étaient présents dans le SIP initial sur la base qu'ils figuraient dans la norme ISO (uniquement 5 constituants sont listés dans la norme ISO), aucun n'a fait l'objet d'un enregistrement.

Seulement 5 parmi les 71 listés dans le tableau ci-dessus ont fait l'objet d'un dossier d'enregistrement.

La stratégie pour rédiger le CSR et notamment sa partie environnement n'est pas disponible, mais elle peut déjà être estimée comme particulièrement complexe.

#### Données concernant l'évaluation du caractère de potentiel de perturbation endocrinienne

Le vetiver oil et l'ensemble de ses constituants sont non présent sur les bases de données listant les substances en fonction de leur potentiel de perturbateur endocrinien.

En fonction des données disponibles dans la littérature, il ne semble pas que le caractère du potentiel de perturbation endocrinienne ait été étudié.

## 3.2.9 Géranium Rosat / Bourbon

### 3.2.9.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs

L'huile essentielle de Géranium Rosat/Bourbon est une huile essentielle produite sur le territoire français (production française à Mayotte et l'île de la Réunion).

Il n'existe pas de dossier REACH pour cette qualité mais une soumission conjointe existe pour le geranium oil, dont la composition a été jugée similaire à celle de l'huile essentielle de géranium Bourbon.

Aucun dossier n'a fait l'objet d'un dossier d'enregistrement par une distillerie française. Il n'y a donc pas de coût direct présumé pour la filière.

### 3.2.9.2 Informations à disposition

Pour cette substance, les contenus du dossier REACH et des endpoints associés ne sont pas disséminés.

#### « Cartographie REACH de la substance »

Pour cette huile essentielle, il existe 1 dossier d'enregistrement avec les identifiants de la substance suivants :

Tableau 31 : Identifiants clés du Geranium oil pour l'enregistrement REACH

EC Number	290-140-0
EC Name	Pelargonium graveolens, ext.
EC Description	Extractives and their physically modified derivatives such as tinctures, concretes, absolutes, essential oils, oleoresins, terpenes, terpene-free fractions, distillates, residues, etc., obtained from Pelargonium graveolens, Geraniaceae.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	42



Son nom dérivé selon la nomenclature IUPAC est le suivant : “Essential oil of geranium obtained from the stems and leaves of Pelargonium graveolens by steam distillation”.

La classification (« Self-Classification » de la substance est la suivante) :

- Non disséminé
- IFRA labelling Manual :
  - Flam. Liq. 4 : H227
  - Skin Irrit. 2 : H315
  - Eye Irrit. 2A : H319
  - Skin Sens. 1B : H317
  - Aquatic Acute 3 : H402

13 constituants sont listés dans le SIP « Substance Identity Profile » régulièrement communiqué pour les entreprises manifestant leur intérêt potentiel à rejoindre la soumission conjointe de cette substance :

Tableau 32 : liste des constituants et de leur intervalle de concentration identifiés pour l'enregistrement REACH du Geranium oil en comparaison de composition communiquée (avec des valeurs maximales de teneur dans la composition) pour une huile essentielle de Geranium Bourbon

Constituent	Concentration range	Concentration max bourbon
Citronellol EC no.: 203-375-0	>=10 - >=20% (w/w)	26%
Citronellyl formate EC no.: 203-338-9	>=1 - >=10% (w/w)	11%
Geraniol EC no.: 203-377-1	>=5 - >=20% (w/w)	22%
Iso-menthone EC no.: 207-727-4	>=1 - >=10% (w/w)	10%
1,4-dimethyl-7-(propan-2-yl)-1,2,3,3a,6,8a-hexahydroazulene	>=0 - >=10% (w/w)	
linalool EC no.: 201-134-4	>=0 - >=5% (w/w)	5%
rel-(2R,4S)-4-methyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)tetrahydro-2H-pyran EC no.: 221-217-9	>=0 - >=1% (w/w)	
rel-(2R,5S)-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexanone EC no.: 1074-95-9	>=0 - >=5% (w/w)	1%
Geranyl formate EC no.: EC no.: 203-339-4	>=0 - >=5% (w/w)	8%
Citronellyl butyrate EC no.:205-463-4	>=0 - >=1% (w/w)	
Citronellyl propionate EC no.: 205-461-3	>=0 - >=1% (w/w)	
(2E)-3,7-dimethyl-octa-2,6-dien-1-yl (2E)-2-methylbut-2-enoate EC no.: 232-078-9	>=0 - >=1% (w/w)	3%
Germacrene D EC no.:	>=0 - >=1% (w/w)	3%
6,9-Guaiadiene EC no.:		8.5%
Citral EC no.: 226-394-6		3%
Bourbonene EC no.: 310-778-9		2%
Rose oxide EC no.: 240-457-5		2%
Geranyle butyrate EC no.: 203-381-3		2%
Beta-Caryophyllene EC no.: 201-476-1		2%

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	43



Geranyl propionate EC no.: 203-344-1	2%
Nerol EC no.: 203-378-7	1%
Alpha terpineol EC no.: 202-680-6	1%
Phenylethyle tiglata EC no.: 259-774-5	1%

#### Données concernant l'évaluation du caractère de potentiel de perturbation endocrinienne

Le geranium oil est non présent sur les bases de données listant les substances en fonction de leur potentiel de perturbateur endocrinien.

Le geranium oil contient du geraniol qui est listé ainsi : « Substance pour laquelle il y a des informations préoccupantes, mais pas assez pour permettre un jugement approfondi ».

En fonction des données disponibles dans la littérature, il ne semble pas que le caractère du potentiel de perturbation endocrinienne ait été étudié.

## 3.2.10 Thym

### 3.2.10.1 Critères de sélection et pertinence de l'évaluation des coûts directs

L'huile essentielle de Thym est une huile essentielle largement produite sur le territoire français (1,5 t, cf. cahier des charges FranceAgriMer de l'étude).

**Toutefois, il n'existe aucune soumission conjointe d'enregistrement REACH pour une huile essentielle de Thym.**

Il a donc été décidé de couvrir l'HE de thym (PPAM produite sur le territoire français) dans cette étude par l'huile essentielle d'origanum riche en carvacrol (6 membres dont un dossier d'enregistrement soumis par une entreprise de l'industrie française mais aucune distillerie Française n'a soumis de dossier d'enregistrement) en raison de constituants d'intérêt pour l'étude communément présents dans les 2 types d'HE : para-cymène, gamma-terpinene et thymol, ainsi que le carvacrol supérieur à 10 % dans cette huile essentielle d'origan et dans une huile essentielle de Thym.

Cette huile essentielle complexe a été sélectionnée car présentant dans sa composition un élément classé CMR et donc représentative de problématiques pouvant être rencontrées pour les futures potentielles évolutions des Règlements CLP et REACH.

### 3.2.10.2 Informations à disposition

« Cartographie REACH de la substance »

Pour cette huile essentielle, il existe 1 dossier d'enregistrement avec les identifiants de la substance enregistrée suivants :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	44



Tableau 33 : Identifiants clés de l'origano oil pour l'enregistrement REACH

EC Number	947-697-6
EC Name	Carvacrol-rich essential oil obtained from the leaves of Origanum spp., Labiatae, by distillation
EC Description	-

Son nom dérivé selon la nomenclature IUPAC est le suivant : "Carvacrol-rich essential oil obtained from the leaves of Origanum spp., Labiatae, by distillation."

La classification (« Self-Classification » de la substance est la suivante) :

- Acute Tox. 4, H302
- Asp. Tox. 1, H304
- Skin Irr 2, H315
- Eye Dam 1, H318
- Skin Sens 1B, H317
- Repr. 2, H361
- Aquatic Chronic 2, H411

18 constituants sont listés dans le SIP « Substance Identity Profile » régulièrement communiqué pour les entreprises manifestant leur intérêt potentiel à rejoindre la soumission conjointe de cette substance :

Tableau 34 : liste des constituants et de leur intervalle de concentration identifiés pour l'enregistrement REACH de l'origano oil

Constituent	Concentration range
Carvacrol EC no.:207-889-6	>=50 - <=82% (w/w)
linalool EC no.: 201-134-4	>=0 - <=12% (w/w)
p-cymene. EC no.: 202-796-7	>=1 - <=13% (w/w)
gamma-terpinene. EC no.: 202-794-6	>=2 - <=14% (w/w)
Thymol EC no.: 201-944-8	>=0 - <=7% (w/w)
Beta-Caryophyllene EC no.: 201-476-1	>=1 - <=8% (w/w)
Myrcene, beta- EC no.: 204-622-5	>=0 - <=3% (w/w)
Alpha-terpinene EC no.: 202-795-1	>=0 - <=2% (w/w)
alpha terpineol. EC no.: 202-680-6	>=0 - <=2% (w/w)
Alpha pinene. EC no.: 201-291-9	>=0 - <=2% (w/w)
l-borneol EC no.: 207-353-1	>=0 - <=3% (w/w)

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	45



Constituent	Concentration range
terpineol-4. EC no.: 209-235-5	$\geq 0$ - $\leq 2\%$ (w/w)
Alpha-thujene EC no.: 220-686-7	$\geq 0$ - $\leq 2\%$ (w/w)
Limonene EC no.: 205-341-0	$\geq 0$ - $\leq 2\%$ (w/w)
Bisabolene beta EC no.: 610-461-5	$\geq 0$ - $\leq 3\%$ (w/w)
Camphene EC no.: 201-234-8	$\geq 0$ - $\leq 1.5\%$ (w/w)
Trans-4-thujanol EC no.: 241-703-4	$\geq 0$ - $\leq 0.5\%$ (w/w)
Beta-pinene EC no.: 204-872-5	$\geq 0$ - $\leq 1.2\%$ (w/w)

Dans la composition de cette huile, on retrouve du gamma-terpinene et du para-cymene en quantités non négligeables.

#### Données concernant l'évaluation du caractère de potentiel de perturbation endocrinienne

Le origanum oil (l'huile essentielle de thym, non plus) est non présent sur les bases de données listant les substances en fonction de leur potentiel de perturbateur endocrinien.

L'origanum oil contient du thymol qui est listé ainsi : « Substance pour laquelle il y a des informations préoccupantes, mais pas assez pour permettre un jugement approfondi ».

En fonction des données disponibles dans la littérature, il ne semble pas que le caractère du potentiel de perturbation endocrinienne ait été étudié.

### **3.3 Bilan des informations inventoriées :**

Le tableau de synthèse suivant retranscrit pour chaque HE, les informations collectées, à savoir :

- Identifiants utilisés pour l'enregistrement REACH de l'HE concernée ;
- Quantité de production agricole sur le territoire français ;
- Enregistrement par des producteurs agricoles distillateurs (nombre) ou par industriel(s) français et bande de tonnage maximale couverte par la soumission conjointe des enregistrements REACH sur cette substance naturelle ;
- Classification de danger de la substance naturelle ;
- Composition de la substance naturelle enregistrée plus ou moins complexe ;
- Présence de constituants CMR et/ou constituants à approfondir pour la caractérisation de potentiel PE.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	46





Your Specialties, Our Expertise

Tableau 35 : Bilan des informations sur les 10 Huiles essentielles

Plante	Nom EC (enreg. REACH)	N° EC (REACH)	Production agri.	Enreg. Français-ton. Max	Classification	Composition	Particularités constituants
Lavandin	Lavender, Lavandula hybrida, ext.	294-470-6	2000 t/an	100 distilleries françaises sur 135 - 100 t/an	Skin Sens 1B, H317 Eye Irr 2, H319 Aquatic chronic 3, H412	Complexe	Para-cymene et gamma-terpinene reprotoxiques cat. 2 (< 1%) Géranol détecté listes PE
Lavande	Lavender, Lavandula angustifolia, ext.	289-995-2	140 t/an	35 distilleries françaises sur 150 - 100 t/an	Asp. Tox. 1, H304 Eye Irr 2, H319 Skin Sens 1B, H317 Aquatic Chronic 3, H412	Complexe	Gamma-terpinene reprotoxique cat. 2 (< 1%) Géranol détecté listes PE
Sauge sclarée	Sage, Salvia sclarea, ext.	283-911-8	30 t/an	15 distilleries françaises sur 30 - 10 t/an	Skin Sens 1B, H317 Aquatic Chronic 3, H412	Complexe	Géranol détecté listes PE
Coriandre	Coriander, ext.	283-880-0	4 t/an	4 distilleries françaises sur 20 - 10 t/an	Asp. Tox. 1, H304 Skin Irr 2, H319 Eye Irr 2, H319 Skin Sens 1B, H317 Aquatic Chronic 2, H411	Complexe	Para-cymene reprotoxique cat. 2 (< 4%) Géranol détecté listes PE

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	47



Your Specialties, Our Expertise

Plante	Nom EC (enreg. REACH)	N° EC (REACH)	Production agri.	Enreg. Français-ton. Max	Classification	Composition	Particularités constituants
Pin Sylvestre	Pine, Pinus sylvestris, ext.	281-679-2	5 t/an	1 distillerie française sur 5 – 10 t/an	Flam. Liq. 3, H226 Asp. Tox. 1, H304 Skin Irr 2, H315 Eye Irr 2, H319 Skin Sens 1B, H317 Aquatic Chronic 2, H411	Complexe	Para-cymene reprotoxique cat. 2 (potentiellement >1%)
Menthe poivrée	Peppermint, ext.	282-015-4	8 t/an	2 distilleries françaises sur 50 – 100 t/an	Skin Irr 2, H315 Eye Irr 2, H319 Skin Sens 1B, H317 Aquatic Chronic 3, H412	Complexe	Para-cymene reprotoxique cat. 2 (potentiellement >1%)
Ylang-ylang (2 HE avec dossier)	Ylang-ylang, ext./ Essential oil of Ylang Ylang III obtained from the flowers of Cananga odorata (Annonaceae) by steam distillation	281-092-1/947-049-2 (New)	Territoire ultra-marin	Pas de distillerie Française, mais Industriel(s) français	Asp. Tox. 1, H304 Skin Irr 2, H315 Skin Sens 1B, H317 Aquatic Chronic 3, H412	Complexe	Methyl-anisole reprotoxique cat. 2 (>5%) Salicylate de benzyle et Géraniol détectés listes PE
Vétiver	Vetiveria zizanioides, ext.	282-490-8	Territoire ultra-marin	Pas de distillerie Française, mais Industriel(s) français	Skin Irr 2, H315 Skin Sens 1, H317 Eye Irr 2, H319 Aquatic Chronic 2, H411	Particulièrement complexe	-

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	48



Plante	Nom EC (enreg. REACH)	N° EC (REACH)	Production agri.	Enreg. Français-ton. Max	Classification	Composition	Particularités constituants
Géranium	Pelargonium graveolens, ext.	290-140-0	Territoire ultra-marin	Indus. français	Flam. Liq. 4 : H227 Skin Irrit. 2 : H315 Eye Irrit. 2A : H319 Skin Sens. 1B : H317 Aquatic Acute 3; H402	Complexe	Géraniol détecté listes PE
Thym	Carvacrol-rich essential oil obtained from the leaves of Origanum spp., Labiatae, by distillation	New EC number: 947-697-6	1,5 t/an	Indus. français	Acute Tox. 4, H302 Asp. Tox. 1, H304 Skin Irr 2, H315 Eye Dam 1, H318 Skin Sens 1B, H317 Repr. 2, H361 Aquatic Chronic 2, H411	Complexe	Para-cymene et gamma-terpinene reprotoxiques cat. 2 (>5%) Thymol détecté listes PE

#### 4. Objectif et présentation de la phase 2 : Réaliser l'état des lieux des connaissances sur les propriétés potentielles PE des huiles essentielles ainsi que des limitations techniques et scientifiques des tests dédiés à l'identification de ces potentielles PE

Dans cette phase du rapport, l'intérêt sera focalisé sur les propriétés potentielles de perturbation endocrinienne des huiles essentielles (HE) et de certains de leurs constituants, les changements possibles à venir dans les règlements CLP et REACH ainsi que les limitations techniques et scientifiques des tests dédiés à l'identification des perturbateurs endocriniens (PE).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	49



Les PE sont des substances chimiques qui altèrent le fonctionnement d'un système hormonal et nuisent ainsi à la santé humaine et/ou animale.

Les trois critères adoptés par la commission européenne (RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2017/2100<sup>20</sup>) permettant d'identifier un perturbateur endocrinien sont rappelés ci-dessous :

Une substance est considérée comme ayant des propriétés perturbant le système endocrinien qui peuvent causer des effets indésirables chez l'homme s'il s'agit d'une substance qui répond à l'ensemble des critères suivants, à moins qu'il soit démontré que les effets indésirables identifiés ne concernent pas l'homme

- elle présente un **effet indésirable chez un organisme intact ou ses descendants**, à savoir un changement dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement, la reproduction ou la durée de vie d'un organisme, d'un système ou d'une (sous-)population qui se traduit par l'altération d'une capacité fonctionnelle ou d'une capacité à compenser un stress supplémentaire ou par l'augmentation de la sensibilité à d'autres influences
- elle a un **mode d'action endocrinien**, c'est-à-dire qu'elle altère la ou les fonctions du système endocrinien
- l'effet indésirable est une **conséquence** du mode d'action endocrinien.

## 5. État des lieux des connaissances sur les HE ou les constituants des HE

### 5.1 HE/constituants dans les bases de données publiques

Le tableau ci-dessous répertorie les constituants pour lesquels une probabilité PE plus élevée a été identifiée parmi les 18 listes et selon la méthodologie citée précédemment (§ 3.1.2). L'ensemble des HE et constituants non présentés dans le tableau ci-dessous ont donc présenté une probabilité PE faible. Il est à noter qu'aucune HE n'a été identifiée dans ces listes ; seuls trois constituants ont été retrouvés.

Tableau 36 : Constituants avec une probabilité PE plus élevée

HE ou constituant	Liste PE
Benzyl salicylate	ECHA - CoRAP Edlists.org List II DeDUCT database TEDX list
Geraniol / IUPAC name: (2E)-3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-ol	EU comission impact assessment
Thymol	Deduct Database 2.0

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	50



## **Benzyl salicylate**

Le salicylate de benzyle a été retrouvé dans plusieurs listes/processus réglementaires :

DeDUCT database : classé catégorie II (preuves tirées d'expériences *in vivo* sur des rongeurs et *in vitro* sur des cellules humaines, mais pas d'expériences *in vivo* sur humains) sur la base de 3 références : Hashimoto *et al.*, 2003, Charles et Darbre, 2009 et Zhang *et al.*, 2012.

TEDX list : la substance est inscrite à cette liste sur la base des études de Charles et Darbre, 2009, Hashimoto *et al.* 2003, Kunz *et al.*, 2006 et Zhang *et al.*, 2012.

Edlists.org: List II : cette liste contient les substances qui font actuellement l'objet d'une évaluation dans le cadre d'un processus législatif de l'UE en raison de préoccupations explicites concernant d'éventuelles propriétés de perturbation endocrinienne. La substance est identifiée comme ayant un potentiel PE pour l'homme et l'environnement et apparaît dans la liste car elle a été inscrite à la liste prioritaire de la Commission Européenne pour les PE dans les cosmétiques en 2019.

ECHA – CoRAP :

Le salicylate de benzyle est enregistré dans le cadre de REACH à la bande de tonnage > 1000 tonnes/an et a été identifié par la Commission européenne (et par les autorités réglementaires allemandes dans le cadre du processus CoRAP) comme une substance présente dans les produits cosmétiques qui mérite un examen plus approfondi en tant que substance chimique soupçonnée d'être un perturbateur endocrinien, sur la base de quelques observations de faible activité endocrinienne (Miller *et al.*, 2001 ; Charles & Darbre, 2009 ; Zhang *et al.*, 2012), et d'une observation concernant les poissons (Kunz & Fent, 2006). Les données limitées disponibles, portant sur le potentiel d'activité endocrinienne *in vitro* et dans un essai utéro-trophique *in vivo*, en rapport avec les systèmes mammifères ainsi qu'une revue de ces données (Natsch *et al.*, 2021), sont détaillées ci-dessous.

### **Activité endocrinienne - *in vitro* (études de niveau 2 de l'OCDE)**

Le salicylate de benzyle a été inclus dans le programme de dépistage des perturbateurs endocriniens pour le XXI<sup>e</sup> siècle (EDSP21) de l'EPA et a donné des résultats positifs dans 9 tests de récepteurs aux œstrogènes sur 33, dans 0 test de récepteurs aux androgènes sur 17, 0 sur 9 tests de récepteurs thyroïdiens et 3 sur 26 tests de stéroïdogénèse. La puissance relative était significativement plus faible pour le salicylate de benzyle par rapport aux modulateurs endocriniens endogènes (hormones). Sur la base du modèle EDSP ToxCast Estrogen Receptor (ER)/Androgenic receptor (AR) de l'US EPA, le salicylate de benzyle a été considéré comme non concluant pour le potentiel estrogénique et négatif pour l'activité androgène.

Le salicylate de benzyle a montré une très faible réponse (600 000 fois plus faible que le 17 $\beta$ -estradiol) dans une étude sur les interactions avec le récepteur des œstrogènes dans des cellules de levure *in vitro* (Miller *et al.*, 2001). Des études *in vitro* utilisant des cellules humaines de cancer du sein MCF-7

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	51



(Charles et Darbre, 2009) ont nécessité un excès molaire de 3 000 000 de fois pour déplacer partiellement le [3H]estradiol du récepteur des œstrogènes, mais cette étude était limitée dans sa conception et des comparaisons directes avec la puissance de l'œstradiol n'ont pas pu être établies. Dans la même lignée cellulaire, une expression génétique et une prolifération cellulaire très limitées n'ont été obtenues qu'à des doses de salicylate de benzyle supérieures de 3 à 4 ordres de grandeur à celles du témoin positif, le 17 $\beta$ -estradiol (E2). Cependant, l'E2, en tant que contrôle positif, n'a été testé qu'à une seule dose (10<sup>-8</sup> M), ce qui est supérieur de plus de trois ordres de grandeur à la CE<sub>50</sub> typique de l'E2 (OCDE TG 455) ; la différence de puissance est donc d'environ sept ordres de grandeur. En revanche, le salicylate de benzyle n'a pas réussi à stimuler la prolifération et à s'opposer à la prolifération induite par l'E2 dans les cellules MCF-7 (Jiménez-Díaz *et al.*, 2013).

Natsch *et al.* ont passé en revue les preuves *in vitro* concernant le salicylate de benzyle (Natsch *et al.*, 2021). Compte tenu des données limitées, deux nouveaux tests *in vitro* ont été réalisés pour évaluer la puissance relative du salicylate de benzyle par rapport à l'E2 au niveau du récepteur aux œstrogènes : i) un test sur cellules T47D-KBluc avec un gène luciférase sous le contrôle de l'élément de réponse aux œstrogènes et ii) un test de prolifération cellulaire sur la lignée MCF-7 sur 6 jours, avec détermination du rendement cellulaire par l'essai PrestoBlue®. Dans le test T47D-KBluc, le salicylate de benzyle était un agoniste partiel avec une faible puissance de 21 000 000 de fois moins qu'E2 ; dans le test MCF-7, le salicylate de benzyle était un agoniste partiel avec une puissance pour une prolifération égale d'environ 36 000 000 de fois moins qu'E2. Les essais *in vitro* confirment que le salicylate de benzyle est un agoniste partiel extrêmement faible du récepteur aux œstrogènes, de sept ordres de grandeur inférieur au substrat naturel E2. Il est très peu probable, compte tenu de cette faible puissance, que les effets soient exercés *in vivo* par un mécanisme du récepteur aux œstrogènes. La revue de Borgert *et al.*, 2013 souligne que la puissance fait la différence en matière d'activité endocrinienne. Les produits chimiques peu puissants, comme le salicylate de benzyle, ne devraient pas être en mesure d'exercer une activité endocrinienne détectable dans le contexte d'hormones endogènes très puissantes occupant déjà les récepteurs, surtout à des concentrations d'utilisation relativement faibles.

Aucune activité oestrogénique du benzyl salicylate n'a été mise en évidence sur le modèle h-Placentox et il n'a pas activé le récepteur de dégénérescence P2X7 sur les cellules placentaires (Fouyet *et al.*, 2022a). Or l'activation du récepteur P2X7 est capitale dans les effets délétères placentaires qui sont induits par des perturbateurs endocriniens chez la femme enceinte. Un mécanisme de toxicité cellulaire commun (activation des voies de dégénérescence placentaire P2X7) a été mis en évidence pour tous les PE testés, quel que soit leur structure chimique ou le type d'hormone perturbé (Fouyet *et al.*, 2022b).

#### **Activité endocrinienne *in vivo* - essai utérotrrophique sur souris (études de niveau 3 de l'OCDE)**

Zhang *et al.*, 2012 : Essai utérotrrophique : Il s'agit d'une étude non-BPL réalisée chez des rats (jour 21-23), par gavage, en utilisant des doses de salicylate de benzyle de 1,23 ; 3,70 ; 11,1 ; 33,3 et 100 mg/kg/jour et 1, 5, 25, 100 et 400  $\mu$ g/kg/jour de contrôle, 17 $\beta$ -estradiol (E2). Le salicylate de benzyle a montré une faible réponse positive et a atteint un plateau à 11,1 mg/kg/jour avec un effet maximal

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	52



de 35 % au-dessus des valeurs de contrôle, ce qui est inférieur à celui de l'E2 à 5 µg/kg/jour et bien inférieur à l'efficacité maximale de l'E2 à 400 µg/kg/jour (375 % des valeurs de contrôle). Chez la souris, le salicylate de benzyle a augmenté le poids de l'utérus de manière significative à tous les niveaux de dose (11,2 - 300 mg/kg/j) mais non dose-relaté, et seule une augmentation maximale du poids de l'utérus ne dépassant pas 14 à 38 % par rapport au contrôle a été démontrée. En revanche, l'exposition au témoin positif 17β-estradiol, a induit des augmentations dose-dépendantes du poids de l'utérus allant jusqu'à 478 % du contrôle à des doses qui étaient trois fois plus faibles que celles du salicylate de benzyle. Il convient de noter qu'une réponse positive dans un test utéro-trophique n'indique qu'une certaine activité biologique, mais n'indique pas un effet indésirable. En outre, la variabilité des paramètres œstrogénodépendants mesurés dans ce test peut rendre difficile l'interprétation des résultats obtenus (Ashby, 2003).

**Conclusion sur l'activité endocrinienne :** Les activités sur les récepteurs aux œstrogènes observées *in vitro* étaient extrêmement faibles, à des concentrations proches de la cytotoxicité et la puissance était de sept ordres de grandeur inférieure à l'effet de l'estradiol. Le salicylate de benzyle, une fois absorbé par n'importe quelle voie, est rapidement et largement hydrolysé *in vivo* par les estérases, ainsi, seuls l'acide salicylique et l'alcool benzylique sont systématiquement disponibles. Comme pour ces deux produits d'hydrolyse, il ne faut pas s'attendre à des effets indésirables *in vivo* du salicylate de benzyle qui pourraient être attribués à un mécanisme d'action endocrinien. Cependant, l'acide salicylique est toujours en évaluation biocides (BPR) pour ses propriétés PE et il est suspecté reprotoxique, comme le méthyl salicylate.

Depuis l'inclusion au CoRAP, la génération d'informations relatives aux propriétés de perturbation endocrinienne de la substance a été exigée dans le cadre du contrôle de conformité. De plus, de nouvelles informations sont attendues pour l'évaluation des propriétés PE de l'acide salicylique (EC 200-712-3), qui est un métabolite de la substance, et qui pourrait influencer l'évaluation PE de la substance. Sur la base des informations générées, l'autorité allemande rapporteuse n'envisage pas actuellement de considérer comme une priorité l'évaluation du risque environnemental de la substance.

### Géraniole

La substance est enregistrée dans REACH à la bande de tonnage > 1000 tonnes/an. Dans ce cadre, elle fait l'objet d'une validation de propositions de test (OCDE 443 et OCDE 414) liés aux requis demandés à la bande de tonnage > 1000 tonnes/an. Ce processus réglementaire n'est pas lié à un potentiel effet endocrinien suspecté. Dans le cadre phytopharmaceutique, c'est une substance active approuvée en cours de renouvellement. Dans le cadre du règlement européen sur les biocides, l'évaluation du potentiel PE du géraniole est en cours par l'ANSES. Dans ce contexte, de nouvelles études ont été fournies pour caractériser les dangers de la substance dont le caractère PE. Cette substance bénéficie d'une classification harmonisée : Skin Sens. 1 (H317 : Peut provoquer une allergie cutanée), suite à une proposition de classification harmonisée Skin Sens. 1A (H317 : Peut provoquer une allergie cutanée).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	53



Howes *et al.*, 2002 : À des concentrations élevées (100 µM – 1 mM), une activité œstrogénique a été détectée pour le géranol dans un modèle d'essai utilisant des cellules de levure (*S. cerevisiae*) recombinantes exprimant le récepteur humain aux œstrogènes. Cependant, la puissance estrogénique (EC<sub>50</sub>) du 17β-œstradiol a été au moins 10<sup>5</sup> à 10<sup>6</sup> fois plus élevée que celle du géranol. D'autre part, aucune activité œstrogénique ou anti-œstrogénique dans la lignée cellulaire humaine Ishikawa Var I sensible aux œstrogènes n'a été détectée, à des niveaux inférieurs à ses concentrations cytotoxiques. De même, aucune activité androgénique et anti-androgénique n'a été identifiée dans un test de criblage de levures inductibles aux androgènes (*S. cerevisiae*). Les effets œstrogéniques potentiels *in vivo* du citral et du géranol ont été examinés chez des souris ovariectomisées, mais aucun des deux composés n'a montré de capacité à stimuler les réponses œstrogéniques caractéristiques tel que l'hypertrophie utérine ou l'augmentation aiguë de la perméabilité vasculaire utérine. Ainsi, de fortes concentrations de géranol peuvent démontrer un potentiel d'interaction avec les récepteurs aux œstrogènes *in vitro*, mais la pertinence biologique de ces résultats n'a pas été confirmée *in vivo*.

### Thymol

Le thymol (CAS 89-83-8) est enregistré dans REACH à la bande de tonnage > 1000 tonnes/an. C'est aussi une substance active phytopharmaceutique approuvée depuis 2013 en cours de renouvellement. Il possède une classification harmonisée : Acute tox. 4 (H302 : Nocif en cas d'ingestion), Skin corr. 1B (H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves) et Aquatic chronic 2 (H411 : Toxique pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme). Dans le contexte de renouvellement de l'homologation phytopharmaceutique, une récente proposition de classification harmonisée a été publiée par l'Espagne : Acute Tox. 4 (H302 : Nocif en cas d'ingestion), Skin Corr. 1B (H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves), Eye Dam. 1 (H318 : Provoque des lésions oculaires graves), Skin Sens. 1 (H317 : Peut provoquer une allergie cutanée), STOT SE 3 (H336 : Peut provoquer somnolence ou vertiges) et Aquatic Chronic 3 (H412 : Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets néfastes à long terme).

Il est présent dans la base de données Deduct Database 2.0 en catégorie III: « Preuves provenant uniquement d'expériences *in vivo* sur des rongeurs ». Cette catégorisation est basée sur une référence bibliographique où le meta-thymol (CAS 3228-03-3) a été testé, ce qui ne correspond pas au thymol. La catégorisation de cette base de données pour le thymol peut donc être considérée comme non pertinente.

Cependant, des travaux ont été trouvés sur le thymol :

Des essais d'embryotoxicité sur cellules de poulet, de prolifération cellulaire sur lignées cellulaires MCF-7 couplées à une approche *in silico* d'ancrage de ligand à récepteur ont montré que le carvacrol (un des constituants principaux de l'HE d'origan), mais pas le thymol, impactait négativement la croissance embryonnaire, avait une faible activité estrogénique *in vitro* et pouvait se lier à des récepteurs estrogéniques *in silico* (Zhang *et al.*, 2021).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	54





Michalikova *et al.*, 2019 ont montré l'absence d'effet estrogénique du thymol dans le test de levure recombinante *S. cerevisiae* BMAERELuc/AR $\alpha$ . A l'inverse, un effet anti oestrogénique a été détecté pour le thymol dans ce modèle ( $IC_{50} = 237 \pm 16 \mu M$ ) et dans le test T47D-CXCL12 ( $IC_{50} = 177 \pm 39 \mu M$ ). Le thymol a été identifié comme potentiel antagoniste au récepteur androgénique (action anti androgénique) dans le modèle *S. cerevisiae* BMAERE/AR ( $IC_{50} = 73 \pm 9 \mu M$ ). En comparaison des autres substances testées, le thymol s'est révélé être un inhibiteur bien plus faible.

Chen *et al.* 2007 ont observé l'inhibition de l'activité transcriptionnelle de la testostérone causée par le thymol dans un test utilisant un modèle cellulaire HEK 293 transfectées avec le récepteur aux androgènes humain et le gène rapporteur à la luciférase : 34 % de l'activité transcriptionnelle induite par 0,125 nM de testostérone a été inhibée par le thymol à 10  $\mu M$  et une inhibition de 11 % a été observée à une concentration de 1  $\mu M$ .

Cependant, bien que ces résultats convergent vers un effet anti androgénique du thymol *in vitro*, aucun effet adverse n'a été identifié dans les études *in vivo* décrites dans le dossier d'enregistrement REACH, pour confirmer la pertinence de cet effet sur un organisme entier.

En conclusion, **seuls 3 constituants d'HE** (salicylate de benzyle, géraniol, thymol) **et aucune HE se sont retrouvés listés** dans les bases de données publiques de substances potentiellement PE. **En l'état actuel des connaissances**, aucun de ces constituants n'a été identifié comme ayant des propriétés PE avérées.

## 5.2 Données de la bibliographie sur les HE du projet

### 5.2.1 Méthodologie

La recherche bibliographique a été menée en deux étapes :

- Définition d'une stratégie de recherche et interrogation de la base de données ;
- Tri des références extraites en fonction de leur pertinence.

La stratégie de recherche consiste à définir les mots-clés utilisés pour interroger la base de données. Deux séries de mots-clés ont été utilisées dans ce travail afin de prendre en compte l'identification de l'huile essentielle (nom commun et nom latin de l'HE) et les mots-clés relatifs à la perturbation endocrinienne et les modalités EATS (Estrogène, Androgène, Thyroïde et Stéroïdogénèse). Les astérisques utilisées pour les mots-clés spécifiques PE permettent de rechercher toutes les expressions commençant par cette chaîne de caractères, comme par exemple pour le mot « endocrin\* », la recherche comprendra les termes «endocrine disruptor», «endocrine disruption», «endocrine disrupting activity» etc...

Ces deux séries ont été reliées par le connecteur booléen 'AND'. La recherche a été ciblée à la présence de ces mots-clés dans le titre et/ou l'abstract de l'article.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	55



De plus, PubMed (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine) est une base de données comprenant plus de 29 millions de citations de littérature biomédicale provenant de MEDLINE, de revues de sciences de la vie et de livres en ligne. Cette base de données a donc été sélectionnée comme la plus pertinente pour réaliser ce travail de recherche bibliographique et a été interrogée sur la période du 08/09/2022 au 09/09/2022.

Par la suite, un tri des références extraites a été réalisé en fonction de leur pertinence (adéquation de la substance testée par rapport à l'huile essentielle du projet, sujet PE) pour l'évaluation des modalités EATS de chaque HE.

Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche utilisée (mots-clés) ainsi que le nombre de références retrouvées et le nombre de références sélectionnées comme pertinentes, pour chaque huile essentielle étudiée dans le projet.

Tableau 37 : stratégie de recherche bibliographique et résultats

Huiles essentielles	Stratégie de recherche	Nombre de références retrouvées
Lavander oil	((Lavender[Title/Abstract]) OR (Lavandula angustifolia[Title/Abstract])) AND (estrogen*[Title/Abstract] OR oestrogen*[Title/Abstract] OR endocrin*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR steroid*[Title/Abstract] OR thyroid*[Title/Abstract])	32 références dont 15 pertinentes
Lavandin oil	((Lavender[Title/Abstract]) OR (Lavandula hybrida[Title/Abstract] OR (91722-69-9[Title/Abstract]))) AND (estrogen*[Title/Abstract] OR oestrogen*[Title/Abstract] OR endocrin*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR steroid*[Title/Abstract] OR thyroid*[Title/Abstract])	31 références dont 15 pertinentes
Clary sage oil	((Salvia sclarea[Title/Abstract]) OR (84775-83-7[Title/Abstract]) OR (Sage[Title/Abstract])) AND (estrogen*[Title/Abstract] OR oestrogen*[Title/Abstract] OR endocrin*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR steroid*[Title/Abstract] OR thyroid*[Title/Abstract])	123 références dont 2 pertinentes
Coriander seed oil	((Coriander[Title/Abstract]) OR (84775-50-8[Title/Abstract]) OR (Coriandrum[Title/Abstract])) AND (estrogen*[Title/Abstract] OR oestrogen*[Title/Abstract] OR endocrin*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR steroid*[Title/Abstract] OR thyroid*[Title/Abstract])	7 références dont 0 pertinentes
Pepper mint	((Peppermint[Title/Abstract]) OR (Mentha piperita[Title/Abstract])) OR (84082-70-2[Title/Abstract]) OR (mentha[Title/Abstract]) AND (estrogen*[Title/Abstract] OR oestrogen*[Title/Abstract] OR endocrin*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR steroid*[Title/Abstract] OR thyroid*[Title/Abstract])	34 références dont 0 pertinentes
Pin sylvestre	((Pine[Title/Abstract]) OR (Pinus sylvestris[Title/Abstract]) OR (84012-35-1[Title/Abstract])) AND (estrogen*[Title/Abstract] OR	80 références dont 1

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	56



	oestrogen*[Title/Abstract] OR endocrin*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR steroid*[Title/Abstract] OR thyroid*[Title/Abstract])	pertinente
Ylang ylang I-II-III	((Ylang[Title/Abstract]) OR (Cananga[Title/Abstract]) OR (83863-30-3[Title/Abstract])) AND (estrogen*[Title/Abstract] OR oestrogen*[Title/Abstract] OR endocrin*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR steroid*[Title/Abstract] OR thyroid*[Title/Abstract])	5 références dont 2 pertinentes
Vetiver oil	((Vetiver[Title/Abstract]) OR (Vetiveria zizanioides[Title/Abstract]) OR (84238-29-9[Title/Abstract])) AND (estrogen*[Title/Abstract] OR oestrogen*[Title/Abstract] OR endocrin*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR steroid*[Title/Abstract] OR thyroid*[Title/Abstract])	1 référence dont 0 pertinentes
Geranium oil	((Pelargonium graveolens[Title/Abstract]) OR (geranium[Title/Abstract]) OR (Pelargonium[Title/Abstract]) OR (90082-51-2[Title/Abstract])) AND (estrogen*[Title/Abstract] OR oestrogen*[Title/Abstract] OR endocrin*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR steroid*[Title/Abstract] OR thyroid*[Title/Abstract])	11 références dont 3 pertinentes
Origano oil	((origanum[Title/Abstract]) OR (947-697-6[Title/Abstract])) AND (estrogen*[Title/Abstract] OR oestrogen*[Title/Abstract] OR endocrin*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR steroid*[Title/Abstract] OR thyroid*[Title/Abstract])	7 références dont 0 pertinentes

Chaque référence considérée pertinente a été insérée dans le paragraphe relatif à l'HE du chapitre suivant.

## 5.2.2 Résultats pour chaque HE

### Lavande et Lavandin

La recherche bibliographique sur ces 2 HE a conduit à l'obtention des mêmes références à l'exception de l'article de Simoes *et al.*, 2018 montrant l'absence d'effet estrogénique *in vitro* de l'HE de *Lavandula augustifolia*. L'ensemble de ces références a porté sur les propriétés de l'HE de lavande.

### Etudes de cas, études épidémiologiques sur la modalité Estrogène :

Une étude a décrit des cas de gynécomastie chez 3 enfants, réversible après arrêt de l'utilisation de produits d'hygiène à base d'HE d'arbre à thé ou de lavande. Dans cette même étude, une activité anti androgène a été décrite avec une inhibition maximale à 0.005 % v/v d'HE de lavande ou d'arbre à thé, correspondant à une inhibition de 50 % de l'activité luciférase en présence de 0.1 nM de dihydrotestosterone, dans un modèle de cellules MDA-kb2 transfectées avec le gène rapporteur de la luciférase et le récepteur aux androgènes. À 0.025 % v/v d'HE de lavande ou d'arbre à thé, une activité estrogénique correspondant à 50 % de l'activité observée avec 1 nM d'estradiol a été reportée dans un modèle *in vitro* de cellules MCF-7 inductibles aux œstrogènes via un gène rapporteur de la luciférase (Henley *et al.*, 2007).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	57



De même, une étude a décrit un lien présumé entre la croissance anormale des seins chez 3 garçons adolescents, appelée gynécomastie prépubertaire, et l'utilisation d'une eau de cologne ou d'un shampoing à base de lavande, la gynécomastie s'étant résorbée après arrêt de l'utilisation de ces produits (Diaz *et al.*, 2015).

Une autre étude a décrit un lien potentiel entre 3 cas de thélarche précoce (développement précoce des seins) et un cas de gynécomastie et l'exposition topique régulière à des produits d'hygiène parfumés à la lavande. Ces observations ont été couplées à des investigations *in vitro* sur différents modèles cellulaires montrant un effet estrogénique et anti androgénique de l'HE de lavande et d'arbre à thé ainsi que de certains composants de ces HE (Ramsey *et al.*, 2018).

Plusieurs auteurs ont montré l'invraisemblance des conclusions de Henley *et al.*, 2007 et de Ramsey *et al.*, 2019 (Carson *et al.*, 2014; Giroux and Orjubin, 2020; Hawkins *et al.*, 2020). Les produits incriminés par Ramsey *et al.* 2019 (deux eaux de Cologne, Agua de Violetas de Crusellas et Mi tesoro, et un savon pour bébé Baby Magic) ont été analysés. Les produits en question ne contenaient pas d'HE de lavande (Giroux and Orjubin, 2020; Larkman, 2020).

Hawkins *et al.* 2020 ont réalisé une revue systématique pour étudier le lien potentiel entre l'HE d'arbre à thé et les cas décrits ci-dessus. Aucune preuve que l'exposition à l'HE d'arbre à thé soit liée à des perturbations endocriniennes telles que la gynécomastie prépubertaire et l'apparition prématurée de l'enfant n'a été trouvée. Une seule des études de cas concernait l'utilisation suspectée de cette HE et l'exposition a été confirmée par le rappel par les parents des ingrédients du produit. Des résultats antérieurs ont montré que cette huile aurait une activité anti œstrogène, ce qui diminue encore la probabilité qu'il existe une relation de cause à effet. Sur la base des preuves identifiées dans ce rapport, l'association proposée entre l'HE d'arbre à thé et la gynécomastie prépubertaire est hautement spéculative et cliniquement improbable. De même pour l'HE de lavande qui a été proposée comme cause des effets observés dans 11 cas : la confirmation de l'exposition à cette HE n'était pas cohérente d'une étude à l'autre. Six des onze études de cas n'ont pas identifié le produit qui aurait contenu de l'HE de lavande. Sans confirmation de la présence de cet ingrédient dans les produits en question, il n'est pas clair si ces liens proposés sont liés à l'HE ou même à un autre ingrédient.

Une étude transversale menée auprès de parents d'enfants aux États-Unis pour identifier la prévalence de la perturbation endocrinienne chez les enfants âgés de 2 à 15 ans a évalué l'éventualité d'une relation entre l'exposition aux HE de lavande et d'arbre à thé et les résultats de la perturbation endocrinienne (Hawkins *et al.*, 2022). Les auteurs de cette étude ont conclu que les enfants qui étaient régulièrement exposés aux HE de lavande ou d'arbre à thé présentaient le même risque de troubles endocriniens que ceux qui n'y étaient pas exposés.

De même, aucune augmentation significative du niveau d'œstrogènes salivaires n'a été détectée après inhalation pendant 20 min de l'HE de lavande à 30 % chez des femmes en début de ménopause (Shinohara *et al.*, 2016). Chez des femmes souffrant d'hirsutisme modéré, un mélange d'HE d'arbre à thé et de lavande n'a pas eu d'effet sur les taux d'hormones suivis dans cette étude (TSH, LH, FSH, estradiol, progestérone, 17-hydroxyprogesterone, testostérone totale, testostérone libre, globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), déhydroépiandrostérone,  $\Delta$ 4-androstenedione, prolactine, insuline à jeun) après 3 mois d'exposition à un spray appliqué 2 fois/jour (Tirabassi *et al.*, 2013).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	58



Des études *in vitro* et *in vivo* évaluant le potentiel de perturbation endocrinienne causée par ces HE ont donné des résultats contradictoires. Par exemple, aucune activité estrogénique de l'HE de *Lavendula Augustifolia* n'a été détectée dans un modèle d'activation du récepteur aux œstrogènes dans des cellules MCF-7 avec gène rapporteur à la luciférase (Simoes *et al.*, 2018). De même, aucune évidence d'activité estrogénique n'a été détectée dans un essai utéro-trophique *in vivo* sur des rates immatures exposées à 20 et 100 mg/kg/jour en application topique pendant 3 jours consécutifs (Politano *et al.*, 2015). A l'inverse, une étude récente a montré une ouverture vaginale précoce et des taux sanguins d'hormone lutéinisante plus élevés chez des rates exposées par inhalation à l'HE de lavande (Kim & Lim, 2022). Cependant, comme indiqué par les auteurs, cette étude a été conduite sur un très faible nombre d'animaux (groupes de 5 animaux seulement) ; ces résultats restent donc à valider.

Si les études de laboratoire accompagnant les rapports de cas ont identifié un potentiel de perturbation endocrinienne, de nombreux chercheurs sur plusieurs continents n'ont trouvé aucun potentiel de perturbation endocrinienne de ces 2 HE. Certains problèmes méthodologiques ont été soulevés quant à la manière dont ces études en laboratoire ont été menées (possibilité de contaminants xénoestrogéniques présents dans les échantillons testés, utilisation de matériel de laboratoire à base de polystyrène contenant des phtalates et nonylphénols) ce qui peut expliquer ces incohérences dans les résultats publiés (Carson *et al.*, 2014).

En complément, des données non encore rendues publiques de BASF indiquent que le linalol et l'acétate de linalyle (les 2 constituants principaux de l'HE de lavande) n'ont pas d'effet androgène ou estrogène dans des études conduites selon les recommandations des lignes directrices OCDE 458 et 455 en conditions de Bonnes Pratiques de Laboratoire. De même le linalol n'a pas eu d'effet *in vivo* dans les études utéro-trophique et Hershberger conduites selon les lignes directrices OCDE 440 et 441 en conditions de Bonnes Pratiques de Laboratoire.

En conclusion, les études de cas individuels et certains test *in vitro* indiquant un potentiel effet estrogénique de l'HE de lavande et de l'arbre à thé ont montré des limitations dans leur réalisation. Ces données ont été remises en cause par deux lettres à l'éditeur de l'étude de Ramsey *et al.*, 2019 mettant en évidence l'absence d'HE de lavande dans les produits incriminés (Giroux and Orbujin, 2020; Larkman, 2020), une étude épidémiologique transversale (Hawkins *et al.*, 2022), des données d'autres laboratoires sur l'HE de lavande et des données sur les 2 constituants principaux de l'HE de lavande. A ce stade, le lien de cause à effet entre des effets estrogéniques observés chez certains enfants et l'exposition à l'HE de lavande ou d'arbre à thé n'a donc pas été objectivement démontré.

#### **Études sur la modalité Stéroïdogénèse :**

Des résultats contradictoires ont été trouvés sur les effets de l'HE de lavande sur les taux salivaires ou sanguins de cortisol. L'HE de lavande n'a pas eu d'effet sur les taux de cortisol salivaire après exposition par inhalation (Toda et Morimoto, 2008) ce qui a été confirmé dans l'étude de Kiecolt-Glaser *et al.*, 2008 et dans l'étude de Höfer *et al.*, 2016 malgré les effets bénéfiques observés sur le stress. A l'inverse, la concentration plasmatique de cortisol chez des brebis a diminué après 30 min d'exposition par inhalation à l'HE de lavande (Hawken *et al.*, 2012). Un certain nombre d'études chez l'homme, revues par Fung *et al.*, 2021, ont également montré une diminution du cortisol chez différentes populations (hommes, femmes, enfants...).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	59



### Sauge sclarée

De nombreuses études sont disponibles sur la sauge officinale mais n'ont pas été considérées comme pertinentes pour la sauge sclarée, leur composition étant très différente puisque dans une étude analytique comparée, l'HE *S. officinalis* contenait principalement du 1,8-cineole et du camphre alors que l'HE *S. sclarea* contenait principalement de l'acétate de linalyle et du linalol (Ovidi *et al.*, 2021).

Aucune augmentation significative du niveau d'œstrogènes salivaires n'a été détectée après inhalation pendant 20 min de l'HE de sauge sclarée à 12 % chez des femmes en début de ménopause (Shinohara *et al.*, 2016).

À l'inverse, après l'inhalation d'HE de sauge sclarée chez des femmes ménopausées souffrant de dépression (0.1 mL sur gaze pendant 5 min), les niveaux de cortisol ont été significativement réduits tandis que la concentration de 5-hydroxytryptamine (5-HT) a été significativement augmentée. La variation du taux de cortisol était plus importante dans les groupes à tendance dépressive par rapport aux groupes contrôle. La TSH a également diminué mais pas de manière statistiquement significative (Lee *et al.*, 2014).

### Coriandre graine

Aucune donnée bibliographique pertinente relative aux propriétés de perturbation endocrinienne de l'HE de graines de coriandre n'a été identifiée.

### Pin sylvestre

Un certain nombre d'études n'ont pas été considérées comme pertinentes car réalisées sur d'autres types d'extraits ou provenant d'autres espèces botaniques (pine bark extract, *Pinus taeda* L.) ou par exposition directe à des aiguilles de pin.

Dans une étude de cytotoxicité sur les lignées cellulaires de cancer du sein négatives et positives au récepteur aux œstrogènes (cellules MCF-7 et MDA-MB-231), l'HE d'aiguilles de pin sylvestre a montré un effet cytotoxique plus fort (IC<sub>50</sub> 29 µg/mL pour les 2 lignées cellulaires) que l'extrait au méthanol (IC<sub>50</sub> 42 et 80 µg/mL respectivement), ce qui laisse entrevoir des possibilités thérapeutiques pour des cancers du sein qui ne répondent pas au traitement endocrinien classiquement utilisé (Hoai *et al.*, 2015). Le mécanisme d'action étant autre qu'endocrinien, une absence d'effet perturbateur endocrinien est indiquée dans cette étude mais reste à confirmer par d'autres études plus dédiées à cet objectif.

### Menthe poivrée

Aucune donnée bibliographique pertinente relative aux propriétés de perturbation endocrinienne de l'HE de menthe poivrée n'a été identifiée.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	60



## Ylang Ylang

Aucune augmentation significative du niveau d'œstrogènes salivaires n'a été détectée après inhalation pendant 20 min de l'HE d'ylang ylang à 1.5 % chez des femmes en début de ménopause (Shinohara *et al.*, 2016).

Dans une étude de toxicité placentaire utilisant des cellules placentaires humaines JEG-Tox, l'HE d'ylang-ylang a significativement augmenté la sécrétion de lactogène placentaire humain. A la même concentration, le salicylate de benzyle, son constituant susceptible d'être à l'origine des effets observés, n'a pas eu d'effet. Le salicylate de benzyle a augmenté significativement la sécrétion de gonadotrophine chorionique humaine hyper glycosylée alors que l'HE d'ylang-ylang n'a pas eu d'effet sur cette hormone. A l'inverse, l'HE d'ylang-ylang et le salicylate de benzyle n'ont pas activé le récepteur de dégénérescence P2X7 et n'ont eu aucun effet sur la sécrétion de progestérone ou d'œstradiol (Fouyet *et al.*, 2022a). L'étude de Fouyet *et al.*, 2022b montre l'importance de l'activation du récepteur P2X7 dans les effets délétères placentaires qui sont induits par des perturbateurs endocriniens chez la femme enceinte. Un mécanisme de toxicité cellulaire commun (activation des voies de dégénérescence placentaire P2X7) a été mis en évidence pour tous les perturbateurs endocriniens testés quel que soit leur structure chimique ou le type d'hormone perturbé.

## Vétiver

Aucune donnée bibliographique pertinente relative aux propriétés de perturbation endocrinienne de l'HE de vétiver n'a été identifiée.

## Géranium Rosat / bourbon

L'HE de géranium rosat (*Pelargonium graveolens*) a montré des activités estrogéniques sur des modèles de prolifération cellulaire (cellules de cancer humaines dépendantes aux estrogènes et essai de gène rapporteur à la luciférase) et a permis d'améliorer les scores de qualité de vie de patientes ayant survécu à un cancer du sein et souffrant d'atrophie vaginale. Des résultats cliniques similaires ont été obtenus avec une combinaison d'HE de lavande officinale et de camomille noble, bien que ces dernières ne montrent qu'une activité estrogénique minimale *in vitro* (Simoes *et al.*, 2018).

Dans un modèle *in vitro* de cellules neuronales hypothalamiques immortalisées (GT1-7), l'HE de géranium a augmenté la cytotoxicité induite par le tamoxifène de manière dose-dépendante sans réduire directement la viabilité des cellules GT1-7. De plus, l'HE de géranium et le géranol, un de ses constituants majeurs, ont montré une faible activité agoniste sur le récepteur aux œstrogènes  $\alpha$  et  $\beta$ , le géranol augmentant la mort cellulaire induite par le tamoxifène de manière similaire à celle observée avec l'HE de géranium (Mizuno *et al.*, 2022).

Parmi 10 HE testées, l'HE de géranium rosat à 3 % a montré une augmentation significative du niveau d'œstrogènes salivaires après inhalation pendant 20 min chez des femmes en début de ménopause (Shinohara *et al.*, 2016).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	61



Bien que l'HE de géranium semble avoir un léger effet (modulateur) estrogénique, d'autres études confirmatoires (notamment mécanistiques, *in vitro*) devraient être conduites pour pouvoir conclure définitivement sur ses propriétés PE.

### **Thym (riche en carvacrol)**

Aucune donnée bibliographique pertinente relative aux propriétés de perturbation endocrinienne de l'HE de Thym (riche en carvacrol) n'a été identifiée.

### **HE et fonction thyroïdienne :**

Il est à noter qu'aucun effet de perturbation de la fonction thyroïdienne par les HE n'a été reporté dans les études analysées pour les HE objets de l'analyse et de manière plus générale sur les HE. Seuls des effets bénéfiques de protection de la fonction thyroïdienne ont été décrits dans des modèles rongeurs d'hypo ou d'hyperthyroïdisme via une action antioxydante de certaines HE (Assaei *et al.*, 2015 ; Catalani *et al.*, 2017 ; Avci *et al.*, 2021 ; Badr *et al.*, 2021). Cependant, de manière générale, cette fonction endocrinienne souffre d'un manque d'études à son sujet.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	62





## 5.3 Données de la bibliographie sur les constituants des HE de l'étude et d'autres HE

### Études *in silico*

Sur 265 molécules retrouvées dans des HE utilisées pour les problèmes gynécologiques, une quinzaine ont des potentialités dans leurs interactions avec un ou plusieurs récepteurs aux androgènes, estrogènes, aromatasase et progestérone, impliqués dans les voies des hormones sexuelles notamment le **bergaptène**, **ficusine**, **pinocarvone**, **(+)-spathulenol**, et dans une moindre mesure **l'α-bisabolol oxide A**, **α-bisabolone oxide**, **epi-α-elemol**, **β-elemol**, **β-eudesmol**, **7-epi-β-eudesmol**, **β-humulène**, **nerolidol** et **le thujone**. Cependant, d'autres études *in vitro*, *in vivo* et des études cliniques doivent être menées avant de pouvoir considérer ces molécules pour le développement de médicaments en endocrinologie (Sakhteman *et al.*, 2020).

### Études *in vitro*

Sur un modèle de levure recombinante (Yeast Estrogen Screen), différentes **HE d'anis** (espèce *pimpinella*) ont montré des activités estrogéniques. Cependant, la puissance relative observée était bien moins importante que celle du 17β-estradiol (puissance relative 17β-estradiol :  $1,2 \times 10^{-6} - 9,47 \times 10^{-8}$ ) (Tabanca *et al.*, 2004). Sur le même type de modèle, parmi 7 HE testées, aucune n'a démontré d'effet estrogénique et 3 ont montré une activité anti estrogénique (**HE d'Achillea Millefolium L.**, **Helichrysum italicum Roth (G. Don)** et **Salvia somalensis Vatke**) (Contini *et al.*, 2020).

À fortes concentrations, le **géraniol**, **nérol**, **géraniol**, **néral** et **trans-anéthol** ont montré des activités estrogéniques sur ce même modèle mais la puissance estrogénique (EC<sub>50</sub>) du 17β-estradiol a été au moins 10<sup>5</sup> à 10<sup>6</sup> fois plus élevée que ces constituants. Aussi, ces activités n'ont pas été retrouvées sur des lignées cellulaires humaines dépendantes aux estrogènes. De même, l'activité estrogénique du **géraniol** et du **citral** n'a pas été confirmée sur un modèle *in vivo* de souris ovariectomisées (Howes *et al.*, 2002).

Sur un modèle de co-culture foeto-placentaire, 5 HE ont été testées pour leur effet de modulation de la biosynthèse d'hormones stéroïdiennes et les **HE de basilic** et **de graines de fenouil** ont montré des activités significatives d'augmentation de la biosynthèse d'hormones stéroïdiennes et modifiaient de manière significative l'expression des enzymes impliquées dans le transport du cholestérol et la biosynthèse des hormones stéroïdiennes. (Yancu & Sanderson, 2019). Des résultats similaires ont pu être démontrés sur le même modèle avec le **trans-anéthol** ou **l'estragol**, constituants considérés comme biologiquement actifs des HE de basilic et de graines de fenouil (Yancu *et al.*, 2019). Des effets potentiels de modulation de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes ont également été mis en évidence sur un modèle de co-culture de cellules de cancer du sein dépendante aux estrogènes avec les **HE de basilic** et **de graines de fenouil**, cependant 1/ cet effet a été mis en évidence uniquement aux doses les plus faibles testées et non aux plus fortes doses 2/ ce modèle nécessite d'autres étapes de validation et est en cours de développement (Yancu *et al.*, 2020).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	63



Sur des modèles de gènes rapporteurs sur cellules transfectées, 31 HE testées correspondant à des épices couramment utilisées en alimentation ont montré des effets mineurs sur les récepteurs aux glucocorticoïdes, aux androgènes et à la vitamine D. Les auteurs concluent que les HE issues de ces épices ne posent pas de risque toxicologique en tant que perturbateurs endocriniens (Bartonkova & Dvorak, 2018a). Sur un modèle de gène rapporteur sur cellules intestinales et hépatiques transfectées, les 31 HE ont montré une induction de l'expression du gène PXR et CYP3A4 (Bartonkova & Dvorak, 2018b) et certaines un agonisme complet (**cumin, jasmin, vanille, feuille de laurier**) ou partiel (**clous de girofle, aneth, thym, noix de muscade, origan**) ou même un antagonisme (**estragon, carvi, curcuma, livèche, fenouil, menthe verte, anis étoilé, anis**) au récepteur AhR (human aryl hydrocarbon receptor) (Bartonkova & Dvorak, 2018c). Dans cette dernière étude, certains constituants majoritaires ont été étudiés : le **carvacrol, ligustilide, eugénol, acétate d'eugényle, thymol et ar-turmérone** ont été identifiés comme agonistes partiels du AhR et le **transanethol, butylidine phtalide, R/S-carvones et p-cymène** ont été identifiés comme antagonistes au AhR, ce qui explique les activités médiées par l'AhR des **HE de fenouil, anis, anis étoilé, carvi, menthe verte, estragon, clous de girofle, aneth, curcuma, livèche, thym et origan**. A l'inverse, les effets médiés par AhR de certains constituants individuels des HE diffèrent de ceux qui se manifestent dans les mélanges. Ces études indiquent un potentiel pour une interaction entre médicaments et alimentation et bien que parfois impliqués dans des mécanismes de perturbation endocrinienne, ces récepteurs ne sont pas spécifiques à un potentiel de perturbation endocrinienne.

#### HE de fenouil

*F. vulgare* a été décrit comme ayant une activité de type œstrogénique. Chez les rats mâles, une diminution significative de la concentration totale de protéines dans les testicules et dans les canaux déférents a été constatée, alors qu'elle augmentait dans les vésicules séminales et dans la prostate. L'HE de fenouil a été signalée comme présentant une activité œstrogénique, favorisant les menstruations et atténuant les symptômes du climatère féminin, et augmentant la libido. L'administration d'HE de fenouil (concentration finale de 25 et 50 µg/mL dans le bain d'organe) n'a pas permis d'obtenir d'effet remarquable sur la contraction utérine. Alors que les concentrations de 10, 20 et 40 µg/mL d'HE de fenouil ont révélé un effet inhibiteur significatif contre la prostaglandine E2. L'HE de fenouil réduit significativement la fréquence de la contraction utérine induite par la prostaglandine E2 (Badgular *et al.*, 2014).

#### Anéthol

Seul l'anéthol a montré un effet estrogénique parmi les constituants testés (puissance relative au 17β-estradiol :  $8,6 \times 10^{-8}$ ). Aucune corrélation n'a pu être trouvée entre la teneur en anéthol et l'activité estrogénique des HE. **Cela indique que d'autres constituants pourraient contribuer à l'activité estrogénique et que l'absence d'activité estrogénique dans les HE contenant de l'anéthol pourrait être expliquée par la présence de constituants anti-estrogéniques** (Tabanca *et al.*, 2004).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	64



Il existe un certain nombre de preuves de l'action œstrogénique du (E)-anéthol. Le (E)-anéthol est œstrogénique *in vitro* dans les essais sur des levures. Il a été rapporté qu'il se lie aux récepteurs aux œstrogènes dans des cellules de levure modifiées. Chez les humains, le thé de fenouil doux (riche en (E)-anéthol) est œstrogénique. Une augmentation notable du poids de l'utérus a été observée chez des rats femelles immatures après un traitement par (E)-anéthol (80 mg/kg/jour pendant 3 jours), confirmant son effet œstrogénique. L'administration orale de (E)-anéthol (50, 70 et 80 mg/kg aux jours 1 à 10 de la gestation) à des rates albinos Charles Foster enceintes a induit une réduction dose-dépendante de l'implantation en raison d'une perturbation de l'équilibre hormonal. Il convient de mentionner que les souris et les humains peuvent tous deux métaboliser le (E)-anéthol de manière similaire, alors que les rats le métabolisent différemment. L'(E)-anéthol et l'estragol interfèrent avec la stéroïdogénèse fœtoplacentaire dans une coculture de cellules de carcinome corticosurrénalien humain (H295R) et de cellules de choriocarcinome placentaire humain (BeWo) en augmentant les concentrations hormonales et en modifiant l'activité et l'expression des enzymes stéroïdogènes (Dosoky *et al.*, 2021).

Le **sclaréol** a démontré une activité d'inhibition des contractions utérines induites par différentes substances sur des modèles *ex vivo* et *in vivo* de rats, ainsi que des effets analgésiques suggérant son potentiel dans la prise en charge des dysménorrhées via un mécanisme d'action non endocrinien (Wong *et al.* 2020). Le sclaréol a également démontré des effets bénéfiques dans la prévention de la perte osseuse chez des souris ovariectomisées et une inhibition de l'ostéoclastogénèse *in vitro* via le même mécanisme d'action que l'estradiol (Haiming *et al.* 2020).

Le **citral** a également été démontré comme pouvant causer une hypertrophie bénigne de la prostate chez le rat et que ceci serait relié à la concentration plasmatique plus élevée en testostérone (Engelstein *et al.*, 1996). Une autre étude montrant le même phénomène et étudiant le mécanisme d'action a pointé l'activité œstrogénique de ce constituant (Geldof *et al.*, 1992). Ces effets semblent cependant dépendants de la souche de rats utilisée (Scolnik *et al.*, 1994).

Plusieurs terpènes/terpénoïdes ont été identifiés comme pouvant avoir une toxicité endocrinienne ou provoquer des dysfonctions de la reproduction via un effet œstrogénique ou anti œstrogénique : **acide abiétique, bétuline, acide déhydroabiétique, diosgénine, camphres, 12-myristate 13-acétate de phorbole, progestine, acétate derétinol,  $\beta$ -sitostérol, testostérone et le totarol** (Kiyama, 2017).

Dosoky *et al.* 2021 ont répertorié les HE présentant des éléments de toxicité pour la reproduction ou des effets modulateurs hormonaux. Le tableau ci-dessous récapitule les HE pour lesquelles les effets modulateurs hormonaux ont été reportés ainsi que le(s) constituant(s) toxique(s) potentiellement impliqué(s) dans ces effets :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	65



Tableau 38 : HE présentant des éléments de toxicité pour la reproduction/modulateurs hormonaux

HE	Nom botanique	Constituant(s) toxique(s)	Effet
Anis	<i>Pimpinella anisum</i> L.	(E)-anéthol	Activité estrogénique dans un ou plusieurs tests <i>in vitro</i>
Anis myrte	<i>Syzygium anisatum</i> (Vickery) Craven and Biffin	(E)-anéthol	
Fenouil amer	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. subsp. <i>capillaceum</i> Gilib	(E)-anéthol	
Anis étoilé	<i>Illicium verum</i> J.D. Hook.	(E)-anéthol	
Fenouil doux	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	(E)-anéthol	
Gattilier (Poivre du moine)	<i>Vitex agnus-castus</i> L.	méthyl eugénol	Activité dopaminergique : ↓œstrogène, ↑progestérone Soulage les symptômes de la ménopause

En conclusion de cette recherche bibliographique :

- dans l'état actuel des connaissances, aucun effet PE avéré n'a été objectivement démontré pour aucune des 10 HE de cette étude ;
- des données sur de potentiels effets endocriniens (principalement *in vitro*) ont été identifiés pour un certain nombre de constituants d'HE, mais aucun lien de corrélation avec l'activité endocrinienne des HE contenant ces constituants n'a été clairement démontré.

## 6. Évaluation des PE selon les propositions d'évolutions de REACH et critères CLP

### 6.1 Requis

Sur la base de la proposition du groupe de travail du CARACAL sur les perturbateurs endocriniens (CASG-ED/2022/02<sup>21</sup>), aux fins de la classification des propriétés de perturbation endocrinienne pour la santé humaine et l'environnement, des nouvelles catégories de dangers devraient apparaître.

Il est à noter que le document du CARACAL mentionne des catégories 1 et 2 séparément pour la santé humaine et pour l'environnement mais que le contenu des critères est strictement identique. La seule différence concerne les phrases P présumées, qui ne seraient pas les mêmes entre la santé humaine et l'environnement.

Les critères sont décrits dans l'annexe 1 de la proposition de mise à jour du règlement CLP « ANNEXES to the Commission Delegated Regulation amending Regulation (EC) No 1272/2008 as regards hazard classes and criteria for the classification, labelling and packaging of substances and mixtures » Ares(2022)648539, en cours de consultation jusqu'au 18 octobre 2022.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	66



Tableau 39 : Proposition des critères de classification PE selon le CLP

Catégories	Critères
<b>CATÉGORIE 1</b>	<p><b>Perturbateur endocrinien connu ou présumé</b> pour la santé humaine / environnement</p> <p>La classification en Catégorie 1 repose majoritairement sur des preuves issues de données humaines et/ou animales. Ces données doivent fournir la preuve que la substance répond aux 3 critères ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Une activité endocrinienne</li><li>b) Un effet indésirable sur un organisme intact ou sa descendance et les générations futures</li><li>c) Un lien biologiquement plausible entre l'activité endocrinienne et l'effet indésirable</li></ul> <p>Cependant, lorsqu'il existe des informations qui émettent un doute sur la pertinence du lien biologiquement plausible pour l'homme / environnement, un classement dans la catégorie 2 peut être plus approprié.</p>
<b>CATÉGORIE 2</b>	<p><b>Perturbateur endocrinien suspecté</b> pour la santé humaine / environnement</p> <p>La classification en Catégorie 2 repose majoritairement sur des preuves issues de données humaines et/ou animales.</p> <p>Une substance est classée dans la Catégorie 2 pour ses propriétés perturbatrices endocriniennes si :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) il existe des preuves d'une activité endocrinienne et d'un effet indésirable chez un organisme intact ou sa descendance et générations futures ;</li><li>b) les preuves visées au point a) ne sont pas suffisamment convaincantes pour classer la substance dans la catégorie 1 ;</li><li>c) il existe des preuves d'un lien biologiquement plausible entre l'activité endocrinienne et l'effet indésirable.</li></ul>

Lorsqu'il existe des preuves démontrant que les effets nocifs identifiés ne sont pas pertinents pour l'homme / environnement, la substance ne doit pas être considérée comme un perturbateur endocrinien.

Concernant les critères de classification pour les mélanges, potentiellement applicables aux MOCS (More than One Constituent Substances), le mélange doit être classé comme perturbateur endocrinien lorsqu'au moins un composant a été classé comme perturbateur endocrinien de Catégorie 1 ou de Catégorie 2 et est présent à ou au-dessus de la limite de concentration générique appropriée, comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	67



Tableau 40 : Limites de concentration génériques de classification des mélanges contenant des substances classées PE

Composant classé comme :	Limites de concentration génériques déclenchant la classification du mélange comme :	
	Perturbateur endocrinien <b>catégorie 1</b> pour la santé humaine / environnement	Perturbateur endocrinien <b>catégorie 2</b> pour la santé humaine / environnement
Perturbateur endocrinien <b>catégorie 1</b> pour la santé humaine / environnement	≥ 0.1 %	
Perturbateur endocrinien <b>catégorie 2</b> pour la santé humaine / environnement		≥ 1 %

Au cas par cas, les données d'essai sur les mélanges peuvent être utilisées pour la classification lors de la démonstration d'effets qui n'ont pas été établis à partir de l'évaluation basée sur les composants individuels. Dans de tels cas, les résultats d'essais pour le mélange dans son ensemble doivent être concluants (dose, durée, observations, la sensibilité et l'analyse statistique des systèmes d'essai de perturbation endocrinienne). Une documentation adéquate à l'appui de la classification doit être conservée et mise à disposition pour examen sur demande.

Lorsque le mélange lui-même n'a pas été testé pour déterminer ses propriétés de perturbation endocrinienne, mais qu'il existe suffisamment de données sur les composants individuels et les mélanges similaires testés selon les règles d'extrapolation (article 9.4) pour caractériser de manière adéquate les dangers du mélange, ces données sont utilisées conformément aux règles « read-across » applicables.

L'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien d'une substance ne fait pas encore partie des critères d'exigences d'information des dossiers d'enregistrement REACH. Cependant, de nombreuses discussions sont en cours depuis 2020, et notamment au sein du CARACAL, pour pouvoir intégrer cet aspect dans les dossiers. Actuellement, les exigences d'information ont une capacité limitée pour fournir des données sur les propriétés de perturbation endocrinienne. En effet, celles-ci ne peuvent être constatées/suspectées qu'à partir de données d'étude en lien avec le système endocrinien (ex : études de toxicité de la reproduction et du développement (OCDE 421, 422, 414, 443, 234), étude de toxicité répétée 28 et 90 jours (OCDE 407, 408)).

De ce fait, deux propositions sont actuellement en cours de discussion pour intégrer des critères d'exigences d'information dans les dossiers d'enregistrement REACH notamment pour l'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien en fonction de la quantité fabriquée ou importée d'une substance. Ces propositions sont présentées dans le graphique ci-dessous.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	68



Your Specialties, Our Expertise

### PROPOSAL I

Annex VII

OECD CF Level 2

Annex VIII

Concerns ED: appropriate in vivo studies

Annex IX

OECD CF Level 3

OECD CF Level 4

Concerns ED: appropriate in vivo studies

Annex X

OECD CF Level 5

### PROPOSAL II

Annex VII

OECD CF Level 2

Annex VIII

OECD CF Level 3

Trigger Annex IX

Annex IX

OECD CF Level 4

Trigger Annex X

Annex X

OECD CF Level 5

Les informations du rapport de la 4<sup>ème</sup> réunion du groupe de travail du CARACAL (CASG-ED/2021/03), relatives aux exigences d'information, ont été retranscrites dans le tableau ci-dessous. Il est à noter que des essais spécifiques à l'annexe VIII ne sont proposés que dans la proposition II. Seuls les requis aux annexes VII et VIII ont été décrits, la plupart des dossiers d'enregistrements des HE ne concernant que ces annexes.

Les conditions d'exemption proposées pour les différents tests requis par annexe sont présentées en colonne 2.

#### Annexe VII (Tableau dérivé du rapport de la 4<sup>ème</sup> réunion du groupe de travail du CARACAL)

Tableau 41 : Proposition des exigences d'information à l'annexe VII pour identifier les substances PE

Programme d'essai commun aux propositions I et II (OECD CF Level 2)	Conditions d'exemptions
- Essai <i>in vitro</i> de transactivation des récepteurs aux œstrogènes (OCDE 455, ISO 19040-3)	Ce test n'a pas besoin d'être réalisé si : - Les données de sortie du modèle de bioactivité ToxCast ER sont disponibles ou, - Un essai utérotrrophique (OCDE 440) est disponible.
- Essai <i>in vitro</i> de transactivation des récepteurs aux androgènes (OCDE 458)	Ce test n'a pas besoin d'être réalisé si un essai Hershberger (OCDE 441) est disponible.
- Essai <i>in vitro</i> de stéroïdogénèse H295R (OCDE 456)	

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	69



Programme d'essai commun aux propositions I et II (OECD CF Level 2)	Conditions d'exemptions
- Essai <i>in vitro</i> aromatasase (US EPA TG OPPTS 890.1200)	
- Essai <i>in vitro</i> de perturbation thyroïdienne, exemples : ⇒ Inhibition de la thyroperoxydase (TPO) ⇒ Liaison à la transthyréline ⇒ Test d'activation transcriptionnelle des récepteurs thyroïdiens ⇒ Essai d'interaction symport sodium iodure (NIS)	<i>Ce test n'a pas besoin d'être réalisé si des informations sur la modalité T sont disponibles à partir d'études pertinentes in vivo sur des mammifères.</i>

**Annexe VIII** (Tableau dérivé du rapport de la 4<sup>ème</sup> réunion du groupe de travail du CARACAL)

Tableau 42 : Proposition des exigences d'information à l'annexe VIII pour identifier les substances PE

Programme d'essai uniquement pour la proposition II (OECD CF Level 3)	Conditions d'exemptions
- Bio-essai <i>in vivo</i> utérotrrophique chez les rongeurs (OCDE 440)	<i>Ce test n'a pas besoin d'être réalisé si :</i> - <i>Il n'y a pas d'indications d'effets adverses liés aux œstrogènes dans une étude pertinente de toxicité pour la reproduction d'une génération étendue (OCDE 443) ou,</i> - <i>Il y a des indications d'activité anti-estrogénique dans d'autres études in vivo pertinentes (OCDE 407, 421/422, 443) suffisantes pour conclure que la substance a une activité anti-estrogénique.</i>
- Bio-essai <i>in vivo</i> de Hershberger sur le rat (OCDE 441)	<i>Ce test n'a pas besoin d'être réalisé si :</i> - <i>Il n'y a pas d'indications d'effets adverses liés aux androgènes dans une étude pertinente de toxicité pour la reproduction d'une génération étendue (OCDE 443) ou,</i> - <i>Il y a des indications d'activité anti-androgénique dans d'autres études in vivo pertinentes (OCDE 407, 421/422, 443) suffisantes pour conclure que la substance a une activité anti-estrogénique.</i>

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	70





Programme d'essai uniquement pour la proposition II (OECD CF Level 3)	Conditions d'exemptions
- Essai <i>in vivo</i> de métamorphose des amphibiens (OCDE 231)	<i>Ce test n'a pas besoin d'être réalisé si un test de croissance et de développement des amphibiens larvaires (OCDE 241) est disponible.</i>
- Essai <i>in vivo</i> à court-terme de reproduction des poissons (OCDE 229)	<i>Ce test n'a pas besoin d'être réalisé si les études suivantes sont disponibles :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essai de 21 jours poissons (OCDE 230), ou</li> <li>- Essai sur le développement sexuel du poisson (OCDE 234), ou</li> <li>- Essai sur la reproduction (une génération étendue) du Medaka (OCDE 240), ou</li> <li>- Essai de toxicité sur le cycle de vie des poissons (OPPTS 850.1500) couvrant tous les paramètres « médiés par les œstrogènes, androgènes et stéroïdogènes » qu'il est prévu de mesurer dans l'étude OCDE 240</li> </ul>

## 6.2 Coûts des études

Les coûts expérimentaux prospectifs présentés ici concernent les nouvelles exigences de données maximales potentielles pour les Annexes VII à VIII pour combler les points manquants avec des études expérimentales (tarif maximal constaté entre deux CRO européens) sans recours à méthodes alternatives.

Tableau 43 : Coûts inhérents aux exigences de données requises pour l'annexe VII\_(commun aux deux propositions)

Essai de transactivation des récepteurs aux œstrogènes (OECD 455)	Essai de transactivation des récepteurs aux androgènes (OECD 458)	Stéroïdogénèse <i>in vitro</i> (OECD 456)	Essai aromatase (US EPA TG OPPTS 890.1200)
23 700 €	23 700 €	48 800 €	34 900 €

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	71



Essais de perturbation thyroïdienne			
Détermination <i>in vitro</i> de l'inhibition de la thyroperoxydase (TPO)	Détermination de la liaison à la transthyréline	Test d'activation transcriptionnelle des récepteurs thyroïdiens	Essai d'interaction symport sodium iodure (NIS)
26 800 €	15 900 €	16 800 €	13 800 €

En additionnant les coûts estimés des études expérimentales selon une approche maximaliste, la mise en œuvre des nouvelles exigences de REACH concernant l'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien d'une substance pour **la mise à jour d'un dossier d'enregistrement de 1 à 10 t/an aboutirait à un coût d'un montant avoisinant 157 900 €** (prenant en compte la réalisation d'un seul essai de perturbation thyroïdienne au tarif le plus haut).

Tableau 44: Coûts inhérents aux exigences de données requises pour l'annexe VIII (uniquement pour la deuxième proposition)

Etude préliminaire « endocrine disruptor screening program » chez le rat	Essai utéro-trophique chez le rongeur (OECD 440)	Essai Hershberger chez le rat (OECD 441)	Essai court-terme de reproduction poisson (OECD 229)	Test de métamorphose des amphibiens (OECD 231)
32 270 €	62 200 €	124 500 €	138 300 €	126 000 €

En additionnant les coûts estimés des études expérimentales selon une approche maximaliste, la mise en œuvre des nouvelles exigences de REACH concernant l'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien d'une substance pour **la mise à jour d'un dossier d'enregistrement de 10 à 100 t/an aboutirait à un coût d'un montant avoisinant 483 270 €** (étude préliminaire et analyses optionnelles comprises).

#### **Cas de la fusion des annexes VII et VIII/mise à jour d'un dossier en annexe VIII**

Parmi les discussions actuelles (CARACAL, 2022<sup>22</sup>), l'option la plus fréquemment développée porte sur la fusion de l'Annexe VII (bande de tonnage 1-10 tonnes/an) et de l'Annexe VIII (bande de tonnage 10-100 tonnes/an). Les requis de l'annexe VIII s'appliqueraient alors dès l'annexe VII.

Dans ce cas, les études *in vivo* requises à l'annexe VIII seraient réalisées et les exemptions présentées pour les exigences d'études en annexe VII pourraient s'appliquer. Ceci se traduirait par le fait de réaliser des essais *in vivo* pour évaluer les modalités A et E (Androgène et Estrogène), et d'utiliser les résultats d'une étude OECD 422 (Étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement) pour évaluer la modalité T (Thyroïde), à la place des études *in vitro* requises en annexe VII prévues pour évaluer ces modalités A, E et T.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	72



Your Specialties, Our Expertise

En conséquence, les études spécifiques à l'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien d'une substance dans l'éventualité d'une **fusion des annexes VII et VIII ou de la mise à jour d'un dossier en annexe VIII représenteraient un budget de 532 070 €** et seraient les suivantes :

- OECD 456 (Essai *in vitro* de stéroïdogénèse H295R)
- OECD 440 (Bio-essai *in vivo* utéro-trophique chez les rongeurs)
- OECD 441 (Bio-essai *in vivo* de Hershberger sur le rat)
- OECD 231 (Essai *in vivo* de métamorphose des amphibiens)
- OECD 229 (Essai *in vivo* à court-terme de reproduction des poissons)

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	73



## 7. Limites de l'évaluation PE des HE

### 7.1 Limitations techniques générales

Dans chaque ligne directrice validée par l'OCDE concernant les essais permettant l'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien d'une substance, des limites techniques reconnus lors des études de validation sont décrites.

Ces limites sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 45 : Limitations techniques des tests

Essais	Limites de test
<b>Essai <i>in vitro</i> de transactivation des récepteurs aux œstrogènes (OCDE 455, ISO 19040-3)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Capacités de métabolisation limitées des systèmes cellulaires <i>in vitro</i></li><li>➤ L'applicabilité aux mélanges n'a pas été examinée, mais théoriquement elle est applicable aux substances multi-constituants et aux mélanges</li><li>➤ Solubilité/cytotoxicité (DMSO/ethanol/water) : jusqu'à la concentration maximale de 1 µL/mL, 1 mg/mL, or 1 mM</li><li>➤ Faux positifs : par l'activation du gène luciférase non médiée par ER, par l'activation directe d'un produit du gène, ou par une fluorescence de source indéterminée.</li></ul>
<b>Essai <i>in vitro</i> de transactivation des récepteurs aux androgènes (OCDE 458)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Capacités de métabolisation limitées ou faibles (AR-CALUX® cell line + S9) des systèmes cellulaires <i>in vitro</i></li><li>➤ L'applicabilité aux mélanges n'a pas été examinée, mais théoriquement elle est applicable aux substances multi-constituants et aux mélanges (AR-CALUX® lignée cellulaire recommandée)</li><li>➤ Solubilité/cytotoxicité (DMSO)</li><li>➤ Faux positifs : par l'activation du gène luciférase non médiée par AR, par l'activation directe d'un produit du gène, ou par une fluorescence de source indéterminée.</li></ul>
<b>Stéroïdogénèse <i>in vitro</i> (OCDE 456)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Capacité métabolique inconnue mais probablement assez limitée</li><li>➤ Étant dérivée de tissu surrénal, la H295R possède les enzymes capables de produire aussi bien les hormones glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes que les hormones sexuelles ; en conséquence, les effets sur la production de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes peuvent influencer sur les niveaux de T et d'E2 observés dans l'essai</li></ul>

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	74



	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Pas de mesure de la DHT : ne permet donc pas de détecter les substances inhibant la 5<math>\alpha</math>-réductase</li><li>➤ Ne détecte pas les substances qui interfèrent avec la stéroïdogénèse en affectant l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique (HHG)</li><li>➤ Solubilité/cytotoxicité (DMSO).</li></ul>
<b>Essai <i>in vitro</i> aromatasé (US EPA TG OPPTS 890.1200)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Capacité métabolique inconnue mais probablement assez limitée</li><li>➤ Solubilité/cytotoxicité (DMSO/ethanol/water) : jusqu'à la concentration maximale de 1 mM;</li></ul>
<b>Essais <i>in vitro</i> de perturbation thyroïdienne</b>	<p><i>Le EURL ECVAM du JRC a lancé une étude de validation afin d'évaluer la performance d'un certain nombre de tests de perturbation de la fonction des hormones thyroïdiennes. Au total, 17 méthodes <i>in vitro</i> ont été identifiées par l'EURL ECVAM comme candidates pour cette étude de validation qui sera réalisée en collaboration avec le réseau de laboratoires de l'Union européenne pour la validation de méthodes alternatives (EU-NETVAL).</i></p>
<b>Essai <i>in vivo</i> utérotrrophique (OCDE 440)</b>	Pas de limitations techniques identifiées.
<b>Essai <i>in vivo</i> Hershberger (OCDE 441)</b>	Pas de limitations techniques identifiées.
<b>Test <i>in vivo</i> de métamorphose des amphibiens (OCDE 231)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Testabilité de la substance/Solubilité : Parmi les caractéristiques indiquant d'éventuelles difficultés pour un test en milieu aquatique figurent des coefficients de partition eau/octanol élevés, une volatilité importante, une tendance à l'hydrolyse et à la photolyse dans les conditions d'éclairage ambiant d'un laboratoire. D'autres facteurs peuvent entrer en jeu dans la détermination de la testabilité, et font l'objet d'une évaluation au cas par cas. En présence de substances d'essai difficile à tester, un solvant est utilisé qu'en dernier ressort, et le document intitulé « OECD Guidance Document on aquatic toxicity testing of difficult substances and mixtures » doit être consulté afin de déterminer la meilleure méthode à employer.</li></ul>
<b>Essai <i>in vivo</i> court-terme de reproduction poissons (OCDE 229)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ La production de VTG chez les femelles peut être affectée par une toxicité générale et des modes d'action toxiques non-endocriniens (hépatotoxicité, par exemple).</li></ul>

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	75



	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ L'utilisation du poisson-zèbre pour cet essai a ses limites compte tenu de l'absence, chez cette espèce, de caractères sexuels secondaires quantifiables, réactifs aux substances agissant sur les androgènes.</li><li>➤ Testabilité de la substance/Solubilité: En présence de substances d'essai difficile à tester, un solvant peut être la meilleure solution technique il est recommandé de réduire sa concentration à un minimum dans toute la mesure des possibilités techniques (qui dépendent des propriétés physico-chimiques de la substance d'essai). De plus, le document intitulé « OECD Guidance Document on aquatic toxicity testing of difficult substances and mixtures » doit être consulté afin de déterminer la meilleure méthode à employer.</li></ul>
--	--

Concernant les tests *in vivo*, l'administration par gavage est le mode d'administration utilisé par défaut. Cependant, cette méthodologie soulève des questions sur sa pertinence pour étudier les perturbateurs endocriniens car elle peut entraîner un stress qui pourrait interférer avec les réponses endocriniennes (Vandenberg *et al.*, 2014).

Aussi, des revues des résultats obtenus dans les études OCDE 440 (Bio-essai utéroprolifératif chez les rongeurs) et OCDE 441 (Bio-essai de Hershberger sur le rat) ont révélé une variabilité importante des résultats *in vivo* : 26 % et 28 % des produits chimiques testés plusieurs fois avec le même test ont obtenu des résultats contradictoires dans l'étude OCDE 440 et OCDE 441, respectivement (Kleinsteuer *et al.*, 2016 ; Browne *et al.*, 2018).

## 7.2 Limitations spécifiques liées aux HE

Les huiles essentielles sont complexes à étudier sur des modèles cellulaires du fait de leur nature lipophile alors que le milieu de culture est de nature hydrophile. Une substance partiellement solubilisée ne reflétera pas les propriétés inhérentes de la substance dans sa globalité puisque la proportion relative de chaque constituant de l'HE ne sera pas préservée en conditions aqueuses.

Aucun des essais *in vitro* de l'OCDE relatifs à l'activité endocrinienne n'a été validé avec des substances multi-constituants (UVCB). À titre d'exemple, dans les lignes directrices OCDE 455 et OCDE 458, il est indiqué : « Étant donné que l'étude de validation n'a porté que sur des substances isolées, il n'existe aucune information quant à l'applicabilité de l'essai aux mélanges. Cette méthode d'essai est néanmoins théoriquement applicable pour tester des substances multiconstituants et des mélanges ». La concentration d'essai indiquée dans certaines lignes directrices de l'OCDE peut ne pas être atteinte en raison du manque de solubilité dans le solvant choisi ; cela peut poser problème si un certain niveau de cytotoxicité doit être atteint pour considérer que des concentrations suffisamment élevées ont été testées et remettre donc en cause la validité du test.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	76



Les huiles essentielles ont également la faculté de dissoudre et entraîner la diffusion dans le milieu de culture de perturbateurs endocriniens avérés tels que des bisphénols, phtalates ou nonylphénols contenus dans le matériel en plastique utilisé pour les essais. Certains auteurs suggèrent un risque de conduire à des faux positifs, notamment dans les tests mesurant l'activité estrogénique/anti androgénique (Carson *et al.*, 2014).

De même, certaines HE peuvent contenir des contaminants tel que des résidus de pesticides, herbicides ou de plastiques ayant, potentiellement pour certains d'entre eux, une activité endocrinienne : la provenance et surtout la vérification de l'absence de contaminants est donc primordiale avant de tester toute HE (Carson *et al.*, 2014). Une meilleure connaissance du niveau de résidus de pesticide (ou de phtalates) maximal dans une HE serait utile pour apprécier dans quelle mesure cela impacterait le résultat de l'étude. De même, une comparaison de tests effectués sur une HE issue de l'agriculture biologique vs. agriculture conventionnelle permettrait de répondre à ces incertitudes.

## 7.3 Limitations scientifiques/interprétation des tests

### 7.3.1 Extrapolation *in vitro/in vivo*

La plupart des tests spécifiques dédiés à l'identification des PE sont des tests *in vitro* afin de réduire l'utilisation de mammifères et pour étudier de façon plus précise une étape/un élément du système hormonal.

Cependant, ces tests présentent deux faiblesses majeures : 1/ l'absence de prise en compte de la pharmacocinétique de la substance dans un organisme entier et 2/ l'absence d'identification d'un effet délétère sur un organisme entier, requis pour caractériser un PE.

Bien qu'ils permettent d'identifier une interaction possible sur un élément précis d'un système hormonal et donc une potentialité de perturbation du système hormonal complet, les tests *in vitro* ne prennent pas en compte la complexité de l'*in vivo*, notamment la prise en compte de la pharmacocinétique de la substance dans l'organisme *via* les mécanismes d'absorption, distribution, métabolisme et excrétion. Ces paramètres peuvent remettre en cause le fait que la substance puisse atteindre sa cible à un niveau suffisant pour induire les effets observés *in vitro* de part, par exemple, une absorption/distribution faible limitant la biodisponibilité de la substance, un métabolisme ou une excrétion rapide éliminant la substance de l'organisme.

Une étude a permis d'illustrer ce phénomène : l'HE d'arbre à thé a montré une faible activité estrogénique par la croissance de cellules MCF-7 ce qui n'a pas été le cas des constituants susceptibles de traverser la barrière cutanée comme le terpinen-4-ol et l'alpha-terpineol (Nielsen, 2007). Ceci montre l'importance de la prise en compte des paramètres pharmacocinétiques (ici l'absorption cutanée) pour l'extrapolation des propriétés de l'*in vitro* à l'*in vivo*.

D'autre part, dans la définition d'un perturbateur endocrinien, un des critères impose qu'un effet adverse sur un organisme entier ou sa progéniture soit observé. Or, sur la seule base des informations fournies par les études *in vitro* demandées à l'annexe VII de REACH et au vu des difficultés d'extrapolation de l'*in vitro* à l'*in vivo* décrites ci-dessus, il ne sera pas possible de conclure sur la propriété PE d'une HE en l'absence d'effet adverse avéré *in vivo*. Seule une potentialité de l'HE dans son état d'origine (non métabolisée) pourra être déduite. Or, entre les phénomènes d'absorption, de métabolisme, de distribution et d'élimination, il sera impossible de déterminer si l'HE étudiée pourra

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	77



atteindre sa cible d'interaction et en quantité suffisante pour exercer l'effet observé *in vitro*. Il est même certain que les conditions d'exposition de la cible étudiée dans le test *in vitro*, notamment la proportion relative de chaque constituant de l'HE, diffèrent de ce qui pourrait être obtenu *in vivo* en exposant un organisme entier à l'HE (par quelque voie d'exposition que ce soit : oral, cutané, inhalation).

D'ailleurs, le guide ECHA/EFSA indique qu'un effet *in vitro* seul ne peut pas être utilisé pour démontrer une activité endocrinienne, mais fournit uniquement des informations sur le mécanisme potentiel d'une activité endocrinienne observée *in vivo* (ECHA/EFSA, 2018<sup>23</sup>).

En plus de ces deux faiblesses majeures des test *in vitro*, il s'avère que lors de la troisième réunion du sous-groupe CARACAL dédié aux perturbateurs endocriniens (CASG-ED/2020/08<sup>24</sup>), la Commission Européenne a indiqué que tout test *in vitro* actuellement validé présente un certain taux de faux positifs qui déclenche des tests *in vivo* inutiles.

La stratégie de tests à conduire devra donc s'affranchir de cette limite potentielle dès lors que des alertes suffisamment convaincantes sont identifiées.

### 7.3.2 Mélange vs. Substance

Les huiles essentielles sont considérées comme des substances de composition inconnue ou variable, produits de réaction complexes, appelées substances UVCB (Unknown or Variable composition, Complex reaction products or Biological materials), conformément à la définition du guide de l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) « Guide pour l'identification et la désignation des substances dans le cadre de REACH et du CLP » (version 2.1). Elles sont définies par trois paramètres clés : la source botanique, le procédé de fabrication, la composition. En raison de l'origine naturelle de l'huile essentielle, les constituants font intrinsèquement partie de la substance et ne peuvent pas être supprimés comme cela peut être le cas d'un mélange de synthèse. En effet, une huile essentielle ne correspond pas à un mélange aléatoire de composés, et la combinaison des constituants formant une huile essentielle n'est pas non plus le fruit du hasard : elle résulte notamment de l'accumulation de composés volatiles dans un organe végétal avec une fonction écologique précise (ex: attraction, répulsion). Même s'il existe une certaine variabilité dans sa composition qui est inhérente à l'origine naturelle d'une huile essentielle, celle-ci est encadrée par des normes (AFNOR, Pharmacopée) conduisant une huile essentielle donnée à présenter un profil biochimique qui lui est spécifique, parfois complexe (>50 composés), et reproductible dans le temps. Il est donc important de considérer les HE comme des substances à part entière et non des mélanges et il est nécessaire de pouvoir évaluer leurs dangers, notamment sur leurs propriétés PE, en testant les HE dans leur globalité plutôt que d'extrapoler ces propriétés sur la base de leurs constituants.

Cela a d'ailleurs été démontré scientifiquement dans plusieurs études dont le fait qu'aucune corrélation n'a pu être trouvée entre la teneur en anéthol et l'activité estrogénique des HE. Cela indique que d'autres constituants pourraient contribuer à l'activité estrogénique et que l'absence d'activité estrogénique dans les HE contenant de l'anéthol pourrait être expliquée par la présence de constituants anti-estrogéniques (Tabanca *et al.* 2004). De même, les effets médiés par AhR de certains constituants individuels des HE diffèrent de ceux qui se manifestent dans les mélanges (Bartonkova & Dvorak, 2018c). Aussi, dans une étude de toxicité placentaire utilisant des cellules placentaires humaines JEG-Tox, des effets hormonaux différents ont été obtenus entre les HE testées et leur constituant majoritaire respectif (Fouyet *et al.*, 2022a).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	78





Plusieurs hypothèses exposées ci-dessous permettent d'expliquer ce phénomène et de souligner l'importance de prendre en considération l'HE dans sa globalité et d'éviter de déduire les propriétés de l'HE à partir des données sur ses constituants.

### 7.3.2.1 Effets d'addition/inhibition/synergie

D'après la revue des données PE sur certains constituants des HE décrite dans ce rapport, certains constituants peuvent avoir des effets opposés sur un même système hormonal/ou un récepteur de ce système hormonal dans une même HE. De même, la corrélation entre les propriétés endocriniennes d'une HE et de ses constituants n'a pas toujours pu être démontrée ce qui renforce l'idée qu'il faille tester l'HE dans sa globalité afin d'en apprécier les potentiels effets endocriniens plutôt que de déduire les propriétés d'une HE sur la base de ses constituants.

Les niveaux d'interaction d'un PE avec un système endocrinien sont multiples, différents systèmes endocriniens sont à prendre en compte et il peut y avoir différents types d'interactions entre les constituants potentiellement PE, principalement entre ceux ayant des mécanismes d'actions similaires ou opposés, conduisant à de nombreuses interactions dynamiques (Sharma *et al.*, 2017). Fouyet *et al.*, 2022 ont prouvé que l'effet d'une HE diffère de la somme des effets connus de ses constituants, même ceux présents à des concentrations élevées dans l'HE. De même, les effets d'une exposition chronique à un mélange de PE sur l'expression des gènes et des protéines de la voie stéroïdogénique et sur le statut hormonal peuvent être différents de ceux après exposition à un seul PE (réponse parfois plus forte avec un seul PE qu'avec un mélange de PE) (Bunay *et al.*, 2017).

Ainsi, la complexité de composition des HE et des interactions possibles entre leurs constituants potentiellement PE ne permet pas de prédire les propriétés PE d'une HE sur la base de ses constituants. Il est donc nécessaire de tester l'HE dans sa globalité pour prendre en compte les interactions possibles entre les différents constituants potentiellement PE d'une HE.

### 7.3.2.2 Biodisponibilité des constituants

Comme décrit précédemment, une HE est composée de multiples constituants ayant tous des propriétés physico-chimiques différentes et spécifiques. Or la pharmacocinétique d'une substance, notamment sa biodisponibilité, dépend en grande partie de ses propriétés physico-chimiques. Chaque constituant de l'HE a donc un devenir propre à lui dans un organisme. Ainsi, lors d'une exposition d'un organisme entier, les comportements pharmacocinétiques spécifiques de chaque constituant vont induire une modification de la composition intrinsèque de l'HE dans l'organisme, certains n'étant pas présents au niveau systémique de par leur faible absorption, de leur métabolisme rapide et complet ou de leur forte excrétion. C'est le cas du d-limonène dont la concentration plasmatique n'est pas détectable après ingestion chez l'homme car il est rapidement métabolisé (Schmidt & Goën, 2017).

De plus, une forme de compétition/interaction entre constituants peut induire une différence de comportement pharmacocinétique entre un constituant seul ou en mélange dans une HE. Par exemple, un certain nombre de terpènes ont été décrits comme pouvant améliorer l'absorption cutanée d'autres terpènes : le limonène a amélioré la perméabilité du citronellol et de l'eugénol. L'alpha-pinène et le myrcène ont tous deux augmenté la valeur de la perméabilité apparente du phényléthanol. Le bêta-pinène a un effet positif sur la perméation du méthyl eugénol mais pas du géraniol (Schmitt *et al.*, 2009).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	79



La seule possibilité de déterminer les propriétés d'une HE en prenant en compte les propriétés pharmacocinétiques intrinsèques de chaque constituant ainsi que leur comportement pharmacocinétique les uns par rapport aux autres est donc de tester l'HE dans sa globalité.

### 7.3.2.3 Chiralité des constituants

Une molécule est dite chirale si elle ne se superpose pas à son image dans un miroir. Les deux formes d'une molécule chirale sont des énantiomères et peuvent avoir des activités biologiques très différentes car elles interagissent sur des récepteurs différents.

Une même espèce de plante peut synthétiser des proportions variables de terpènes chiraux. C'est un élément déterminant dans le contrôle de la naturalité des huiles essentielles et pour la détection de contrefaçons. Certaines espèces produisent les molécules sous forme d'un énantiomère unique alors que d'autres produisent les deux, soit en mélanges enrichis en l'un ou l'autre des énantiomères ou encore sous forme racémique (50/50). Pour une même espèce de plante, il existe dans la nature une forte variabilité énantiomérique de la concentration des constituants des HE due à divers facteurs tels que l'environnement, les facteurs génétiques, les conditions de croissance, de récolte et les techniques de distillation. Ainsi, une proportion élevée d'acétate de (R)-linalyle est présente dans de nombreux extraits de plantes, à l'exception de l'extrait de cardamome. Par conséquent, dans la plupart des cas, la détermination du rapport entre les énantiomères constitue un outil puissant de contrôle de l'authenticité de ces produits. Par contre, dans les plantes contenant de fortes proportions d'acétate de linalyle (lavande, lavandin, sauge sclarée, petitgrain, *Mentha citrata*, néroli), il n'est pas surprenant de rencontrer une racémisation du linalol impliquant le (S)-linalool ((+)-coriandrol), produite lors de la dégradation thermique des esters pendant la distillation à la vapeur (Casabianca *et al.*, 1997).

La chiralité joue un rôle déterminant sur les différentes propriétés de l'HE. Au niveau olfactif : chaque récepteur olfactif est activé spécifiquement par les caractéristiques structurales des molécules. Ainsi, le (S)-(-)-limonène a l'odeur de citron alors que le (R)-(+)-limonène sent l'orange. Aussi, le seuil de détection olfactif peut différer fortement entre deux énantiomères d'une même molécule : pour la forme (R)-linalol, sa note fleurie puissante est perçue dès la concentration de 0,8 ppb, alors qu'il faut atteindre 7,4 ppb pour apprécier la senteur beaucoup moins intense de la forme (S)-linalol. Il en est de même pour les propriétés thérapeutiques des HE : l'HE d'arbre à thé peut présenter jusqu'à sept chimiotypes différents, pourtant, c'est le type terpinène-4-ol auquel on attribue les meilleures qualités thérapeutiques, qui a fait l'objet d'études sur sa sécurité. De même, l'étude de l'activité biologique du limonène sur le système nerveux autonome humain montre que l'inhalation du (R)-(+)-limonène a un effet sur l'élévation de la tension artérielle systolique, la vigilance et la nervosité, alors que le (S)-(-)-limonène n'augmente que la tension artérielle systolique et n'a pas aucun effet sur d'autres paramètres psychologiques. La composition énantiomérique des molécules d'une HE constitue donc sa carte d'identité, elle permet de préciser son origine et son activité biologique propre (Aribi-Zouiouche L. et Couic-Marinier F., 2021).

Ces dernières années, un nombre croissant d'études ont montré que les substances chirales peuvent avoir un effet sélectif de PE des énantiomères et que cela est dû aux différentes affinités de liaison énantiospécifiques aux différents récepteurs (Zhao *et al.*, 2021). Une activité isomérique spécifique a également été décrite pour les propriétés PE de certaines substances, par exemple pour les effets estrogéniques des nonylphénols (Lu & Gan, 2014) dont l'activité estrogénique dépend du type d'isomère considéré. De façon encore plus spécifique, une activité estrogénique différente a été

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	80



obtenue entre les deux diastéréoisomères silybine A (pas d'activité) et silybine B (légère activité estrogénique via le récepteur aux estrogènes) (Ken, 2021). De même, l'énantiomère 1S de la bifenthrine a une activité estrogénique plus importante que l'énantiomère 1R et des effets adverses sur la morphologie testiculaire, la motilité et le nombre de spermatozoïdes ainsi que les niveaux de testostérone testiculaires ont été reportés suite à l'exposition de rats à la *cis* perméthrine, effets non observés avec la *trans* perméthrine (Brander *et al.*, 2016).

Ainsi, en plus de la composition de l'HE à prendre en compte, les propriétés de PE de chaque constituant peut varier en fonction de la proportion relative de chaque énantiomère, qui peut être spécifique à chaque HE, d'où l'importance de tester une HE dans son ensemble, incluant l'équilibre énantiomérique des constituants propres à cette HE.

## CONCLUSION pour la partie évaluation PE :

- Seuls 3 constituants d'HE (salicylate de benzyle, géranol, thymol) et aucune HE se sont retrouvés listés dans les bases de données publiques de substances potentiellement PE. En l'état actuel des connaissances, aucun de ces constituants n'a été identifié comme ayant des propriétés PE avérées.

- Suite à une recherche bibliographique ciblée sur les propriétés PE des HE de cette étude, aucune donnée pertinente n'a été trouvée pour les HE de graine de coriandre, menthe poivrée, vétiver et thym (origan riche en carvacrol). Dans l'état actuel des connaissances, c'est-à-dire sur la base des articles sélectionnés comme pertinents pour étudier les propriétés PE des HE de cette étude, **aucun effet PE avéré** n'a été objectivement démontré pour **aucune des 10 HE de cette étude**.

- Des données sur de **potentiels effets endocriniens** (principalement *in vitro*) ont été identifiés **pour un certain nombre de constituants d'HE**, mais **aucun lien de corrélation systématique avec l'activité endocrinienne des HE contenant ces constituants** n'a été clairement démontré.

- Les propositions de mise à jour du règlement REACH concernant les données requises pour l'étude des propriétés PE va impliquer de **lourds investissements** qui ne permettront pas toujours de conclure de façon définitive et sûre du caractère PE d'une substance.

- Les **difficultés techniques de réalisation et d'interprétation** de ces études (et du principe de MOCS) relatives aux HE sont :

- la **faible solubilité aqueuse** des HE vs. le milieu aqueux des tests *in vitro* ;
- le **manque de validation de ces tests** avec des substances complexes type UVCB ;
- la propriété de certaines HE de dissoudre certains **contaminants à activité PE** du matériel de laboratoire et/ou la présence potentielle de contaminants ayant une activité PE dans certaines HE (résidus de pesticides, plastiques, phtalates...);
- la **difficulté d'extrapolation des résultats obtenus *in vitro*** : absence de prise en compte de la pharmacocinétique de la substance dans un organisme entier et absence d'identification d'un effet délétère sur un organisme entier, requis pour caractériser un PE ;

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	81



Your Specialties, Our Expertise

- la **nécessité d'évaluer le caractère PE d'une HE dans sa globalité et dans sa variabilité** plutôt que d'extrapoler ces propriétés sur la base de leurs constituants (principe de MOCS) notamment pour les raisons suivantes :
  - **interactions potentielles entre différents constituants** ayant une activité endocrinienne ;
  - **biodisponibilité des constituants** différente *in vivo* par rapport aux tests *in vitro* ;
  - **proportion relative des isomères/énantiomères des constituants** spécifique à chaque HE (liée à la spécificité d'activité endocrinienne des isomères/substances chirales) ;
  - **représentativité de l'échantillon testé.**

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	82



## 8. Objectif et présentation de la Phase 3 : Estimer les impacts économiques sur la filière française des huiles essentielles

L'objectif de la phase 3 est d'estimer les impacts économiques sur la filière française des huiles essentielles en termes :

- De coût direct des études et travaux, nécessaires à la mise en conformité, liés aux potentielles mises à jour des règlements REACH et du CLP, notamment en cas de fusion des Annexes VII et VIII du règlement REACH et/ou en cas d'exigence de données à fournir pour caractériser le potentiel de perturbateur endocrinien des substances.
- Du risque de coût indirect de perte de part de marché pour les huiles essentielles considérées si les nouveaux critères d'évaluation des dossiers impliquaient qu'elles doivent être considérées comme des substances perturbatrices endocriniennes (PE), persistantes, mobiles, toxiques (PMT) persistantes, bioaccumulables toxiques (PBT) ou cancérigènes, mutagènes, ou reprotoxiques (CMR) et que des mesures de restriction d'usage associées étaient appliquées.

Ainsi, dans le cadre de ce rapport de Phase 3, les informations collectées tout au long de cette étude ont été structurées afin d'estimer, en fonction des mises à jour potentielles des règlements REACH et CLP, quelles pourraient être les conséquences économiques pour la filière des huiles essentielles françaises.

## 9. Contexte de l'étude pour la filière française des huiles essentielles

### 9.1 Acteurs économiques de la filière française et leur situation vis-à-vis de REACH

Les données suivantes sont issues du dossier de Presse de 2021 « Huiles essentielles françaises et aromathérapie »<sup>25</sup> :

«... La culture française de Plantes à Parfums, Aromatiques et Médicinales (PPAM) est importante et conduit à divers produits pour de nombreux secteurs d'activité. Les huiles essentielles sont l'un des produits issus des PPAM, et plus précisément des plantes à parfums (lavande, sauge sclarée...)...

...Les PPAM peuvent subir diverses transformations pour conduire à des produits variés : conditionnées et vendues en frais ou congelées, séchées et vendues en herboristerie, broyées et incorporées dans des compléments alimentaires, extraites avec des solvants hydroalcooliques ou organiques et intégrées à des cosmétiques, médicaments, arômes, parfums... tant de transformations auxquelles s'ajoute la distillation des huiles essentielles...

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	83



...L'huile essentielle correspond au produit obtenu à partir d'une matière première naturelle d'origine végétale, soit par entraînement à la vapeur d'eau (hydrodistillation), soit par des procédés mécaniques (expression) à partir de l'épicarpe (écorce) de fruits de citrus (agrumes) (Norme ISO 9235:2013 Matières premières aromatiques naturelles — Vocabulaire)<sup>1</sup>. L'huile essentielle est donc un extrait de plante hautement concentré en molécules volatiles aromatiques et actives. Les plantes dont sont extraites les huiles essentielles sont parfois issues de la cueillette sauvage mais sont majoritairement issues de cultures. Les producteurs cultivent et distillent une partie de leur récolte en huile essentielle qu'ils revendent à des grossistes, à des industriels ou directement aux consommateurs. Une autre partie des plantes récoltées peut être vendues en brut à des fabricants d'extraits végétaux qui réalisent eux-mêmes la distillation... ».

Le règlement REACH impose la soumission d'un dossier d'enregistrement aux Entités Légales Européennes pour les substances qu'ils fabriquent ou importent (à partir d'un pays non-Européen) en quantités égales ou supérieures à 1 t/an. Pour la France, on peut schématiser les grandes catégories d'entreprises concernées suivantes :

- Les entreprises concernées par l'enregistrement en tant que producteur d'huiles essentielles:
  - o Les agriculteurs qui distillent la production provenant de plantes cultivées sur le territoire ; les agriculteurs peuvent se regrouper en coopératives de distillation ou posséder une distillerie en propre, ou
  - o Les industriels qui distillent la production à partir de plantes cultivées sur le territoire ou de plantes cultivées en dehors du territoire.
- Les entreprises concernées par l'enregistrement en tant qu'importateur d'huiles essentielles :
  - o Les industriels qui importent les huiles essentielles provenant directement d'un pays non-Européen, ou
  - o Les industriels (la plupart du temps, les distributeurs ou les entreprises productrices quand elles ont des filiales en France pour des groupes implantés en zone non-EU) ou les consultants qui agissent en tant que représentant exclusif d'entreprises non-Européennes ; ces dernières n'ayant pas d'obligation (ni même de possibilité) d'enregistrement elles-mêmes dans le cadre de REACH.

Tous les acteurs économiques situés en aval de cette chaîne d'approvisionnement (à l'exception des consommateurs) sont considérés comme utilisateur aval<sup>2</sup> et n'ont pas eux-mêmes d'obligation d'enregistrement. Ainsi, si l'on considère le schéma 1 ci-après présentant l'organisation de la filière lavande et lavandin<sup>26</sup> et qu'on l'étend de manière générale à toutes les chaînes d'approvisionnement

<sup>1</sup> Extrait retranscrit tel que texte source<sup>25</sup> : il existe une norme plus récente de 2021.

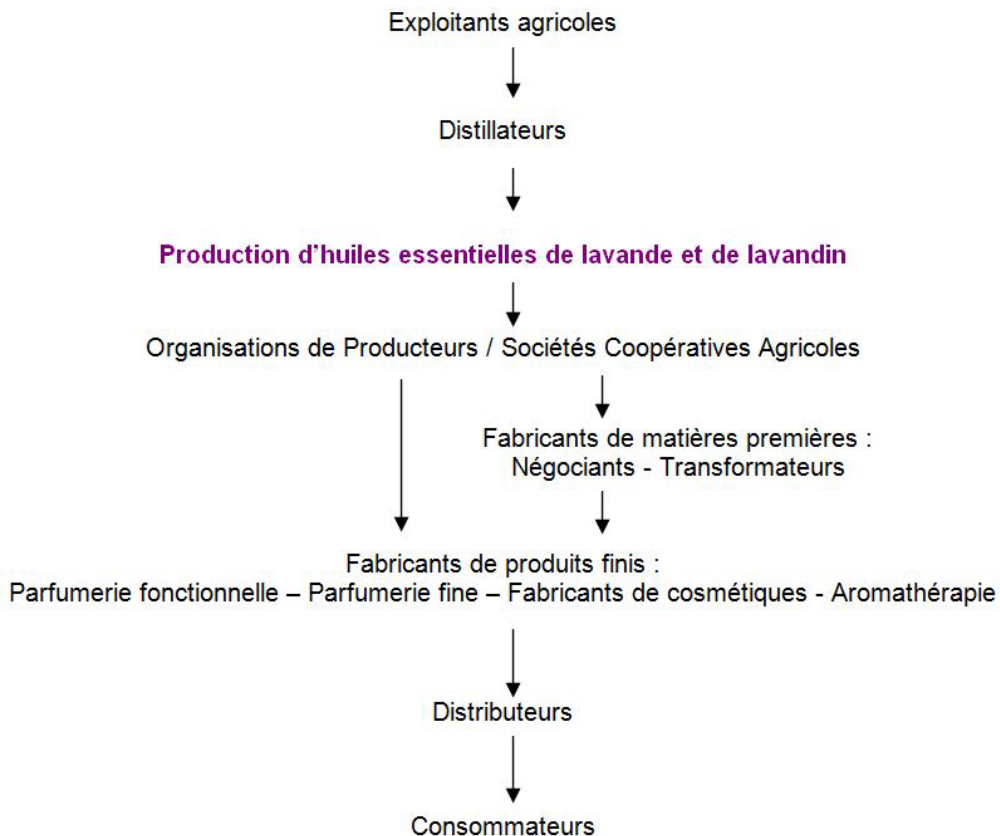
<sup>2</sup> Utilisateur aval : Un utilisateur en aval est défini par REACH dans l'article 3.13 comme toute personne physique ou morale établie dans la Communauté, autre que le fabricant ou l'importateur, qui utilise une substance, telle quelle ou contenue dans une préparation, dans l'exercice de ses activités industrielles ou professionnelles.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	84



dont l'huile essentielle a fait l'objet d'un dossier d'enregistrement par une entreprise française, les fabricants de produits finis et distributeurs ont un rôle d'utilisateur aval, qui de par leur statut dans le cadre de REACH, n'ont pas d'obligation (ni même de possibilité) d'enregistrement.

Schéma 1 : Organisation de la filière lavande et lavandin



Pour les besoins de l'étude, les catégories suivantes d'acteurs de la filière ont été dérivées en fonction de leur nature et de leur statut dans le cadre de REACH :

- Les « producteurs agricoles » : agriculteurs et coopératives de distillation,
- Les « producteurs industriels » : industriels fabricants/importateurs de matière première,
- Les « utilisateurs aval » : fabricants de produits finis et distributeurs, (lorsqu'ils s'approvisionnent en Europe et non pas le statut d'importateur dans REACH),
- Les « utilisateurs finaux » : consommateurs et entreprises dont l'activité dépend indirectement de celles de la filière.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	85



## 9.2 Contexte économique de la filière française et de ses acteurs

Les données suivantes ont été extraites de plusieurs documentations de synthèse sur le sujet disponibles publiquement<sup>25;27</sup>. Comme elles sont partielles (surtout en ce qui concerne les derniers acteurs : utilisateurs aval et finaux) et qu'elles ne sont pas toutes à jour, elles n'ont pour but que de dresser un premier état des lieux très générique de l'économie de la filière française des Huiles essentielles françaises et de contextualiser les éléments de l'étude qui sont développés par la suite.

### 9.2.1 Les producteurs agricoles : agriculteurs et coopératives de distillation

En 2018, on recensait plus de 350 plantes cultivées sur 53 240 ha par 5 287 producteurs, dont 25 620 ha (48,1 %) seulement pour la lavande et le lavandin faisant de la France le premier pays producteur de lavandin. Après une première croissance de 10 % entre 2015 et 2018, les surfaces en PPAM ont connu une nouvelle évolution de 10 % en seulement 1 an pour atteindre 58800 ha en 2019. Les plantes à parfums, qui sont la principale source d'huiles essentielles, représentent 54 % des surfaces (32 000 ha). Les 26800 ha restants sont partagés entre plantes aromatiques et médicinales dont sont aussi tirées des huiles essentielles mais qui sont en majorité destinées à être vendues à l'état brut (en frais) ou seulement séchées.

Les territoires ultra-marins, situés en zones tropicales, subtropicales ou subantarctiques, recèlent près de 80 % de la biodiversité française et 10 % de la biodiversité mondiale, en dépit de surfaces terrestres limitées et souvent insulaires. Cette richesse constitue un atout important pour la filière française des PPAM et confère également à la France une responsabilité internationale en matière de conservation de la biodiversité (Joël LABBÉ, Rapport d'information au Sénat : Les plantes médicinales et l'herboristerie, 2018). Grâce à cette présence sur l'ensemble du globe, certaines productions françaises ne pourraient être obtenues en métropole : du géranium Bourbon (37 ha) et du vétiver à la Réunion, du bois d'inde en Guadeloupe, du bois de rose en Guyane, de l'ylang-ylang (207 ha) à Mayotte et du niaouli et bois de santal en Nouvelle Calédonie.

Au stade de la production, on estime que la filière PPAM génère 150 millions d'euros de chiffre d'affaires.

Les huiles essentielles sont des produits à forte valeur ajoutée de part des rendements de distillation toujours très faibles. Il faut souvent plusieurs dizaines ou centaines de kilos de végétal pour produire seulement 1 kilo d'huile essentielle. L'huile essentielle de rose est l'une des plus précieuses avec plus de 4 tonnes de pétales nécessaires à l'obtention d'un seul kilo d'huile essentielle, réservant ainsi cette huile essentielle à des marchés très spécifiques (produits finis à très haute valeur ajoutée tels que la parfumerie et les cosmétiques).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	86





Dans le monde, en 2015, la production d'huile essentielle s'élevait à 180 000 tonnes dont 1 600 tonnes pour la France. En date de 2019, il est rapporté que mondialement, les huiles essentielles les plus produites sont celles d'agrumes (orange : 51 000 tonnes, citron : 3 500 tonnes), de menthes (Menthe des champs : 34 000 tonnes, Menthe poivrée : 4 000 tonnes, Menthe douce : 2 000 tonnes), d'eucalyptus globulus (3 000 tonnes), de cèdre (2 000 tonnes), et de citronnelle (2 000 tonnes). Le lavandin suit avec 1 620 tonnes dont près de 90 % est assuré par la France. La principale huile essentielle française est donc celle de lavandin (plus de 80 %). Les huiles essentielles sont issues de la distillation à la vapeur d'eau de matières premières végétales issues de culture (lavande, sauge, fenouil, ...), de la valorisation des déchets végétaux (élagage, abattage d'arbres, de coproduits de l'industrie du bois ou alimentaire) ou en quantité moindre de cueillette sauvage. En 2017, les productions locales d'outre-mer (niaouli, ylang-ylang, géranium...) ont représenté 8,6 tonnes d'huiles essentielles exportées vers la métropole.

## 9.2.2 Les producteurs industriels : industriels fabricants/importateurs de matière première

En 2019, la France a importé 8 300 tonnes d'huiles essentielles pour une valeur totale de 354 millions d'euros et ce depuis le monde entier : depuis la Chine, 1er pays exportateur d'eucalyptus ; depuis le Brésil, exportateur majeur d'agrumes et n° 1 sur l'orange ; depuis l'Inde pour ses huiles essentielles à fortes valeurs ajoutées (gingembre, curcuma, anis, rose...) ; mais aussi depuis l'Europe (Italie, Espagne), les Etats-Unis ou l'Afrique du nord.

Les exportations, elles, atteignent : 4 700 tonnes pour 377 millions d'euros en 2019. Les États-Unis (100,1 M€ - 60 % pour la lavande et le lavandin) et l'Allemagne (38,4 M€) sont les deux premiers clients. Ainsi, la balance commerciale de la France est légèrement excédentaire en valeur et déficitaire en quantité : la France exporte des huiles essentielles de plus forte valeur que celles importées.

Concernant la transformation, on estime à 5 milliards d'euros le chiffre d'affaires français des produits transformés (huiles essentielles, extraits hydroalcooliques, poudres...) qui ont une forte valeur ajoutée par rapport aux végétaux bruts. En valeur, les huiles essentielles représentent près de la moitié des transformations, soit une estimation de 2,5 milliards d'euros (48.6 % des transformations de plantes aromatiques en valeur et 41,5 % pour les plantes médicinales en 2018) grâce à leurs fortes valeurs ajoutées et ce grâce à plus d'une centaine de distillerie recensées sur le territoire.

Les grands acteurs français du secteur sont notamment : Mane (CA 2018 : 1 253 M€), Robertet (CA 2018 : 525 M€) et Reynaud (CA 2018 : 73 M€)<sup>3</sup>. Des groupes étrangers sont aussi présents en France au travers de leurs filiales ou grâce au rachat de sociétés, comme Givaudan (Suisse, CA 2018 : 5 133 M€), Firmenich (Suisse, CA 2018 : 3 437 M€) ou IFF (USA, CA 2018 : 4 365 M€).

<sup>3</sup> Cette partie du texte source<sup>25</sup> a été modifiée pour prendre en compte les chiffres de CA consolidés qui nous ont été communiqués par PRODAROM.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	87



## 9.2.3 Les utilisateurs aval : fabricants de produits finis et distributeurs (non importateurs)

Les huiles essentielles trouvent des débouchés dans des secteurs très variés : comme arômes pour l'industrie agro-alimentaire (34.6 %), comme parfums et actifs pour les cosmétiques et l'aromathérapie (29.3 %), comme parfums pour les détergents et lessives (16.6 %), comme substances actives pharmaceutiques (16.1 %), mais aussi plus minoritairement comme biocides ou produits phytosanitaires.

Selon la Fédération des entreprises de la Beauté (FEBEA), qui est le syndicat professionnel représentant les fabricants de parfums, de produits d'hygiène, de soin et de maquillage, le chiffre d'affaires de l'industrie cosmétique en France a été évalué à 24 milliards d'euros en 2021 (fabrication cosmétique, domestique et exportations), avec 164 000 emplois directs pour la filière.

Les entreprises de la filière cosmétique française sont présentes sur l'ensemble du territoire national, constituant un tissu industriel, de savoir-faire et d'innovation unique qui permet à la France d'être le leader mondial.

En France, les ventes de produits par catégorie se répartissent en % du chiffre d'affaires : Parfum 21 %, Beauté & Soins 27 %, Hygiène Bébé 3 %, Hygiène Dentaire 8 %, Maquillage 8 %, Capillaire 14 %, Hygiène Toilette 19 %.

Le secteur cosmétique est le troisième contributeur à l'excédent commercial du pays. Avec 16,2 milliards d'euros de produits exportés en 2021, la France reste le premier exportateur mondial de la cosmétique. Chaque année, les entreprises du secteur exportent plus de 60 % de leur production. »

Selon l'association Cosmebio, les ventes de cosmétiques naturels représentaient, en 2018, un chiffre d'affaires d'environ 11 milliards US\$, soit 12,63 milliards d'euros. Ce sont 6 % du marché mondial, estimé à 223 milliards d'euros. En Europe, le marché des produits cosmétiques naturels et bio augmente constamment. Il est ainsi passé à 3,82 milliards d'euros en 2018, soit + 7,2 % par rapport à 2017. La croissance devrait se poursuivre suivant un rythme de 6,3 % en moyenne par an d'ici à 2023, pour atteindre un chiffre d'affaires de plus de 5 milliards d'euros. En France, le chiffre d'affaires a atteint 757 millions d'euros en 2018 et serait estimé à plus de 900 millions en 2019. Ainsi, les produits bio et naturels représentent 6,4 % des ventes en valeur globale de la cosmétique (estimé à 10 milliards d'euros - sorties caisses en 2017). La France est classée 3e pour la vente des produits cosmétiques naturels et bio, derrière l'Allemagne (1,34 milliard d'euros) et les États-Unis (4,32 milliards d'euros).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	88



## 9.2.4 Les « utilisateurs finaux » : consommateurs et entreprises dont l'activité dépend indirectement de celles de la filière

La production de lavande (localisée principalement dans le Sud-Est de la France et notamment sur 3 départements : Alpes-de-Haute-Provence (11 456 ha), Drôme (6 840 ha) et Vaucluse (5 575 ha) ; surfaces indiquées en cumulant celles de la lavande avec le lavandin), est à la base, directement ou indirectement, de nombreuses activités économiques : agricoles avec le miel de lavande (environ 15 à 20 millions d'euros sur la région), industrielles ou artisanales avec la parfumerie et les cosmétiques principalement (plusieurs centaines de millions d'euros), touristiques et culturelles (près de 2 milliards d'euros).

L'emploi total dépendant de la filière des PPAM est estimé à 16 200 emplois ETP sur le périmètre de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur complétée des départements de la Drôme et de l'Ardèche, en considérant l'ensemble des emplois directs, indirects (amont et aval) ainsi que l'emploi induit.<sup>28</sup>

Ces chiffres illustrent toute l'importance des huiles essentielles pour une région.

## 9.3 Approche suivie pour analyse de l'impact budgétaire pour la filière de la mise à jour potentielle de REACH et du CLP

Une pré-sélection des huiles essentielles objet de cette étude, a été présentée initialement dans le cahier des charges de l'étude. Cette pré-sélection était basée sur le contexte de production française des huiles essentielles, notamment à partir :

- du tableau représentatif de la production en France métropolitaine (chiffres de 2017) :

Tableau 46 : Surfaces totales PPAM (non spécifiques à une production d'HE) et estimations des quantités d'HE produites en France en 2017<sup>25</sup> :

	Surface PPAM (ha)	Quantités d'HE produites (tonnes)
Lavandin	20 500	1470
Lavande	5 224	110
Sauge sclarée	3 079	75
Fenouil	452	16
Thym	547	2
Hélichryse	300	3
Menthes	339	5 (menthe poivrée)
Romarin	112	2
Sauge officinale	25	10
Pin maritime	Hors culture	30
Pin sylvestre	Hors culture	2

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	89



Your Specialties, Our Expertise

<b>Cyprès de Provence</b>	<i>Hors culture</i>	15
<b>Cade</b>	<i>Hors culture</i>	5

- de la production connue d'huiles essentielles produite en territoires ultra-marins telle que présentée en section 2.2.1 de ce rapport: « ... du géranium Bourbon (37 ha) et du vétiver à la Réunion, du bois d'inde en Guadeloupe, du bois de rose en Guyane, de l'ylang-ylang (207 ha) à Mayotte et du niaouli et bois de santal en Nouvelle Calédonie... »<sup>25</sup>

À partir de ces éléments, les travaux initiaux entrepris en Phase 1 ont permis de sélectionner la liste des 10 plantes dont sont issues les huiles essentielles à étudier, en fonction de l'existence ou non de dossier d'enregistrement REACH, et tout particulièrement de l'existence de dossiers d'enregistrement pour les producteurs agricoles français.

Ces travaux ont permis notamment d'écarter de l'étude le fenouil car un seul dossier d'enregistrement a été soumis avec un statut d'intermédiaire pour l'huile essentielle associée ; à l'inverse la coriandre a été intégrée dans l'étude sans apparaître dans la pré-liste, puisque 4 distilleries françaises ont été identifiées dans la liste des entreprises ayant enregistré l'huile essentielle associée.

Les 6 huiles essentielles suivantes ont finalement été sélectionnées pour l'étude sur la base de leur dossier d'enregistrement concernant à minima une distillerie française :

- 1 - Lavandin
- 2 - Lavande
- 3 - Sauge sclarée
- 4 - Coriandre graine
- 5 - Pin sylvestre
- 6 - Menthe poivrée

Les 4 huiles essentielles suivantes :

- 7 - Ylang Ylang
- 8 - Vétiver
- 9 - Géranium Rosat / bourbon
- 10 - Thym

Ont été incluses dans l'étude (bien qu'aucune distillerie française n'ait été identifiée parmi les entreprises ayant enregistré cette substance) en fonction des critères suivants :

- Production sur le territoire français ultra-marin (en dehors du Thym),
- Dossier d'enregistrement par producteurs industriels français (importateur et/ou fabricant français) identifié, c'est pourquoi l'huile essentielle d'origan riche en carvacrol a été sélectionné pour l'étude pour illustrer la problématique du thym en termes de composition,
- Composition d'une qualité d'huile essentielle, telle qu'enregistrée à minima, induisant des points d'intérêt spécifiques pour illustrer la problématique des enjeux économiques induits par les modifications potentielles de REACH et du CLP.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	90



Les travaux de Phase 1 ont alors constitué à lister toutes les informations disponibles dans les dossiers d'enregistrement des 10 huiles essentielles sélectionnées, y compris les données de composition et les données sur les constituants de ces 10 huiles essentielles sélectionnées.

Ces données permettant d'estimer le coût direct lié à la mise à jour du dossier d'enregistrement pour une entreprise en cas de mise à jour de REACH, à savoir potentiellement :

- L'exigence de nouvelles données pour évaluer le caractère de perturbation endocrinienne des substances enregistrées dans le cadre de REACH,
- L'évaluation des risques pour les substances dès la bande de tonnage de 1 à 10 t/an, au lieu d'à partir de 10 à 100 t/an actuellement si fusion des annexes.

Grâce aux éléments recueillis en phase 1, et en fixant des hypothèses chiffrées de mises à jour réglementaires les plus plausibles, il est possible de déterminer assez précisément l'impact direct pour une entreprise et un dossier d'enregistrement.

Toutefois, les estimations développées dans de ce rapport sont des projections par anticipation. De plus, comme présenté préalablement, la soumission d'un dossier d'enregistrement REACH est obligatoire sous certaines conditions strictes de statut dans la chaîne d'approvisionnement et de quantités d'huile essentielle mises en œuvre sur le territoire Européen. Ainsi, même en développant différents scénarios en fonction des incertitudes liées à la mise en application de telle ou telle mesure réglementaire, il est impossible d'estimer l'ensemble des coûts directs liés à la mise à jour pour tous les producteurs français et de tous leurs dossiers d'enregistrement. Ceci est d'autant plus vrai pour les entreprises « producteurs industriels » (qui sont parfois importateurs, qui enregistrent parfois plusieurs extraits pour une même plante (huiles essentielles, extraits hydroalcooliques, poudres...) avec un nombre de substances concernées par l'enregistrement REACH, sans commune mesure pour la plupart d'entre eux, avec les producteurs agricoles.

Au final, les coûts directs présentés individuellement par dossier dans le cadre de ce rapport doivent être considérés comme un échantillon représentatif, adapté aux entreprises de la filière, mais sont loin d'être exhaustifs par rapport à toutes les situations qui seront potentiellement rencontrées, individuellement, par les entreprises « producteurs » de la filière.

Plus on s'éloigne de la source de la chaîne d'approvisionnement, à savoir les producteurs, plus il est difficile d'attribuer des chiffres économiques fiables pouvant être directement liés aux huiles essentielles.

C'est la raison pour laquelle les coûts indirects présentés dans ce rapport correspondent à des enjeux économiques induits par les modifications potentielles de REACH et du CLP pour les entreprises de la filière et non des estimations chiffrées de coûts.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	91



## 10. Révision de REACH et du CLP

Depuis le 14 octobre 2020, la commission européenne a adopté sa stratégie pour la durabilité (CSS – Chemical Strategy for Sustainability) pour le marché des produits chimiques. Cette stratégie découle de la mise en place du pacte vert (green deal) et de l'ambition zéro pollution en EU. Les actions mises en place auront pour but de mieux protéger les citoyens et l'environnement contre les produits chimiques nocifs et de stimuler l'innovation en promouvant l'utilisation de produits chimiques plus sûrs et plus durables.

Dans le cadre de cette nouvelle stratégie Européenne, plusieurs sujets sont en discussion auprès des différents groupes de travail de l'ECHA concernant la mise à jour de REACH et du CLP. Parmi les sujets, plusieurs pourraient avoir un impact conséquent sur la réalisation du dossier REACH ainsi que sur la classification des substances.

Nous avons retenu les sujets suivants :

- La mise en place des MOCS (More than One Constituent Substances)<sup>29</sup> : seront définies comme des MOCS les substances UVCB ainsi que les autres substances avec plus d'un constituant (càd, substance mono-constituant avec impuretés, et substances multi-constituants). L'impact principal de cette mesure sera l'évaluation de certains effets (propriétés CMR, biodégradation et bioaccumulation) à partir des données sur les constituants du MOCS et non sur l'ensemble de la substance. Le but de la mise en place de ce concept est d'harmoniser les règles de classification en privilégiant l'approche mélange par défaut (modification du CLP). Les conséquences dans le cadre du processus d'évaluation des dossiers REACH et pour la génération de données et stratégies d'essai associées sont également développées en lien avec ce nouveau concept. L'approche MOCS a aussi été proposée pour la nouvelle classe de danger Perturbateur Endocrinien<sup>30</sup>.
- La mise en place d'une évaluation de la sécurité chimique pour l'enregistrement REACH dès 1 tonne/an (Annexe VII) : cela impliquerait la dérivation des DNELs (Derived No Effect Levels) et des PNECs (Predicted No Effect Concentrations), à savoir les doses ou concentrations d'exposition au-dessus de laquelle, respectivement, les populations humaines et les organismes environnementaux ne devraient pas être exposés. Actuellement la dérivation des DNELs et des PNECs ne serait pas possible à partir des informations demandées lors de l'enregistrement d'une substance entre 1 et 10 tonnes (Annexe VII). Les discussions actuelles parlent d'une fusion de l'Annexe VII et de l'Annexe VIII ou d'une refonte totale des exigences, basée sur une pré-évaluation. Nous avons retenu la fusion de l'Annexe VII et Annexe VIII car c'est l'option la plus fréquemment développée dans le cadre des discussions à ce sujet<sup>31</sup>.
- La mise en place systématique de l'évaluation du potentiel de perturbateur endocrinien : pour cette évaluation, des tests supplémentaires (potentiellement sur vertébrés en fonction des propositions et des tonnages) devront être fournis afin de discriminer le caractère perturbateur endocrinien. Le caractère PE est une problématique préoccupante aussi bien pour la santé humaine que pour l'environnement ; la mise en place d'une stratégie d'évaluation et le développement d'un nouveau danger selon le CLP, permettra de mieux identifier le danger. Le but de cette stratégie est d'acquérir des données permettant, suivant les résultats et le tonnage, d'approfondir ou non les investigations et de prioriser les évaluations.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	92



- La mise en place du MAF (Mixture Assessment Factor) : cela correspondra à l'ajout d'un facteur supplémentaire de sécurité pour la prise en compte de l'impact de mélange non intentionnel. Il est reconnu que des mélanges non intentionnels peuvent se former spontanément ou par hasard dans l'air, l'eau, le sol ainsi que chez l'homme ou dans d'autres organismes à la suite d'une co-exposition. Un mélange non intentionnel comprend des substances provenant de différentes sources. En raison du très grand nombre de combinaisons possibles de substances chimiques, l'évaluation et la gestion des risques liés aux mélanges non intentionnels représentent un défi scientifique et réglementaire<sup>32</sup>. La mise en place de ce facteur est en discussion depuis 2012, l'Allemagne, la Hollande et la Suède ont déjà publié des rapports reprenant le principe du MAF. La prise en compte des mélanges non intentionnels dans l'évaluation du risque est déjà applicable pour les réglementations biocide et PPP.

D'autres sujets sont discutés dans le contexte des mises à jour de REACH et du CLP :

- Le concept d'usage essentiel (ESU), dont la mise en place est prévue dans le contexte de la révision de REACH ainsi que dans l'approche générique de la gestion des risques. Le but de ce concept sera d'augmenter la protection des consommateurs en interdisant les substances dangereuses dans les produits de consommation sauf si leur usage est « essentiel ».
- Mise en place de nouveaux critères de dangers dans la réglementation CLP :
  - Perturbateur endocrinien (PE) ;
  - Persistant bioaccumulable et toxique (PBT) et très persistant, très bioaccumulable (vPvB) ;
  - Persistant, mobile et toxique (PMT) et très persistant très mobile (vPvM) ;

Les dates d'entrée en vigueur des révisions ne sont pas encore connues mais elles devraient avoir lieu courant 2023. Il est prévu que la révision du Règlement CLP précède celle de REACH.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	93



## 11. Coût direct

L'évaluation de ce coût ne concerne que les coûts de mise à jour d'un dossier d'enregistrement REACH déjà soumis pour une substance, ce qui est le cas pour les 10 huiles essentielles de cette étude, en raison de nouvelles/adaptation d'exigences introduites par les modifications éventuelles du Règlement REACH. Les potentiels coûts de mise à jour de dossier non directement imputables aux modifications éventuelles du Règlement REACH, telles qu'une mise à jour en raison d'adaptations du logiciel de compilation des données IUCLID, des méthodes d'essais requises pour certaines exigences déjà existantes, ou l'inadéquation de certaines données déjà soumises ne sont pas prises en compte.

Les coûts additionnels potentiellement liés à la mise à jour de REACH pour les soumissions conjointes de 1 à 10 t/an ou 10 à 100 t/an seront impactés par les mesures suivantes :

- Fusion ou non des annexes VII et VIII de REACH.
- Proposition 1 ou 2 adoptée pour exigences d'information pour évaluer le perturbateur endocrinien :

### PROPOSAL I

Annex VII

OECD CF Level 2

Annex VIII

Concerns ED: appropriate in vivo studies

Annex IX

OECD CF Level 3

OECD CF Level 4

Concerns ED: appropriate in vivo studies

Annex X

OECD CF Level 5

### PROPOSAL II

Annex VII

OECD CF Level 2

Annex VIII

OECD CF Level 3

Trigger Annex IX

Annex IX

OECD CF Level 4

Trigger Annex X

Annex X

OECD CF Level 5

Le scénario qui n'aurait pas d'impact direct chiffrable, c'est-à-dire qu'il n'y aurait ni fusion des annexes VII et VIII, ni nouvelle exigence d'information pour évaluer le potentiel de perturbateur endocrinien des huiles essentielles a été écarté.

De même, par défaut, l'hypothèse où les données existantes de type épidémiologiques ou autres dans la littérature relatives au potentiel PE seraient jugées suffisantes pour remplir les critères des exigences pour les endpoints PE a elle aussi été écartée.

L'équité complète du partage et de la redistribution des coûts en fonction des exigences pour chacune des 2 bandes de tonnage considérées a été appliquée\*. Jusqu'ici les exigences pour les dossiers d'enregistrement se cumulent en montant de bande de tonnage, i.e. enregistrement à la bande de tonnage de 1 à 10 t/an correspond aux exigences de l'Annexe VII et à 10 à 100 t/an correspond à celles de l'Annexe VII cumulées à celles de l'annexe VIII.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	94





\* Note sur le partage des coûts : En pratique, le système de partage de coûts est assez complexe avec une légère différence pour le déclarant principal d'une soumission conjointe (ou les membres du consortium lorsqu'il en existe un) par rapport à celui/ceux qui demande(nt) une lettre d'accès aux dossiers (« SIEF agreement »), sans avoir collaboré à la préparation du dossier commun, ni y avoir contribué financièrement en amont. Toutefois leur part du montant des études conduites pour REACH est (sauf rare exception) moindre par rapport aux propriétaires d'études (déclarant principal et autres membres du consortium, quand il en existe). Sauf rare exception, les filiales d'une entreprise ayant déjà enregistré, bénéficient, en fonction des accords de consortium et des « SIEF agreements » (généralement modèles CEFIC), du droit d'utilisation des dossiers sans compensation aux autres membres de la soumission conjointe.

Plusieurs types de coûts additionnels (par rapport à ceux qui ont déjà concerné auparavant et concernent toujours les soumissions conjointes en fonction des dossiers d'enregistrement REACH soumis et des exigences actuelles associées<sup>33</sup>) ont dû être dérivés pour l'évaluation des coûts directs :

A. Surcoût des études :

- a. en fonction des 2 scénarios budgétaires en termes de nouvelles études à conduire :
  - Surcoût des études pour l'évaluation PE ;
  - Surcoût de l'étude *in vitro* selon la norme OCDE 319 A ou OCDE 319 B pour évaluer le potentiel de bioaccumulation à l'annexe VIII.
- b. en cas de fusion des annexes VII et VIII, lorsque le dossier ne couvre pas déjà la bande de tonnage de 10 à 100 t/an :
  - Surcoût des études exigées actuellement à l'annexe VIII.

B. Surcoût du prestataire en cas d'accompagnement extérieur :

- a. Surcoût technique par défaut quel que soit le scénario étudié, puisque tous les scénarios considèrent l'ajout d'exigences pour évaluer le caractère PE :
  - pour le suivi (« monitoring ») des études : discussion pour le choix du laboratoire, suivi de l'envoi d'échantillons, des jalons et échéances de l'étude, révision des documents techniques (plan d'études, rapport « draft », rapport final), discussions techniques en fonction de spécificités éventuelles de l'étude (solubilité, solvants, préparation du « diet »...);
  - pour la mise à jour du dossier technique (dossier IUCLID) : résumé des nouvelles études et adaptations du dossier pour prendre en compte les nouveaux éléments.
- b. Surcoût technique en cas de rapport d'Évaluation de Sécurité Chimique (« Chemical Safety Report » : CSR) nouveau ou revu (c'est-à-dire à l'exclusion des dossiers dont la soumission conjointe couvre uniquement la bande de tonnage de 1 à 10 t/an en cas de maintien des annexes VII et VIII séparées) :
  - pour la rédaction du nouveau CSR ou mise à jour du CSR incluant le MAF (Mixture Assessment Factor) ;
- c. Surcoût administratif pour l'administration des soumissions conjointes en raison de mise à jour requise par les modifications de REACH :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	95



- pour réunions de prise de décision<sup>4</sup> au sein des membres actifs (de type membres de consortium) ou par enregistrant principal, communications aux différents membres de la soumission conjointe, calcul de coûts et facturation/remboursement de ces membres en fonction du partage des coûts, paiement des laboratoires CRO...

Ces surcoûts ont été estimés en fonction des informations collectées et/ou de retour d'expérience en fonction des scénarios à couvrir et de règles sélectionnées pour anticiper les coûts hypothétiques futurs de manière standardisée :

- a) Études par les laboratoires CRO, bien qu'il existe de grandes variations pour une même étude d'une CRO à l'autre :
  - i. pour les tests pour évaluer le potentiel PE : tarif communiqué maximal entre deux laboratoires CRO européens ;
  - ii. pour l'étude *in vitro* selon la norme OCDE 319 A ou OCDE 319 B pour évaluer le potentiel de bioaccumulation à l'annexe VIII : tarif communiqué maximal pour le seul CRO européen ayant pu communiquer sur le coût d'une telle étude ;
  - iii. pour les études exigées actuellement à l'annexe VIII : tarif constaté le plus fréquemment selon expérience sur les dossiers antérieurs ;
- b) Support de monitoring par prestataire : tarif estimatif anticipé selon expérience passée similaire et calculé selon % dégressif (de 10 % à 8 %) du coût global des études ; ce % prend également en compte la complexité des études PE et de la composition des HE et le peu d'expérience associé ;
- c) Support pour la mise à jour du dossier technique (dossier IUCLID) par prestataire : tarif estimatif calculé selon % dégressif (de 6 % à 3 %) du coût global des études ;
- d) Support de rédaction de nouveau CSR ou mise à jour de CSR incluant le MAF par prestataire : tarif estimatif anticipé selon expérience passée similaire. L'hypothèse d'un facteur de sécurité supplémentaire de 10 à appliquer à la fois pour l'évaluation des risques pour l'homme et pour celle pour l'environnement bien que la valeur du facteur MAF ne soit pas fixée (elle pourrait être également fixée à 5). Plus la valeur du MAF augmente, plus l'expertise en matière d'évaluation des risques serait nécessaire pour affiner l'évaluation. La difficulté de l'évaluation de risques varie de toute façon également en fonction du dossier concerné. Ainsi, pour les besoins de standardisation des coûts et des scénarios, des montants de coût associés au CSR, incluant le MAF, fixes en fonction que ce CSR ait à être revu ou créé a été appliqué ;
- e) Support administratif : tarif estimatif anticipé selon expérience passée similaire calculé selon % dégressif de 16 % du surcoût global pour les études et support technique quand plus de 100 membres dans la soumission conjointe à 5 % pour des dossiers à moins de 5 membres ; ce % également en compte le fait que les entreprises concernées aient déjà payé leur participation aux coûts antérieurs afin d'obtenir leur numéro d'enregistrement.

Ainsi, les coûts directs potentiels sont présentés pour les soumissions conjointes en fonction de l'existence ou non d'un dossier d'enregistrement à plus de 10 t/an.

Pour chacun des cas présentés, l'analyse est détaillée pour chacun des cas de figure, c'est-à-dire, l'huile essentielle considérée et une entreprise ayant enregistré de 1 à 10 tonne/an et une autre à plus de 10 t/an.

<sup>4</sup> en cas de nouvelles exigences, des potentielles criticités nouvelles en terme de danger pourraient apparaître.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	96



## 11.1 Pour les substances avec existence de dossier entre 10 et 100 tonnes / an

Les nouvelles exigences pour les dossiers existants à plus de 10 t/an concernent les nouvelles études potentiellement à conduire à ce niveau de tonnage (Bioaccumulation et PE), et les modifications, via l'introduction de MAF, de nouvelles modalités de compilation du CSR (Chemical Safety Report).

### 11.1.1 Exigences supplémentaires

#### 11.1.1.1 Évaluation du potentiel perturbateur endocrinien

Les coûts expérimentaux prospectifs concernant les nouvelles exigences de données maximales potentielles pour les Annexes VII à VIII ont été présentés dans le paragraphe 6.2.

**Proposition 1** : pas d'exigence dans cette proposition à l'annexe VIII : **coût d'un montant estimé avoisinant 157 900 euros**

**Proposition 2** : Exigences dans cette proposition à l'annexe VIII et à l'annexe VII **coût d'un montant estimé avoisinant 532 070 euros**

#### 11.1.1.2 Bioaccumulation

Une des options présentées dans le document du CARACAL<sup>31</sup> propose la réalisation d'un test *in vitro* selon la norme OCDE 319 A ou OCDE 319 B pour évaluer le potentiel de bioaccumulation à l'annexe VIII, et donc par voie de conséquence pour les dossiers à plus d'1 tonne/an en cas de fusion des annexes.

**La réalisation d'une étude de bioaccumulation selon l'OCDE 319 A ou 319 B est estimée à 48 000€ actuellement et peu de laboratoires sont en mesure de réaliser cet essai.**

Pour ne pas démultiplier à outrance les scénarios et les cas de figure, nous avons considéré de manière arbitraire l'hypothèse de devoir conduire cette étude dans les scénarios où la proposition 2 pour les PE (scénarios avec impact budgétaire élevé en termes d'études) serait adoptée.

#### 11.1.1.3 Mixture assessment factor : MAF

Nous sommes partis de l'hypothèse que s'il est adopté, le MAF s'appliquerait au CSR, à la fois pour la partie santé humaine, mais également à l'environnement en impliquant l'ajout d'un facteur supplémentaire de sécurité pour la prise en compte de l'impact de mélange non intentionnel. Les substances qui ont un dossier déjà soumis à plus de 10 t/an ont déjà un CSR. Il serait donc nécessaire de revoir le CSR dans son ensemble et d'affiner les scénarios d'expositions en cas d'inclusion du MAF dans la Réglementation REACH.

Pour ne pas démultiplier à outrance les scénarios et les cas de figure, nous avons considéré de manière arbitraire l'hypothèse du MAF dans le cadre plus global de la révision du CSR puisque de toute façon, dès qu'une nouvelle donnée est générée quelle qu'elle soit, le CSR doit être adapté, au minimum pour

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	97



le contenu du rapport qui est en lien avec le dossier IUCLID et même si les sections relatives à la caractérisation des risques (sections 9 et 10) ne soient pas forcément impactées.

#### 11.1.1.4 Estimation des coûts additionnels potentiellement induits pour une soumission conjointe

Les coûts pour l'ensemble des co-registrants par bande de tonnage ont été déclinés en fonction des scénarios suivants :

- **Si Fusion des annexes 7 et 8 :**

Pour un dossier déjà enregistré à une bande de tonnage > 10 T/ an : la fusion de l'annexe 7 et 8 induira seulement la réalisation des études pour l'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien et la réalisation d'un CSR impliquant le calcul des RCR avec l'application du facteur MAF. Ci-dessous 2 propositions sont détaillées en fonction des 2 stratégies de tests en discussion pour l'évaluation du potentiel PE.

Tableau 47 : Scénario budgétaire des études bas :

Total des études (PE selon Proposition 1)	157 900 €
Monitoring des études	16 000 €
Dossier IUCLID (résumés + adaptations)	9 000 €
Adaptation du CSR avec MAF	6 000 €
TOTAL arrondi (technique : études et dossiers)	190 000 €

Tableau 48 : Scénario budgétaire des études haut :

Total des études (PE selon Proposition 2 + Bioaccumulation)	580 070 €
Monitoring des études	46 500 €
Dossier IUCLID (résumés + adaptations)	16 000 €
Adaptation du CSR avec MAF	6 000 €
TOTAL arrondi (technique : études et dossiers)	648 500 €

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	98



- **Si maintien des annexes 7 et 8 séparées :**

Pour un dossier déjà enregistré > 10 T/ an : seulement les études pour l'évaluation du potentiel perturbateur endocrinien et la réalisation d'un CSR impliquant le calcul des RCR avec l'application du facteur MAF seront à ajouter au dossier. Le coût pour la soumission conjointe est donc identique au scénario fusion des annexes 7 et 8.

La seule distinction est qu'au lieu que les montants soient redistribués de manière égale entre tous les participants, les coûts seraient à payer spécifiquement pour les co-registrants d'une même bande de tonnage. Ainsi les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an ne payeront pas pour les études requises à l'annexe VII ni pour le CSR :

- Pour le scénario bas, comme les études PE de la proposition 1 sont toutes requises à l'annexe VII, le montant total à payer serait presque égal pour toutes les entreprises ; la seule différence provenant du fait que les 6000 euros estimés à payer pour l'adaptation du CSR avec MAF ne seront distribués que pour les entreprises enregistrent en bande de tonnage supérieure à 10 t/an.
- Pour le scénario haut, comme les études PE de la proposition 2 et le test de bioaccumulation sont requises à l'annexe VIII, les entreprises ayant enregistré à moins de 10 t/an payeraient de manière collective les coûts suivants :

Tableau 49 : Scénario budgétaire des études haut pour entreprise avec enregistrement < 10 t/an (coûts annexe 7) :

Total des études (annexe 7 PE selon Proposition 2 : stéroïdogénese)	48 800 €
Monitoring des études	4 000 €
Dossier IUCLID (résumés + adaptations)	1 500 €
Adaptation du CSR avec MAF	0 €
TOTAL arrondi (technique : études et dossiers)	54 000 €

## 11.1.2 Évaluation de l'impact budgétaire appliquée à chaque HE

### 11.1.2.1 Lavandin

En date de mai 2022 (les chiffres étant évolutifs), sur les 135 entreprises ayant enregistré cette substance dans le cadre de REACH (cette substance est couverte par un consortium EFEO (European Federation of Essential Oils) : le « consortium Linalool »), presque 100 sont des distilleries françaises dont environ la moitié a enregistré sur la bande de tonnage entre 10 et 100 t/an (70 au total) :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	99



Tableau 50 : Nombre d'entreprises et bandes de tonnage dans la soumission conjointe pour le lavandin oil :

Enregistrement REACH	1-10 t/an	10-100 t/an	Total
Nombre de distilleries françaises	50	50	100
Nombre total	65	70	135

4 scénarios pour le calcul du coût (valeurs arrondies) pour les 2 bandes de tonnage et les différentes hypothèses :

- **Scénario budgétaire des études haut et fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 10 et 100 t/an**:

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 648 500 €

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 100 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $750\,000 / 135 = 5\,600$  euros

Puisque fusion des annexes, rétribution basée sur la redistribution des recettes générées pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an ayant donc contribué jusqu'alors uniquement pour les données à l'annexe VII :

Coût estimé de « l'existant partie conjointe » à l'annexe VIII<sup>34</sup> = 295 000 € (dont élaboration technique du dossier = 185 124 € ; coûts des études : 108 642 €)

Part du coût rétribué pour une entité légale :  $(295\,000 / 70) - (295\,000 / 135) = 2\,000$  euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 50 distilleries ayant déjà enregistré **le lavandin oil à plus de 10 t/an** conduirait à un coût de **3 600** (5 600 - 2000) euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **haut et fusion des annexes**.

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an**:

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 648 500 €

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 100 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $750\,000 / 135 = 5\,600$  euros

Puisque fusion des annexes, compensation pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an ayant donc contribué jusqu'alors uniquement pour les données à l'annexe VII:

Coût estimé de « l'existant partie conjointe » à l'annexe VIII = 295 000 € (dont élaboration technique du dossier = 185 124 € ; coûts des études : 108 642 €)

Part du coût compensé pour une entité légale :  $295\,000 / 135 = 2\,200$  euros

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	100



Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 50 distilleries ayant déjà enregistré **le lavandin oil à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **7 800** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **haut et fusion des annexes**.

- **Scénario budgétaire des études bas et fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 10 et 100 t/an**:

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 190 000 €

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 30 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $220\,000 / 135 = 1\,600$  euros

Puisque fusion des annexes, rétribution basée sur la redistribution des recettes générées pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an ayant donc contribué jusqu'alors uniquement pour les données à l'annexe VII :

Coût estimé de « l'existant partie conjointe » à l'annexe VIII = 295 000 € (dont élaboration technique du dossier = 185 124 € ; coûts des études : 108 642 €)

Part du coût rétribué pour une entité légale :  $(295\,000 / 70) - (295\,000 / 135) = 2\,000$  euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 50 distilleries ayant déjà enregistré **le lavandin oil à plus de 10 t/an** conduirait à une **rétribution de 400** euros en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et fusion des annexes**.

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an**:

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 190 000 €

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 30 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $220\,000 / 135 = 1\,600$  euros

Puisque fusion des annexes, compensation pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an ayant donc contribué jusqu'alors uniquement pour les données à l'annexe VII:

Coût estimé de « l'existant partie conjointe » à l'annexe VIII = 295 000 € (dont élaboration technique du dossier = 185 124 € ; coûts des études : 108 642 €)

Part du coût compensé pour une entité légale :  $295\,000 / 70 = 2\,200$  euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 50 distilleries ayant déjà enregistré **le lavandin oil à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **3 800** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et fusion des annexes**.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	101



Tableau 51 : synthèse en cas de fusion annexe 7 et 8

Scénario	Fusion annexe 7 et 8			
	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1		Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation	
Bande de Tonnage soumis par l'entreprise	10 à 100 T / an	1 à 10 T / an	10 à 100 T / an	1 à 10 T / an
Coût Technique	190 000€	190 000, €	648 500 €	648 500 €
Coût administratifs	30 000 €	30 000 €	100 000 €	100 000 €
Coût total dossier (technique + administratif)	220 000 €	220 000 €	748 500 €	748 500 €
Coût par entité legal (Total / Nombre d'entité legal)	<b>1 600 €</b>	<b>1 600€</b>	<b>5600 €</b>	<b>5600 €</b>
Coût redistribué	2 000 €	-	2 000 €	-
Coût compensé	-	2 200 €	-	2 200 €
Coût additionnel	<b>-400 €</b>	<b>3 800 €</b>	<b>3 600 €</b>	<b>7 800 €</b>

- **Scénario budgétaire des études haut sans fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 10 et 100 t/an**:

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 648 500 € (dont 54 000 € à l'annexe VII)

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 100 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $(54\,000 / 135) + (594\,500 / 70) + (100\,000/135) = 9\,700$  euros

Pas de fusion des annexes donc pas de rétribution basée sur la redistribution des recettes générées pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an.

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 50 distilleries ayant déjà enregistré **le lavandin oil à plus de 10 t/an** conduirait à un coût de **9 700** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **haut et sans fusion des annexes**.

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 54 000 €

Coût administratif (16 % du coût technique total pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 100 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $154\,000 / 135$  (l'ensemble des co-registrants contribuent à l'annexe VII) = 1 200 euros

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	102





Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 50 distilleries ayant déjà enregistré le **lavandin oil à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **1 200** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **haut et sans fusion des annexes**.

- **Scénario budgétaire des études bas sans fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 10 et 100 t/an**:

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 190 000 € (dont 6 000 € pour le CSR)

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 30 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $(214\ 000 / 135) + (6\ 000 / 70) = 1\ 650$  euros

Pas de fusion des annexes, donc pas de rétribution basée sur la redistribution des recettes générées pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an.

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 50 distilleries ayant déjà enregistré le **lavandin oil à plus de 10 t/an** conduirait à un coût de **1 650** euros en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et non fusion des annexes**.

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 183 000 €

Coût administratif (16 % du coût technique total pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 30 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $213\ 000 / 135$  (l'ensemble des co-registrants contribuent à l'annexe VII) = 1 600 euros

Pas de fusion des annexes donc pas de besoin d'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an.

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 50 distilleries ayant déjà enregistré le **lavandin oil à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **1 600** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et sans fusion des annexes**.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	103



Tableau 52 : synthèse en cas de maintien des annexes 7 et 8

Scénario	Maintien des annexes 7 et 8 séparées			
	PE proposition 1 : Stratégies minimal		PE proposition 2 + bioaccumulation : Stratégies pire cas	
Bande de Tonnage soumis par l'entreprise	10 à 100 T / an	1 à 10 T / an	10 à 100 T / an	1 à 10 T / an
Coût Technique	190 000 €	183 000 €	648 500 €	54 000 €
Coût administratifs	30 000 €	30 000 €	100 000 €	100 000 €
Coût total dossier (technique + administratif)	220 000 €	213000 €	748 500 €	154 000 €
Coût par entité légale (Total / Nombre d'entités legales)	1 650 €	1 600 €	9 700 €	1 200 €
Coût additionnel	<b>1 650 €</b>	<b>1 600 €</b>	<b>9 700 €</b>	<b>1 200 €</b>

Tableau 53 : récapitulatif scénarios budgétaires pour l'HE Lavandin de la révision de REACH du CLP

HE Lavandin	Entreprise produisant 1-10T/an (scénario bas / scénario haut)	Entreprise produisant 10-100T/an (scénario bas / scénario haut)
Si fusion des annexes	3 800 € / 7 800 €	- 400 € (rétribution) / 3 600 €
Sans fusion des annexes	1 200 € / 1 600 €	1 650 € / 9 700 €

### 11.1.2.2 Lavande

En date de mai 2022 (les chiffres étant évolutifs, ils ont volontairement été arrondis), sur les 150 entreprises ayant enregistré cette substance dans le cadre de REACH (cette substance est couverte par un consortium EFEO : le « consortium Linalool »), 35 sont des distilleries françaises dont 3 ont enregistré sur la bande de tonnage entre 10 et 100 t/an :

Tableau 11 : Nombre d'entreprises et bandes de tonnage dans la soumission conjointe pour le lavender oil :

Enregistrement REACH	1-10 t/an	10-100 t/an	Total
<b>Nombre de distilleries françaises</b>	32	3	35
<b>Nombre total</b>	137	13	150

Pour le lavender oil, puisque le CSR a été soumis par le Lead pour le compte de l'ensemble des co-registrants, le coût individuel de resoumission du dossier d'enregistrement, qui est requis dans le cas inverse, n'est pas applicable.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	104



4 scénarios pour le calcul du coût (valeurs arrondies) pour les 2 bandes de tonnage et les différentes hypothèses :

- Scénario budgétaire des études haut et fusion des annexes :

- o Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 10 et 100 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 648 500 €

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 100 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $750\,000 / 150 = 5\,000$  euros

Puisque fusion des annexes, rétribution basée sur la redistribution des recettes générées pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an ayant donc contribué jusqu'alors uniquement pour les données à l'annexe VII :

Coût estimé de « l'existant partie conjointe » à l'annexe VIII<sup>34</sup> = 102 250 € (dont élaboration technique du dossier = 34 565 € ; coûts des études : 67 677 €)

Part du coût rétribué pour une entité légale :  $(102\,250 / 13) - (102\,250 / 150) = 7\,200$  euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 3 distilleries ayant déjà enregistré **le lavander oil à plus de 10 t/an** conduirait à **une rétribution de 2200** euros en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **haut et fusion des annexes**.

- o Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 648 500 €

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 100 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $750\,000 / 150 = 5\,000$  euros

Puisque fusion des annexes, compensation pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an ayant donc contribué jusqu'alors uniquement pour les données à l'annexe VII:

Coût estimé de « l'existant partie conjointe » à l'annexe VIII = 102 250 € (dont élaboration technique du dossier = 34 565 € ; coûts des études : 67 677 €)

Part du coût compensé pour une entité légale :  $102\,250 / 150 = 700$  euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 32 distilleries ayant déjà enregistré **le lavander oil à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **5 700** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **haut et fusion des annexes**.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	105



- **Scénario budgétaire des études bas et fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 10 et 100 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 190 000 €

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 30 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale : 220 000 / 150 = 1 500 euros

Puisque fusion des annexes, rétribution basée sur la redistribution des recettes générées pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an ayant donc contribué jusqu'alors uniquement pour les données à l'annexe VII :

Coût estimé de « l'existant partie conjointe » à l'annexe VIII = 102 250 € (dont élaboration technique du dossier = 34 565 € ; coûts des études : 67 677 €)

Part du coût rétribué pour une entité légale : (102 250 / 13) – (102 250 / 150) = 7200 euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 3 distilleries ayant déjà enregistré **le lavender oil à plus de 10 t/an** conduirait à une **rétribution de 5700** euros en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et fusion des annexes**.

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 190 000 €

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 30 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale : 220 000 / 150 = 1 500 euros

Puisque fusion des annexes, compensation pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an ayant donc contribué jusqu'alors uniquement pour les données à l'annexe VII :

Coût estimé de « l'existant partie conjointe » à l'annexe VIII = 102 250 € (dont élaboration technique du dossier = 34 565 € ; coûts des études : 67 677 €)

Part du coût compensé pour une entité légale : 102 250 / 150 = 700 euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 32 distilleries ayant déjà enregistré **le lavender oil à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **2 200** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et fusion des annexes**.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	106



Tableau 54 : synthèse en cas de fusion annexe 7 et 8

Scénario	Fusion annexe 7 et 8			
	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1		Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation	
Bande de Tonnage soumis par l'entreprise	10 à 100 T / an	1 à 10 T / an	10 à 100 T / an	1 à 10 T / an
Coût Technique	648 500 €	190 000 €	190 000 €	648 500 €
Coût administratifs	100 000 €	30 000 €	30 000 €	100 000 €
Coût total dossier (technique + administratif)	748 500 €	220 000 €	220 000 €	748 500 €
Coût par entité légale (Total / Nombre d'entités légales)	5 000 €	1 500 €	1 500 €	5 000 €
Coût redistribué	7 200 €		7 200 €	
Coût compensé		700 €		700 €
Coût additionnel	<b>-2 200 €</b>	<b>5 700 €</b>	<b>- 5 700 €</b>	<b>2 200 €</b>

- **Scénario budgétaire des études haut sans fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 10 et 100 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 648 500 € (dont 54 000 € à l'annexe VII)

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 100 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $(54\,000 / 150) + (594\,500 / 13) + (100\,000 / 150) = 46\,800$  euros

Pas de fusion des annexes donc pas de rétribution basée sur la redistribution des recettes générées pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an.

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 3 distilleries ayant déjà enregistré **le lavender oil à plus de 10 t/an** conduirait à un coût de **46 800** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **haut et sans fusion des annexes**.

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 54 000 €

Coût administratif (16 % du coût technique total pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 100 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $154\,000 / 150$  (l'ensemble des co-registrants contribuent à l'annexe VII) = 1 050 euros

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	107



Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 32 distilleries ayant déjà enregistré **le lavander oil à moins de 10 t/an** conduirait à un coût additionnel de **1 050 euros** additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **haut et sans fusion des annexes**.

- **Scénario budgétaire des études bas sans fusion des annexes :**

- o Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 10 et 100 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 190 000 € (dont 6 000 € pour le CSR)

Coût administratif (16 % du coût technique pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 30 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $(214\ 000 / 150) + (6\ 000 / 3) = 3\ 400$  euros

Pas de fusion des annexes, donc pas de rétribution basée sur la redistribution des recettes générées pour l'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an.

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 3 distilleries ayant déjà enregistré **le lavander oil à plus de 10 t/an** conduirait à un coût additionnel de **3 400 euros** en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et non fusion des annexes**.

- o Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 183 000 €

Coût administratif (16 % du coût technique total pour un dossier où plus de 100 entreprises) = 30 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $213\ 000 / 150$  (l'ensemble des co-registrants contribuent à l'annexe VII) = 1 420 euros

Pas de fusion des annexes donc pas de besoin d'accès à « l'existant » de l'annexe VIII par les entreprises ayant enregistré de 1 à 10 t/an.

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 32 distilleries ayant déjà enregistré **le lavander oil à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **1 420 euros** additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et sans fusion des annexes**.

Tableau 55 : synthèse en cas de maintien des annexes 7 et 8

Scénario	Maintien des annexes 7 et 8 séparées			
	PE proposition 1 : Stratégies minimal		PE proposition 2 + bioaccumulation : Stratégies pire cas	
Bande de Tonnage soumis par l'entreprise	10 à 100 T / an	1 à 10 T / an	10 à 100 T / an	1 à 10 T / an
Coût Technique	190 000 €	183 000 €	648 500 €	54 000 €
Coût administratifs	30 000 €	30 000 €	100 000 €	100 000 €
Coût total dossier (technique + administratif)	220 000 €	213 000 €	748 500 €	154 000 €

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	108



Scénario	Maintien des annexes 7 et 8 séparées			
	PE proposition 1 : Stratégies minimal		PE proposition 2 + bioaccumulation : Stratégies pire cas	
Coût par entité légale (Total / Nombre d'entité légales)	3 400 €	1 420 €	46 800 €	1 050 €
Coût additionnel	<b>3 400 €</b>	<b>1 420 €</b>	<b>46 800 €</b>	<b>1 050 €</b>

Tableau 56 : Tableau récapitulatif des scénarios budgétaires pour l'HE Lavande de la révision de REACH et du CLP

HE Lavande	Entreprise produisant 1-10T/an (scénario bas / scénario haut)		Entreprise produisant 10-100T/an (scénario bas / scénario haut)	
	<b>Si fusion des annexes</b>	2 200 € / 5 700 €		- 4 200 € / - 700 € (rétribution)
<b>Sans fusion des annexes</b>	1 050 € / 1 420 €		3 400 € / 46 800 €	

### 11.1.2.1 Menthe poivrée

Sur le site disséminé de l'ECHA (les chiffres étant évolutifs), sur la cinquantaine d'entreprises ayant enregistré cette substance dans le cadre de REACH, 2 sont des distilleries françaises, de tonnage d'enregistrement 1 à 10 t/an ; la bande de tonnage maximale couverte par la soumission conjointe étant supérieure à 10 t/an.

Cette substance est couverte par un consortium EFEO: le « consortium MINT ». Ce consortium étant externe à CEHTRA, nous n'avons pas pu faire l'analyse développée des coûts directs pour les 2 distilleries concernées, en raison de l'absence de connaissance des détails du nombre d'entreprise par bande de tonnage :

Tableau 57 : Nombre d'entreprises et bandes de tonnage dans la soumission conjointe pour le pepper mint oil :

Enregistrement REACH	1-10 t/an	10-100 t/an	Total
<b>Nombre de distilleries françaises</b>	2	0	2
<b>Nombre total</b>	n.c.*	n.c.*	50

\* : non connu (n.c.)

- Le Coût de « l'existant partie conjointe » à l'annexe VIII est également inconnu.

En fonction de ces manques de détail concernant la soumission conjointe de l'huile essentielle de la menthe poivrée, il ne nous est possible de dériver que les conséquences suivantes en termes de coût direct pour les 2 distilleries :

- **Les scénarios couvrant les entreprises ayant déjà enregistré à la bande de tonnage de 10 à 100 t/an ne s'appliquent pas**, comme par exemple le scénario « pire-cas » (budgétaire haut en étude à conduire et sans fusion des annexes en cas de mise à jour de REACH) pour les 3 distilleries ayant déjà enregistré le lavender oil à plus de 10 t/an qui conduirait à un coût additionnel de 43 000 euros.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	109



- Les scénarios couvrant la non-fusion des annexes ne peuvent être dérivés en l'absence du nombre total d'enregistrement respectif par bande de tonnage.
- Les seuls scénarios que l'on peut dériver concernent les coûts directs liés aux nouvelles exigences en cas de fusion des annexes VII et VIII, mais uniquement partiellement puisque le coût pour compenser « l'existant partie conjointe » à l'annexe VIII n'est pas connu. Les coûts ci-dessous peuvent donc être considérés à minima pour les 2 distilleries selon 2 scénarios :

- o Impact économique pour une entreprise ayant soumis un dossier entre 1 et 10 t/an (scénario pour « coût des études haut »):

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 648 500 €

Coût administratif (12 % du coût technique pour un dossier où 50 entreprises) = 78 000 €

Part du coût additionnel a minima pour une entité légale : 726 000 / 50 = 14 500 euros

- o Impact économique pour une entreprise ayant soumis un dossier entre 1 et 10 t/an (scénario pour « coût des études bas »):

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 190 000 €

Coût administratif (12 % du coût technique pour un dossier où plus de 50 entreprises) = 23 000 €

Part du coût additionnel a minima pour une entité légale : 213 000 / 50 = 4 250 euros

Tableau 58 : synthèse en cas de fusion annexe 7 et 8

Scénario	Fusion annexe 7 et 8	
	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation
Bande de Tonnage soumis par l'entreprise	1 à 10 T / an	1 à 10 T / an
Coût Technique	190 000 €	648 500 €
Coût administratifs	23 000 €	78 000 €
Coût total dossier (technique + administratif)	213 000 €	726 500 €
Coût par entité légale (Total / Nombre d'entités légales)	4 250 €	14 500 €

### 11.1.2.2 Ylang Ylang

L'huile essentielle d'Ylang Ylang est une huile Essentielle produite sur le territoire français (production française à Mayotte et l'île de la réunion).

La bande de tonnage maximale couverte par la soumission conjointe est supérieure à 10 t/an.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	110





Aucun dossier n'a fait l'objet d'un dossier d'enregistrement par une distillerie française. C'est pourquoi l'estimation des coûts directs n'a pas été réalisée.

Toutefois, cette huile essentielle et/ou ses constituants ont été discutés dans les travaux de Phase 2 sur l'évaluation PE et rentre dans le périmètre étudié pour les coûts indirects ou enjeux économiques induits par les modifications potentielles de REACH et du CLP.

## 11.2 Pour les substances avec existence de dossier entre 1 et 10 Tonnes / an

Puisqu'il n'existe pas de dossier a plus de 10 t/an soumis pour ces substances, l'impact de modifications de REACH en termes de coûts techniques concerne les :

- Exigences en nouvelles études liées à l'**évaluation du potentiel de perturbation endocrinienne** et bioaccumulation. Comme cette problématique a déjà été développée précédemment, elle ne l'est pas ici, mais la même approche avec 2 scénarios selon notamment proposition 1 ou 2 des PE est utilisée pour dériver les coûts.
- En cas de fusion, **données exigées** jusqu'ici uniquement pour l'**annexe VIII**, dont données sur vertébrés, et **CSR** (Chemical Safety Report incluant les sections 9 et 10 de développement des scénarios d'exposition pour dériver les valeurs d'exposition permettant la caractérisation des risques par calcul de ratio avec les DNELs et PNECs ; les huiles essentielles objet de cette étude étant classées comme substance dangereuses). Tout comme précédemment, nous avons considéré de manière arbitraire l'hypothèse du MAF dans le cadre plus global de la rédaction d'un CSR nécessaire en cas de fusion.

### 11.2.1 Exigences supplémentaires (données exigées à l'annexe VIII et CSR)

#### 11.2.1.1 Évaluation des propriétés physico-chimiques

##### 11.2.1.1.1 Pression de vapeur

La réalisation de l'évaluation de la sécurité chimique, nécessite de dériver une valeur clé de la pression de vapeur pour connaître la répartition dans les différents compartiments de l'environnement et pour mesurer l'exposition des travailleurs.

Dans les dossiers actuels à l'Annexe VII, l'endpoint est complété en donnant une fourchette des valeurs de pression de vapeur des constituants de la substance. Cependant pour la réalisation du CSR nous aurons besoin d'une valeur clé sur l'huile essentielle pour le calcul de l'exposition humaine et une valeur pour chacun des constituants clés pour les calculs de PEC par le logiciel CHESAR.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	111



### 11.2.1.1.2 Coefficient de partage (Log Kow)

La réalisation de l'évaluation de la sécurité chimique, nécessite de connaître le coefficient de partage (Log Kow), celui-ci est important pour connaître la répartition dans les différents compartiments de l'environnement.

La valeur du log de Kow a aussi un impact sur l'évaluation de la bioaccumulation pour l'évaluation PBT.

Dans les dossiers actuels à l'Annexe VII, l'endpoint est complété en donnant une fourchette des log Kow des constituants de la substance. Cependant pour la réalisation du CSR nous aurons besoin d'une valeur pour chacun des constituants clés pour les calculs de PEC par le logiciel CHESAR ainsi que pour l'évaluation du critère de bioaccumulation pour l'évaluation du potentiel PBT.

### 11.2.1.1.3 Solubilité dans l'eau

Comme pour le log Kow, la réalisation de l'évaluation de la sécurité chimique, nécessite de connaître la solubilité dans l'eau. Celle-ci permet de connaître la répartition dans les différents compartiments de l'environnement.

Dans les dossiers actuels à l'Annexe VII, l'endpoint est complété en donnant une fourchette des valeurs de solubilité des constituants de la substance. Cependant pour la réalisation du CSR nous aurons besoin d'une valeur pour chacun des constituants clés pour la réalisation des calculs de PEC par le logiciel CHESAR.

## 11.2.1.2 Informations toxicologiques

### 11.2.1.2.1 Toxicité aiguë

Selon l'Annexe VII du Règlement REACH (exigences en matière d'informations pour les substances enregistrées sur la bande de tonnage 1-10 t/an), les études de toxicité aiguë ne doivent en général pas être réalisées si la substance est classée comme corrosive au contact de la peau. L'étude de toxicité aiguë par voie orale n'est pas nécessaire si une étude de toxicité aiguë par inhalation est disponible.

Dans le cadre d'une potentielle fusion des Annexes VII et VIII, d'autres études de toxicité aiguë peuvent être attendues, requises pour des dossiers Annexe VIII, par inhalation et/ou voie cutanée.

Selon l'Annexe VIII du Règlement REACH (exigences en matière d'informations pour les substances enregistrées sur la bande de tonnage 10-100 t/an), les essais par inhalation sont appropriés si l'exposition d'êtres humains par inhalation est probable compte tenu de la pression de vapeur de la substance et/ou de la possibilité d'exposition à des aérosols, des particules ou des gouttelettes de taille inhalable.

Les essais par voie cutanée sont appropriés :

Si l'inhalation de la substance est improbable ; et

Si un contact cutané lors de la production et/ou l'utilisation est probable ; et

Si les propriétés physicochimiques et toxicologiques donnent à penser que le taux d'absorption cutanée peut être élevé.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	112



Les essais par voie cutanée ne sont pas nécessaires :

Si la substance ne répond pas aux critères entraînant un classement dans la catégorie de toxicité aiguë ou STOT SE par voie orale, et ;

Si aucun effet systémique n'a été observé dans les études *in vivo* par exposition cutanée (irritation cutanée, sensibilisation de la peau) ou si, en l'absence d'étude *in vivo* par voie orale, aucun effet systémique après exposition cutanée n'est prévu sur la base de méthodes n'ayant pas recours à l'expérimentation (lectures croisées, QSAR).

### 11.2.1.2.2 Mutagénicité

Pour des dossiers d'enregistrement Annexe VII, seul un test d'Ames (étude *in vitro* de mutations géniques sur des bactéries) est actuellement requis. Cependant des études de mutagénicité supplémentaires doivent être envisagées en cas de résultat positif.

Dans le cadre d'une potentielle fusion des Annexes VII et VIII, une étude *in vitro* de cytogénicité sur cellules de mammifères ou étude *in vitro* du micronoyau peut être attendue/requise pour des dossiers Annexe VIII. Cette étude ne doit normalement pas être réalisée :

Si des données suffisantes provenant d'un essai de cytogénicité *in vivo* sont disponibles, ou ;

Si la substance est connue comme substance cancérigène de catégorie 1A ou 1B ou mutagène sur les cellules germinales de catégorie 1A, 1B ou 2.

En plus de cette étude, une étude *in vitro* de mutation génique sur cellules de mammifères peut être attendue en cas de résultats négatifs aux essais précédents. Celle-ci ne doit normalement pas être réalisée si des données suffisantes, provenant d'un essai *in vivo* fiable de mutation génique sur cellules de mammifères, sont disponibles.

En cas de résultats positifs à l'un des tests précédents, des études de mutagénicité *in vivo* appropriées sont envisagées.

### 11.2.1.2.3 Toxicité subaiguë

Dans le cadre d'une potentielle fusion des Annexes VII et VIII, une étude de toxicité à court terme par administration répétée (28 jours) peut être attendue, requise pour des dossiers Annexe VIII, avec l'utilisation d'une seule espèce, mâle ou femelle, et selon une voie d'administration appropriée compte tenu de la voie d'exposition humaine probable.

Selon l'Annexe VIII du Règlement REACH, l'étude de toxicité à court terme (28 jours) n'est pas nécessaire si :

Une étude de toxicité subchronique (90 jours) ou chronique fiable est disponible ou proposée par le déclarant, à condition qu'une espèce, un dosage, un solvant et une voie d'administration appropriés soient utilisés, ou ;

La substance se dégrade facilement et les données relatives aux produits de la dégradation sont suffisantes ;

Une exposition humaine préoccupante peut être exclue.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	113



La voie d'administration appropriée est choisie sur la base des mêmes éléments énoncés pour l'étude de toxicité aiguë. Sur la base de l'exposition probable d'êtres humains, la voie par inhalation semble être la plus appropriée. Cependant, pour des questions éthiques, les études répétées sont préférentiellement faites par voie orale. En parallèle, l'aspect budgétaire est également pris en compte, et une étude par voie orale est plus intéressante qu'une étude par inhalation.

#### 11.2.1.2.4 Reprotoxicité

Dans le cadre d'une potentielle fusion des Annexes VII et VIII, une étude de dépistage de la toxicité pour la reproduction/le développement peut être attendue, requise pour des dossiers Annexe VIII, avec l'utilisation d'une seule espèce (OCDE 421 ou 422). **Il est à noter que cette étude est une étude *in vivo* consommatrice de beaucoup d'animaux vertébrés, et que l'un des grands débouchés de la filière est l'industrie des cosmétiques, pour laquelle le Règlement spécifique prohibe ce type d'essais.**

Selon l'Annexe VIII du Règlement REACH, cette étude ne doit pas être réalisée :

S'il est avéré que la substance est un cancérigène génotoxique et que les mesures appropriées de gestion des risques sont mises en œuvre, ou ;

S'il est avéré que la substance est un mutagène sur cellules germinales et que des mesures appropriées de gestion des risques sont mises en œuvre, ou ;

Si une exposition humaine peut être exclue, ou ;

Si une étude de toxicité sur le développement prénatal (OCDE 414) ou soit une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (OCDE 443), soit une étude pour la reproduction sur deux générations (OCDE 416) est disponible.

Si une substance est connue pour avoir des effets néfastes sur la fertilité, répond aux critères de classification comme toxique pour la reproduction des catégories 1A ou 1B, « peut nuire à la fertilité » (H360F), et que les données disponibles conviennent à une évaluation robuste des risques, il ne sera pas nécessaire de procéder à d'autres essais en matière de fertilité. Il faudra, toutefois, envisager des essais portant sur la toxicité pour le développement.

Si une substance est connue pour être à l'origine d'une toxicité sur le développement, répond aux critères de classification comme toxique pour la reproduction des catégories 1A ou 1B, « peut nuire au fœtus » (H360D), et que les données disponibles conviennent à une évaluation robuste des risques, il ne sera pas nécessaire de procéder à d'autres essais en matière de toxicité pour le développement. Il faudra, toutefois, envisager des essais concernant les effets sur la fertilité.

Dans les cas où les effets nocifs potentiels sur la fertilité ou le développement suscitent de sérieuses préoccupations, le déclarant peut proposer de remplacer l'étude de dépistage, selon le cas, par une étude étendue de toxicité pour la reproduction sur une génération (OCDE 443) ou par une étude de toxicité sur le développement prénatal (OCDE 414).

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	114



### 11.2.1.3 Devenir dans l'environnement

#### 11.2.1.3.1 Biodegradabilité

Les critères d'évaluation des dossiers REACH seraient amenés à évoluer afin de prendre en compte le concept de MOCS et il deviendrait alors potentiellement envisageable de devoir fournir des données sur tous les constituants pertinents.

#### 11.2.1.3.2 Hydrolyse

La fusion de l'Annexe VII et de l'Annexe VIII impliquerait la réalisation d'une étude OCDE 111 d'hydrolyse.

#### 11.2.1.3.3 Adsorption / désorption

La fusion de l'Annexe VII et de l'Annexe VIII impliquerait la réalisation d'une étude OCDE 121 : estimation du coefficient d'adsorption (Koc) sur le sol et les boues d'épuration par chromatographie en phase liquide à haute performance dès 1 tonne / an.

### 11.2.1.4 Informations écotoxicologiques

#### 11.2.1.4.1 Toxicité aigüe sur les daphnies

Pas de changement : réalisation possible d'étude sur la NCS ou réalisation de QSAR sur les composants.

#### 11.2.1.4.2 Toxicité aigüe sur les algues

Pas de changement : réalisation possible d'étude sur la NCS ou réalisation de QSAR sur les composants.

#### 11.2.1.4.3 Toxicité aigüe sur les poissons

Dans le cas où l'option de la fusion de l'annexe VII et de l'annexe VIII serait adoptée, la réalisation d'un test sur les poissons serait nécessaire. **Il est à noter que cette étude est une étude *in vivo* consommatrice d'animaux vertébrés, et que l'un des grands débouchés de la filière est l'industrie des cosmétiques, pour laquelle le Règlement spécifique prohibe ce type d'essais.**

#### 11.2.1.4.4 Essai d'inhibition de la respiration sur boues activées Asrit

La fusion de l'Annexe VII et de l'Annexe VIII impliquerait la réalisation d'une étude d'inhibition de la respiration des boues activées, selon l'OCDE 209 dès 1 tonne / an.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	115



### 11.2.1.5 Estimation des coûts additionnels potentiellement induits :

- **Contexte :**

Avant de rentrer dans le détail des coûts pour les huiles essentielles sélectionnées dans cette étude, les cas de figure rencontrés de manière standard ou de manière plus ou moins exceptionnelle ou critique pour ce qui est des points impactants en termes de coût en cas de fusion des annexes pour les dossiers entre 1 et 10 t/an sont présentés.

Ces points les plus impactants sont :

- Principalement et avant tout l'existence ou non d'une étude OCDE 422 conduite généralement, si elle est existante sur rongeur : étude combinée de toxicité répétée 28j et de dépistage de la toxicité pour la reproduction/le développement : l'absence d'existence de cette donnée est la norme pour les substances naturelles complexes (NCS).
- Le niveau de complexité de composition de la NCS :

En effet, plusieurs approches sont possibles pour l'évaluation de risque de l'environnement :

- Cas de figure le plus fréquemment rencontré : « L'approche par constituant connu », peut s'appliquer quand la substance est a priori connue et qu'elle contient des constituants spécifiques à des concentrations prédominantes, et/ou qu'ils sont soupçonnés d'être les plus défavorables de tous les constituants de la substance pour l'évaluation des dangers en tenant compte dans la sélection des constituants des critères de devenir environnemental dans les différents compartiments. Dans cette approche, les constituants clés sont reportés en tant qu'« Assessment Entities » dans les logiciels de compilation des données (IUCLID), et d'évaluation des risques associé, (CHESAR).
- Cas de figure plus atypique mais loin d'être des cas rares pour les « producteurs industriels », surtout dans leur production de 1 à 10 t/an : NCS de composition complexe (constituants nombreux sans données existantes) ou de composition faiblement connue (parfois moins de 5 %). Dans ces cas de figure, l'une et/ou l'autre des approches s'applique dans la mesure du possible :
  - « L'approche par fraction ou par blocs » peut s'appliquer quand la substance peut être divisée conceptuellement en fraction ou blocs contenant des constituants qui sont très similaires pour les propriétés évaluées. Dans une fraction, des extrapolations de données (Read-accros) peuvent être appliqués entre les constituants. Dans cette approche, les « fractions ou blocs » sont reportés en tant qu'« Assessment Entities » dans les logiciels de compilation des données (IUCLID), et d'évaluation des risques associé, (CHESAR).
  - « L'approche de la substance dans son ensemble » s'applique par défaut quand les 2 autres approches ne sont pas applicables peut s'appliquer. Elle est d'autant plus adaptée qu'il peut être justifié que tous les constituants sont très similaires concernant leurs propriétés (la substance entière peut être traitée comme un bloc). Mais ceci est la plupart du temps impossible à démontrer en raison de la méconnaissance de la nature des constituants.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673 (vdraft)	16/09/2022	116



Il est impossible de traiter tous les cas de figure de substance qui sont potentiellement rencontrés. Nous avons ainsi reporté dans le tableau 13 suivant les 2 grandes catégories de NCS et dossiers rencontrés :

- les « NCS 1 » (appellation utilisée dans la profession): majoritairement de type huile essentielle, de composition connue qui sont communément rencontrés et qui correspondent aux huiles essentielles enregistrées par les distilleries, en fonction des caractéristiques de dossier, tels que correspondant aux résultats de listing du contenu de l'existant des dossiers, tels qu'entrepris dans les travaux de phase 1.
- les « NCS 2 » : majoritairement de type autres extraits (concrètes, absolues, résinoïdes...) : NCS de composition complexe (constituants nombreux sans données existantes) ou de composition faiblement connue (parfois moins de 5 %).

Dans le tableau 13 ci-dessous, il est ainsi reporté les données pour chaque point du dossier, i.e. « endpoint », relatif aux projections d'exigences de données à l'annexe VIII actuelle, ainsi que celles de l'annexe VII actuelle en lien avec la préparation du CSR (estimation du contenu des dossiers et coûts associés en cas de mise à jour de REACH) en fonction des 2 grandes catégories de NCS. Pour certains endpoints, dans la colonne des NCS2, nous avons pris en compte la possibilité de cas particuliers en termes de type de données spécifiques disponibles (requis à l'annexe VIII) et de résultats (obtenus à l'annexe VII), bien que non directement liés à la catégorie de NCS, car pouvant impacter de manière significative le coût direct de mise à jour de dossier si fusion des annexes, voire même sa faisabilité technique. Il est à noter qu'en raison de l'impossibilité de couvrir tous les cas particuliers rencontrés ou susceptibles de l'être, certains coûts, bien que parfois impactants (par exemple, coûts d'une LoA pour une étude OCDE 422 ou essais complémentaires de devenir dans l'environnement) sont plus basés sur le raisonnablement prévisible, plutôt que résultant strictement de chacune de nos expériences.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	117



Tableau 59 : liste des endpoints/propriétés potentiellement impactés en cas de fusion des annexes

Point étudié	NCS 1/dossier fréquemment rencontré	Coût «standard»	NCS 2/dossier atypique, moins fréquent	Coût «non standard»
Pression vapeur	Informations sur les constituants clés pour l'évaluation de risque => déjà présent dans le dossier	Pas de surcoût à prévoir	Résultat du test effectué sur la substance pour répondre aux exigences de l'annexe VII déjà présent dans le dossier	Pas de surcoût à prévoir
Coefficient de partage (Log Kow)	Informations sur les constituants clés pour l'évaluation de risque => déjà présent dans le dossier	Pas de surcoût à prévoir	<b>Si composition quasi inconnue : pas de solution</b>	<b>Surcoût inconnu</b>
Solubilité dans l'eau	Informations sur les constituants clés pour l'évaluation de risque => déjà présent dans le dossier	Pas de surcoût à prévoir	<b>Si composition quasi inconnue : pas de solution</b>	<b>Surcoût inconnu</b>
Toxicité aigüe	Étude de toxicité aigüe orale ne montrant pas d'effet, i.e. LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg. Étude de toxicité aigüe dermale souvent disponible du RIFM à récupérer via une lettre d'accès (LoA)	750 € (LoA)	Conduite d'une étude <b>in vivo sur vertébrés</b> de toxicité aigüe dermale (préférée à une étude par inhalation pour des questions éthiques et budgétaires)	1 500 €
Mutagénicité	Résultat de test d'Ames négatif. Étude <i>in vitro</i> de cytogénécité sur cellules de mammifères ou étude <i>in vitro</i> du micronoyau (OCDE 487), ainsi qu'une étude <i>in vitro</i> de mutation génique sur cellules de mammifères (OCDE 476) à conduire car manquantes	OECD 487 : 30 500 € OECD 476 : 36 500 €	Résultat de test d'Ames positif. Essais complémentaires de mutagénécité <b>in vivo sur vertébrés</b>	> 50 000 €
Toxicité sub aigüe Reprotoxicité	Étude de toxicité subaigüe <b>in vivo sur vertébrés</b> manquante. Étude de toxicité pour la reproduction/le développement <i>in vivo</i> manquante.  Une étude combinée de toxicité à doses répétées et de dépistage de la toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 422) est à conduire (voie orale préférée à une étude par inhalation pour des questions éthiques et budgétaires)	<b>220 000 € (prix « moyen » estimatif étude OCDE 422)</b>	Étude OCDE 422 disponible sur la NCS ou étude utilisable en read-across. À récupérer via une Lettre d'accès (LoA)	90 000 € (LoA)
Biodégradabilité	Approche constituants ou substance elle-même ou combinée=> NCS facilement biodégradable	Pas de surcoût à prévoir	Approche constituants ou substance elle-même ou combinée=> NCS non facilement biodégradable	> 50 000 € Ou LoA sur constituants représentatifs
Hydrolyse	Waiver substance facilement biodégradable	Pas de surcoût à prévoir		

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673 (vdraft)	16/09/2022	118





Your Specialties, Our Expertise

<b>Adsorption / désorption</b>	Aucune information : Compléter l'endpoint => nécessité de fournir des informations sur le log Koc, calcul par QSAR via EPISUITE, accessible librement	Pas de surcoût d'étude à prévoir	Essais complémentaires de devenir dans l'environnement à conduire OU Compenser les données, quand disponibles, sur constituants pertinents via une Lettre d'accès (LoA)	(10 – 30) : 50 000 – 150 000 €
<b>Toxicité aigüe daphnie</b>	QSAR sur huile essentielle + QSAR sur les constituants clés	Pas de surcoût à prévoir	Composition quasi inconnue/Constituants en dehors du domaine d'applicabilité : Étude sur la substance elle-même	Pas de surcoût à prévoir
<b>Toxicité aigüe sur les algues</b>	QSAR sur huile essentielle + QSAR sur les constituants clés	Pas de surcoût à prévoir	Composition quasi inconnue/Constituants en dehors du domaine d'applicabilité : Étude sur la substance elle-même	Pas de surcoût à prévoir
<b>Toxicité aigüe sur les poissons</b>	Aucune information QSAR sur huile essentielle + QSAR sur les constituants clés à développer pour l'endpoint poisson	3 000 €	Composition quasi inconnue : Étude <b>in vivo sur vertébrés</b> sur la substance elle-même OU Constituants en dehors du domaine d'applicabilité	9 000 € OU LoA sur 2 ou 3 constituants clés : 8 000 – 24 000 €
<b>Essai d'inhibition de la respiration sur boues activées Asrit</b>	Waiver : absence de toxicité observée lors du test de biodégradabilité	pas de surcoût à prévoir	Test à conduire	2 600€

<b>Projet N°</b>	<b>Rapport N°</b>	<b>Date</b>	<b>N° page</b>
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	119



- **Coût par catégorie de NCS :**

a) NCS2 :

Comme il n'y a aucune distillerie qui a enregistré une NCS particulièrement complexe ou « atypique », le calcul du coût direct pour une entreprise en fonction du contexte de la soumission conjointe n'est pas développé. Toutefois, comme ce type de NCS est fréquemment enregistré par les « producteurs industriels » français, nous présentons ci-dessous les coûts associés à une mise à jour d'un dossier pour une augmentation de tonnage de 1-10 t/an vers 10-100 t/an, dont nous avons connaissance.

Cette NCS avait une grande partie de composition inconnue (environ 30 %) et les constituants, sans aucun prédominant au-delà de 15 %, n'avaient pas de dossier d'enregistrement, donc pas de données de propriété toxicologiques, ni (éco)-toxicologiques. L'approche suivie a combiné « L'approche par fraction ou par blocs » pour la partie devenir environnemental/exposition (PECs : Predicted Environmental Concentration) et « L'approche de la substance dans son ensemble » pour la partie dangers ecotoxicologiques (PNECs : Predicted No Effect Concentrations).

Le Lead (qui ne nous a pas autorisé à indiquer le nom de la NCS) a obtenu auprès des autres co-registrants le droit de le devenir, puisqu'il ne l'était pas auparavant. En tant que seule entreprise concernée par l'augmentation de tonnage, il a payé seul le coût associé égal à 415 000 euros, selon le détail suivant :

- Total des études : 265 000€ (dont l'étude OCDE 422 mais sans les études PE)
- Monitoring des études : 35 000 €
- Data gap, Stratégie de compilation des informations et valeurs-clés, CSA/CSR (sans MAF) : 70 000 €
- Résumés IUCLID : 25 000 €
- Coût administratif (prise du Lead, communication auprès des autres co-registrants, prise en compte des différentes compositions pour mise à jour du SIP et boundary composition, compilation des coûts pour vente de LoA en cas de futurs co-registrants à la bande de tonnage...) : 20 000 €

b) NCS1 :

Les coûts pour l'ensemble des co-registrants par bande de tonnage ont été déclinés en fonction des scénarios suivants qui prennent en compte non seulement les coûts, tels que développés ci-dessus en cas de fusion des annexes VII et VIII, mais également les coûts développés en section précédente relatifs aux nouvelles exigences en études, notamment et principalement pour l'évaluation du caractère PE des substances :

- **Si maintien des annexes 7 et 8 séparées :**

Tableau 60 : Scénario unique budgétaire des études bas (pas de données générées à l'annexe 8 dans ces soumissions conjointes)

<b>Total des études (PE selon Proposition 1)</b>	<b>157 900 €</b>
<b>Monitoring des études</b>	16 000 €
<b>Dossier IUCLID (résumés + adaptations)</b>	9 000 €

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673 (vdraft)	16/09/2022	120



Réalisation du CSR	0 € (non requis)
<b>TOTAL arrondi (technique : études et dossiers)</b>	<b>183 000 €</b>

- **Si Fusion des annexes 7 et 8 :**

Tableau 61: Scénario budgétaire des études bas :

<b>Total des études PE (selon Proposition 1)</b>	<b>157 900 €</b>
<b>Total des études Annexe VIII + CSR</b>	<b>291 000 €</b>
<b>Monitoring des études</b>	<b>39 000 €</b>
<b>Dossier IUCLID (résumés + adaptations)</b>	<b>25 000 €</b>
<b>Réalisation du CSR avec MAF</b>	<b>40 000 €</b>
<b>TOTAL arrondi (technique : études et dossiers)</b>	<b>553 000 €</b>

Tableau 62 : Scénario budgétaire des études haut :

<b>Total des études PE (selon Proposition 2) + Bioaccumulation</b>	<b>580 870 €</b>
<b>Total des études Annexe VIII + CSR</b>	<b>291 000 €</b>
<b>Monitoring des études</b>	<b>60 000 €</b>
<b>Dossier IUCLID (résumés + adaptations)</b>	<b>40 000 €</b>
<b>Réalisation du CSR avec MAF</b>	<b>40 000 €</b>
<b>TOTAL arrondi (technique : études et dossiers)</b>	<b>1 010 000 €</b>

## 11.2.2 Évaluation de l'impact budgétaire appliquée à chaque HE

### 11.2.2.1 Sauge sclarée

Comme indiqué dans le rapport de phase 1 : deux constituants, le linalool et le linalyl acetate sont très majoritaires par rapport à tous les autres. Un troisième, le germacrène, serait vraisemblablement aussi à sélectionner comme entité d'évaluation (Assessment Entity : AE) pour conduire la partie évaluation des risques pour l'environnement du CSA et rédiger le CSR en résultant.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	121



L'impact en termes de coûts administratifs serait élevé, puisqu'il faudrait répartir les coûts pour les nouvelles études à 30 entreprises, pour lesquelles le coût du dossier serait plus élevé qu'auparavant en fonction de la mise à jour anticipée de REACH.

- **Scénario budgétaire des études haut et fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 1 000 000 €

Coût administratif (10 % du coût technique pour un dossier où plus de 30 entreprises) = 100 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $1\,100\,000 / 30 = 37\,000$  euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 30 entreprises ayant déjà enregistré **l'huile essentielle de sauge sclérée à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **37 000** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **haut et fusion des annexes**.

- **Scénario budgétaire des études bas et fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 553 000 €

Coût administratif (10 % du coût technique pour un dossier où plus de 30 entreprises) = 55 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $608\,000 / 30 = 20\,267$  euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 30 entreprises ayant déjà enregistré **l'huile essentielle de sauge sclérée à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **20 000** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et fusion des annexes**.

- **Scénario budgétaire des études bas sans fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 183 000 €

Coût administratif (10 % du coût technique pour un dossier où plus de 30 entreprises) = 18 300 €

Part du coût additionnel pour une entité légale :  $201\,300 / 30 = 6\,710$  euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 30 entreprises ayant déjà enregistré **l'huile essentielle de sauge sclérée à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **6700** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et sans fusion des annexes**.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	122



Tableau récapitulatif des scénarios budgétaires pour l'HE Saugé sclarée de la révision de REACH et du CLP

HE Saugé sclarée	Entreprise produisant 1-10T/an (scénario bas / scénario haut)
Si fusion des annexes	20 000 € / 37 000 €
Sans fusion des annexes	6700 €

Tableau 63 : synthèse

Scénario	Fusion annexe 7 et 8		Maintien des annexes 7 et 8 séparées
	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1
Coût Technique	553 000	1 000 000 €	183 000 €
Coût administratifs	55 000 €	100 000 €	18 000 €
Coût total dossier (technique + administratif)	608 000 €	1 100 000 €	201 000 €
Coût par entité légale (Total / Nombre d'entité légales)	<b>20 000 €</b>	<b>37 000 €</b>	<b>6 700 €</b>

### 11.2.2.2 Coriandre

Comme indiquée dans le rapport de phase 1 : un constituant, le linalool est très majoritaire par rapport à tous les autres. Pour réaliser l'évaluation de l'impact économique, un deuxième constituant, l'aphaninène a été choisi comme constituant permettant de conduire l'évaluation des risques pour l'environnement du CSA et de rédiger le CSR en résultant.

Il existe une étude OCDE 422 disponible pour cette substance, le coût de la LoA a déjà été demandée pour cette étude et serait de 30 000 euros

L'impact en termes de coûts administratifs serait élevé, puisqu'il faudrait répartir les coûts pour les nouvelles études à 20 entreprises, pour lesquelles le coût du dossier serait plus élevé qu'auparavant en fonction de la mise à jour anticipée de REACH.

- **Scénario budgétaire des études haut et fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an** :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 798 000 € (OECD 422 déjà disponible)

Coût administratif (10 % du coût technique pour un dossier où plus de 20 entreprises) = 80 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale : 878 000 / 20 = 44 000 euros

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	123



Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 20 entreprises ayant déjà enregistré l'huile essentielle de coriandre à moins de 10 t/an conduirait à un coût de 44 000 euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire haut et fusion des annexes.

- Scénario budgétaire des études bas et fusion des annexes :

- o Impact économique pour une entreprise ayant soumis un dossier entre 1 et 10 t/an :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 348 000 €

Coût administratif (10 % du coût technique pour un dossier où plus de 20 entreprises) = 34 800 €

Part du coût additionnel pour une entité légale : 382 000/ 20 = 19 000 euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 20 entreprises ayant déjà enregistré l'huile essentielle de coriandre à moins de 10 t/an conduirait à un coût de 19 000 euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire bas et fusion des annexes.

- Scénario budgétaire des études bas sans fusion des annexes :

- o Impact économique pour une entreprise ayant soumis un dossier entre 1 et 10 t/an :

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 183 000 €

Coût administratif (10 % du coût technique pour un dossier où plus de 20 entreprises) = 18 300 €

Part du coût additionnel pour une entité légale : 201 000/ 20 = 10 000 euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 20 entreprises ayant déjà enregistré l'huile essentielle de coriandre à moins de 10 t/an conduirait à un coût de 10 000 euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire bas et sans fusion des annexes

Tableau 64 : synthèse

Scénario	Fusion annexe 7 et 8		Maintien des annexes 7 et 8 séparées
	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1
Coût Technique	348 000	798 000 €	183 000 €
Coût administratifs	34 800 €	80 000 €	18 300 €
Coût total dossier (technique + administratif)	382 000 €	878 000 €	201 000 €
Coût par entité legale (Total / Nombre d'entité legales)	19 000 €	44 000 €	10 000 €



### 11.2.2.3 Pin sylvestre

Le détail des nouvelles exigences prévues et des coûts, appliquées à l'enregistrement de l'huile essentielle de Pin sylvestre est listée dans le tableau ci-dessous.

Comme indiquée dans le rapport de phase 1 : la majeure partie des composants sont des terpènes, dont notamment l'alpha-pinene qui peut représenter jusqu'à 50 % de la composition. Pour réaliser l'évaluation de l'impact économique, un deuxième constituant ; le delta -3-carene a été choisi comme constituant permettant de conduire l'évaluation des risques pour l'environnement du CSA et de rédiger le CSR en résultant.

L'impact en termes de coûts administratifs serait plus limité, puisqu'il faudrait répartir les coûts pour les nouvelles études à 5 entreprises, pour lesquelles le coût du dossier serait plus élevé qu'auparavant en fonction de la mise à jour anticipée de REACH et CLP.

- **Scénario budgétaire des études haut et fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an :**

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 1 000 000 €

Coût administratif (7 % du coût technique pour un dossier où plus de 5 entreprises) = 70 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale : 1 070 000 / 5 = 214 000 euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 5 entreprises ayant déjà enregistré **l'huile essentielle de pin sylvestre à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **214 000** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **haut et fusion des annexes**.

- **Scénario budgétaire des études bas et fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an :**

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 553 000 €

Coût administratif (7 % du coût technique pour un dossier où plus de 5 entreprises) = 38 700 €

Part du coût additionnel pour une entité légale : 591 000 / 5 = 118 000 euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 5 entreprises ayant déjà enregistré **l'huile essentielle de pin sylvestre à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **118 000** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et fusion des annexes**.

- **Scénario budgétaire des études bas sans fusion des annexes :**

- Impact économique pour une entreprise ayant soumis un **dossier entre 1 et 10 t/an :**

Total coût additionnels techniques (études et dossier) = 183 000 €

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	125



Coût administratif (7 % du coût technique pour un dossier où plus de 5 entreprises) = 13 000 €

Part du coût additionnel pour une entité légale : 195 000/ 5 = 39 000 euros

Au final, l'analyse du coût direct pour l'une des 5 entreprises ayant déjà enregistré **l'huile essentielle de pin sylvestre à moins de 10 t/an** conduirait à un coût de **39 000** euros additionnels en cas de mise à jour de REACH dans le cas d'un scénario budgétaire **bas et sans fusion des annexes**

Tableau 65 : synthèse

Scénario	Fusion annexe 7 et 8		Maintien des annexes 7 et 8 séparées
	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1
Coût Technique	553 000 €	1 000 000 €	183 000 €
Coût administratifs	38 700 €	70 000 €	13 000 €
Coût total dossier (technique + administratif)	591 000 €	1 070 000 €	195 000 €
Coût par entité légale (Total / Nombre d'entités légales)	<b>118 000 €</b>	<b>214 000 €</b>	<b>39 000 €</b>

#### 11.2.2.4 Vétiver

L'huile essentielle de Vétiver est une Huile Essentielle produite sur le territoire ultra-marin français (secteur Réunion, en 2018<sup>25</sup>).

La bande de tonnage maximale couverte par la soumission conjointe est inférieure à 10 t/an, mais aucun dossier n'a fait l'objet d'un dossier d'enregistrement par une distillerie française.

Cette huile essentielle complexe a été sélectionnée car difficile à caractériser sur le plan de la composition et donc représentative de problématiques pouvant être rencontrées pour les futures potentielles évolutions des Règlements REACH.

27 entités légales, dont 4 filiales d'entreprises, ont enregistré donc partage des coûts entre 23 entreprises, dont environ la moitié (11) sont des « producteurs industriels » français.

Si on fait l'exercice de calculer le coût pour une entreprise en cas de fusion des annexes et adoption de la stratégie 1 en matière de PE :

415 000 euros ont été payés par une entreprise pour une NCS2 du type de l'huile essentielle de vétiver pour augmenter de bande de tonnage, ce qui s'apparente au surcoût en cas de fusion des annexes : ce surcoût n'est pas très différent (légèrement supérieur) de celui présenté pour les NCS 1, mais l'acceptabilité de l'ECHA du contenu pour ce type de dossier est d'expérience plus difficile, à commencer par l'identité de la substance et les données de caractérisation. L'absence de données « robustes » (qui nécessite de payer une compensation aux détenteurs de toutes les études utilisées pour tous les constituants individuels) lorsque l'approche constituants est développée (exemple de la biodégradation et la partie CSR environnementale associée) peut également parfois être reprochée par l'ECHA et donc conduire à un programme d'essai additionnel.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	126





On ajoute alors à ces 415 000 euros le montant estimé lié aux calculs pour la proposition 1 pour les PE :

- <b>Total des études (PE selon Proposition 1) :</b>	<b>157 900 €</b>
- <b>Monitoring des études :</b>	16 000 €
- <b>Dossier IUCLID (résumés + adaptations) :</b>	9 000 €
- <b>Adaptation du CSR avec MAF :</b>	0 €
- <b>TOTAL lié aux études PE:</b>	183 000 €
- <b>Total (technique : études et dossiers)</b>	<b>598 000 €</b>

Le coût additionnel estimé pour une entreprise pour l'HE Vétiver serait de **26 000 euros** (600 000 euros/23 entreprises).

### 11.2.2.5 Géranium Rosat / Bourbon

L'huile essentielle de géranium est une huile Essentielle produite sur le territoire ultra-marin français (secteur Réunion, en 2018<sup>25</sup>).

Moins d'une dizaine des entités légales sur les 25 ayant enregistré sont des « producteurs industriels » français.

Aucune donnée concernant le dossier soumis n'est disponible et donc aucun coût ne peut être discuté. Toutefois, cette huile essentielle et/ou ses constituants ont été discutés dans les travaux de Phase 2 sur l'évaluation PE et rentre dans le périmètre étudié pour les coûts indirects ou enjeux économiques induits par les modifications potentielles de REACH et du CLP.

### 11.2.2.6 Thym

L'huile essentielle de Thym est une huile Essentielle largement produite sur le territoire français (1,5 t, cf. cahier des charges FranceAgriMer de l'étude).

Toutefois, il n'existe qu'une soumission conjointe pour une huile essentielle de Thym (6 membres), celle qui est riche en carvacrol (ce qui n'est pas le cas de celle produite sur le territoire de France métropolitaine) et donc aucune distillerie française n'a soumis de dossier d'enregistrement.

Cette huile essentielle complexe a été sélectionnée car présentant dans sa composition un élément classé CMR et donc représentative de problématiques pouvant être rencontrées pour les futures potentielles évolutions des Règlements CLP et REACH.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	127



## 11.3 Illustration des coûts directs potentiellement induits pour les acteurs de la filière

En fonction de l'analyse des coûts directs pour une entreprise et un dossier, il apparaît que les éléments qui impactent le plus les coûts sont par ordre décroissant :

1. Le nombre d'entreprises appartenant à la soumission conjointe :
  - a. Si non fusion, le nombre d'entreprise par bande de tonnage,
2. L'exigence ou non de réaliser des essais pour évaluer le caractère de potentiel endocrinien :
  - a. Si exigence, le niveau d'exigence qui sera appliqué,
3. La fusion ou non des Annexes VII et VIII :
  - a. En cas de fusion, la bande de tonnage couverte jusqu'ici dans la soumission conjointe,
4. Le prix des essais appliqués par les laboratoires CRO,
5. Le niveau de complexité de la substance et le coût de compilation des données.

Pour déterminer le coût pour une entreprise, il faut également déterminer le nombre de dossiers qu'il est susceptible d'avoir soumis et le(s) cas de figure (en termes de soumission conjointe) que cette entreprise est susceptible de rencontrer pour chacun de ces dossiers.

### 11.3.1 Illustration de coûts directs pour les producteurs agricoles

Information concernant les montants de Chiffres d'affaires 2018 des distilleries françaises :

- 25 % des distilleries ont un chiffre d'affaires inférieur à 48 000 €
- 50 % des distilleries ont un chiffre d'affaires annuel inférieur à 110 000 €
- Les 25 % restants ont un chiffre d'affaires annuel supérieur à 110 000 €

a) Distillerie ayant enregistré le lavandin à plus de 10 t/an et la lavande à moins de 10 t/an

Tableau 66 : Coût direct illustré pour une distillerie (distillerie Témoin A) :

		Fusion annexe 7 et 8		Annexes 7 et 8 séparées	
Type de dossier		Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation
Lavande 1 à 10 T/an		2 200 €	5 700 €	1 420 €	1 050 €
Lavandin 10 - 100 T/an		- 400 €	3 600 €	1 650 €	9 700 €
<b>Total</b>		<b>1 800 €</b>	<b>9 240 €</b>	<b>3 085 €</b>	<b>10 660 €</b>
CA = 48 0000	% minimal du CA	4%	19%	6%	22%
CA = 110 0000		2%	8%	3%	10%

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	128



Ainsi, pour une distillerie ayant un chiffre d'affaires inférieur à 48 000 €, le coût représenterait, à **minima**, environ de 4 à 22 % de son chiffre d'affaires, en fonction du scénario appliqué.

Ainsi, pour une distillerie ayant un chiffre d'affaires inférieur à 110 000 €, le coût représenterait, à **minima**, environ de 2 à 10 % de son chiffre d'affaires, en fonction du scénario appliqué.

b) Distillerie ayant enregistré le lavandin à plus de 10 t/an et la sauge sclarée à moins de 10 t/an

Tableau 67 : Coût direct illustré pour une distillerie (distillerie Témoin B) :

Type de dossier		Fusion annexe 7 et 8		Annexes 7 et 8 séparées	
		Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation
Sauge sclarée 1 à 10 T/an		20 000 €	37 000 €	6 700 €	6 700 €
Lavandin 10 - 100 T/an		400 €	3 600 €	1 650 €	9 700 €
<b>Total</b>		<b>19 600 €</b>	<b>40 600 €</b>	<b>8 350 €</b>	<b>16 400 €</b>
CA = 48 0000	% minimal du CA	42%	85%	17%	34%
CA = 110 0000		18%	37%	8%	15%

Ainsi, pour une distillerie ayant un chiffre d'affaires inférieur à 48 000 €, le coût représenterait, à **minima**, environ de 17 à 85 % de son chiffre d'affaires.

Ainsi, pour une distillerie ayant un chiffre d'affaires inférieur à 110 000 €, le coût représenterait, à **minima**, environ de 8 à 37 % de son chiffre d'affaires.

c) Distillerie ayant enregistré le lavandin entre 1 à 10 t/an

Tableau 68 : Coût direct illustré pour une distillerie (distillerie Témoin C)

Type de dossier		Fusion annexe 7 et 8		Annexes 7 et 8 séparées	
		Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation
Lavandin 1 - 10 T/an		3 800 €	7 800 €	1 600 €	1 200 €
CA = 48 0000	% minimal du CA	8%	16%	3%	3%
CA = 110 0000		3%	7%	1%	1%



Ainsi, pour une distillerie ayant un chiffre d'affaires inférieur à 48 000 €, le coût représenterait, à **minima**, environ de 3 à 16 % de son chiffre d'affaires.

Ainsi, pour une distillerie ayant un chiffre d'affaires inférieur à 110 000 €, le coût représenterait, à **minima**, environ de 1 à 7 % de son chiffre d'affaires.

d) Distillerie témoin D ayant enregistré le Pin Sylvestre à moins de 10 t/an

Tableau 69 : Coût direct illustré pour une distillerie (distillerie Témoin D)

Type de dossier	Fusion annexe 7 et 8		Annexes 7 et 8 séparées	
	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation	Bas : Stratégies minimal : PE proposition 1	Haut : Stratégies pire cas PE proposition 2 + bioaccumulation
Pin sylvestre 1 - 10 T/an	118 000 €	214 000 €	39 000 €	39 000 €
CA = 48 0000	% du CA	246%	81%	81%
CA = 110 0000		107%	35%	35%

Ainsi, pour une distillerie ayant un chiffre d'affaires inférieur à 48 000 €, le coût représenterait, à **minima**, environ de 81 à 446 % de son chiffre d'affaires.

Ainsi, pour une distillerie ayant un chiffre d'affaires inférieur à 110 000 €, le coût représenterait, à **minima**, environ de 35 à 195 % de son chiffre d'affaires.

### 11.3.2 Illustration de coûts directs pour les producteurs industriels

Les entreprises « producteurs industriels » sont parfois importateurs, et enregistrent parfois plusieurs extraits pour une même plante (huiles essentielles, extraits hydroalcooliques, poudres...). Il est très délicat de dériver un coût pour une entreprise donnée de ce type, en premier lieu en raison de la difficulté à dériver le nombre de substances concernées par un dossier d'enregistrement REACH et les cas de figure de la soumission conjointe associés à chaque dossier. Un cas théorique plausible est néanmoins proposé.

Pour l'ensemble des producteurs de la filière Européenne des Substances Naturelles Complexes, bien que les chiffres ne soient pas connus car certaines entreprises ne communiquent pas tous leurs dossiers pour les centraliser à l'EFEO, on peut considérer, à l'heure actuelle, un nombre approximatif de 200 soumissions conjointes d'enregistrement (115 environ au sein des consortia EFEO en 2018) dont 10 % de soumission conjointe à plus de 10 ou 100 t/an et 25 % relatifs à des dossiers de NCS2.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	130



Cas théorique plausible (ou “entreprise témoin E”) pour un producteur industriel spécialisé dans les extraits naturels type huiles essentielles et autres extraits (isolation puis commercialisation de constituants ou fractions et synthèse très peu fréquente) de taille conséquente par rapport à la filière : entre 100 et 150 salariés et Chiffre d’affaires 2022 : 50 ME<sup>Y</sup> (mais fluctuant en fonction des cours du marché pour tel ou tel extrait)

- 250 matières (et bien plus de références : bio, non-bio, qualités et grades...) dont 90 % de matières naturelles (220) : 5 ME à considérer hors du scope des substances enregistrées dans REACH ;
- 20 % chiffres d’affaires arôme : 10 ME à considérer hors du scope des substances enregistrées dans REACH ;
- 5 % pharma, biocides : 2 ME à considérer hors du scope des substances enregistrées dans REACH ;
- 20 % chiffres d’affaires liées aux utilisations couverte par REACH mais matières exemptées d’enregistrement (majoritairement car en dessous de la tonne) : 10 ME à considérer hors du scope des substances enregistrées dans REACH ;

Il resterait donc 22 ME de CA directement aux substances naturelles enregistrées REACH.

Cette entreprise, producteur important français de la filière, a :

- 70 dossiers soumis,
- la moitié sont des NCS 2 (soumis pour la plupart individuellement ou avec une seule autre entreprise),
- 1 dossier sur 10 (soit 7) a été soumis au-dessus des 10 t/an.

Le coût pour l’entreprise E pourrait alors se décomposer de la manière suivante : \*

Tableau 70 : Coût direct illustré pour une entreprise (entreprise Témoin E) :

Type de dossier	Nombre de dossier	Coût du dossier	Nombre d’entreprise enregistrée sur le dossier	Coût du dossier pour entreprise Témoin C	Total
NCS 2 à 1 t/an	15	598 000,00 €	1	598 000,00 €	8 970 000 €
NCS 2 à 1 t/an	10	598 000,00 €	2	299 000,00 €	2 990 000 €
NCS 2 à 1 t/an	5	598 000,00 €	30	19 933,33 €	99 670 €
NCS 2 déjà enregistré à 10 T/an	4	183 000,00 €	5	36 600,00 €	146 400 €
NCS 1 déjà enregistré à 10 T/an	3	183 000,00 €	50	3 660,00 €	10 980 €
NCS 1 à 1 t/an	15	553 000,00 €	30	18 433,33 €	276 500 €
NCS 1 à 1 t/an	15	553 000,00 €	5	110 600,00 €	1 659 000 €
NCS 1 à 1 t/an	3	553 000,00 €	2	276 500,00 €	829 500 €
				<b>Total</b>	<b>14 982 050€</b>

<sup>Y</sup> ME pour Millions d’euros



Pour cette projection pour d'une entreprise « producteur industriel », nous avons considéré le scénario qui nous semble le plus plausible en fonction de notre perception de l'état des discussions actuelles à l'échelle de l'Europe :

- **Fusion des annexes VII et VIII, et**
- **« Proposition 1 » d'études pour évaluer le caractère PE** (c'est-à-dire études *in vitro* à l'annexe VII mais pas d'études *in vivo* à l'annexe VIII).

Cette projection, même si elle se veut la plus réaliste possible contient un nombre très élevé d'incertitudes, dont les principales ont un impact considérable sur l'estimation des coûts directs pour une entreprise « producteur industriel ». Les principales incertitudes sont liées aux hypothèses de départ retenues pour cette estimation :

- Le « scénario réglementaire » retenu comme le plus plausible,
- L'entreprise : le montant du Chiffre d'Affaires (CA) spécifiquement lié aux matières naturelles et le nombre de dossier d'enregistrement soumis par cette même entreprise pour les matières naturelles : à noter que le Chiffre d'affaires est annuel, alors qu'il est anticipé que les essais nécessaires et la compilation des dossiers à mettre à jour en raison de la révision de REACH seraient vraisemblablement étalés sur quelques années.

## 11.4 Coûts directs de mise à jour des dossiers d'enregistrement REACH liés à la révision du CLP :

Il est prévu que la révision du règlement REACH sera liée à celle du règlement CLP. En effet, la révision du CLP, si elle inclue la prise en compte du concept des MOCS, devrait introduire des adaptations d'exigences d'essais dans le cadre de REACH<sup>29,30,31</sup>.

Toutefois, les modalités de ces adaptations, et notamment les classes de danger concernées, ne sont pas encore fixées à date de cette étude et au mieux de nos connaissances. De plus les propositions de classification de danger des substances sont discutées et revues de manière régulière et ces propositions ne sont donc pas figées.

Ainsi, les éléments développés dans cette section ne peuvent donc être considérés que comme des scénarios et les conséquences envisageables dérivées pour la filière comme des hypothèses à date.

### 11.4.1 MOCS et exigences de données pour la classification CMR

#### 11.4.1.1 Principe

Les données suivantes ont été extraites du document de synthèse des discussions du CARACAL à ce sujet :

Les MOCS, bien qu'étant des substances, sont similaires à des mélanges, puisqu'ils contiennent plus d'un composant/constituant. En partant de ce postulat, on peut argumenter qu'une approche similaire pour la classification des mélanges et des substances devrait s'appliquer.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	132



Pour les MOCS qui contiennent des constituants classés CMR (classification harmonisée ou auto-classification) au-dessus des limites en accord avec l'article 11 du CLP, ces informations sur les constituants classés prédominent sur les données d'essais obtenues sur la MOCS elle-même testée, à l'exception des données d'essais sur une MOCS qui indiquent des propriétés CMR qui n'ont pas été identifiées sur les constituants.

Ainsi, en termes d'essais pour REACH, cela pourrait<sup>vi</sup> entraîner :

- Une exemption d'essais pour les MOCS qui contiennent des constituants CMR catégorie 1 (en concentration au-dessus de celle entraînant un classement de la MOCS CMR catégorie 1 selon la règle du CLP de la classification des mélanges) pour les essais liés à ces propriétés respectives.
- Une obligation de tests, si manquants par rapport aux exigences des annexes, relatifs aux propriétés de mutagénicité et de reprotoxicité pour les MOCS ne contenant pas de constituants classés CMR ou contenant des constituants classés CMR de catégorie 2 ou contenant des constituants classés CMR de catégorie 1 en dessous des limites de classification des mélanges (i.e. 0.1 %, 0.3 %).

#### 11.4.1.2 Conséquences attendues pour les dossiers des « producteurs<sup>vii</sup> » de la filière en fonction des discussions actuelles

En fonction de l'analyse non exhaustive des constituants critiques CMR (selon l'«IFRA labelling Manual<sup>35</sup>») qui nous a été fournie par l'EFEO dans le cadre de cette étude, un seul constituant est classé en catégorie 1 pour l'une des propriétés dangereuses C, M ou R. Il s'agit du safrol (classé cancérigène catégorie 1), que l'on retrouve, en concentration plus ou moins élevée dans 5 Huiles Essentielles entraînant leur classification selon l'approche de classification des mélanges du CLP ; ces 5 Huiles Essentielles ne sont pas couvertes dans cette étude. Toutefois, même si c'était le cas, le changement d'approche de classification du CLP vers l'approche des mélanges pour les MOCS n'aurait pas, **à date**, d'impact en termes d'essais, car REACH ne prévoit pas (actuellement, ni en fonction des discussions pour la révision) d'exigence d'essais de cancérogénicité pour les enregistrements mis à part pour les dossiers à plus de 1 000 t/an dans des cas de figure extrêmement limités qu'il est exceptionnel de rencontrer.

**Toutefois, les propositions de classification CMR des constituants présents dans les HE sont susceptibles d'évoluer.** Dans le cas où un constituant, présent dans 1 des 10 HE de l'étude en concentration supérieure à 0,3 % deviendrait classé Reprotoxique 1, alors les exigences d'essais pour évaluer cette propriété disparaîtraient ; ce qui pourrait alors signifier que pour une HE dont la bande de tonnage maximale couvre 1 à 10 t/an, et dans un scénario de fusion des annexes VII et VIII, l'étude OCDE 422 (étude combinée de toxicité répétée et pour la reproduction) pourrait être remplacée par une étude OCDE 408 (étude de toxicité répétée de 90 jours) avec un coût diminué pour la soumission conjointe de l'ordre de 75 000 euros.

<sup>vi</sup> Au mieux de nos connaissances, les modalités des adaptations de REACH et du CLP, **et notamment les classes de danger concernées**, ne sont pas encore fixées.

<sup>vii</sup> « Producteurs » signifie ici l'ensemble des entreprises françaises de la filière ayant soumis les dossiers d'enregistrement : distillateurs (parfois aussi agriculteurs), fabricants et/ou importateurs industriels.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	133



## 11.4.2 MOCS et exigences de données pour la classification environnementale

### 11.4.2.1 Principe

Pour ce qui est de l'impact des MOCS sur les coûts pour évaluer la biodégradabilité, la mobilité (les exigences d'essais pour évaluer la mobilité n'étant pas encore connues) et la bioaccumulation (la possibilité d'exigence d'essai de bioaccumulation sont couvertes uniquement partiellement dans les scénarios développés P2), l'impact réel du concept des MOCS est difficile à évaluer.

Les données suivantes ont été extraites du document de synthèse des discussions du CARACAL à ce sujet<sup>vi</sup> :

Tout comme pour les propriétés CMR, les informations sur les constituants pour les propriétés de bioaccumulation et de biodégradation utilisées pour assigner la classification « dangereuse pour l'environnement aquatique » prédominent sur les données d'essais obtenues sur la MOCS elle-même testée, à l'exception des données d'essais sur une MOCS qui indiquent des propriétés CMR qui n'ont pas été identifiés sur les constituants.

Ainsi, en termes d'essais pour REACH, cela pourrait entraîner :

- Pour la dégradation et la bioaccumulation, données basées sur les constituants pertinents ;
- Pour la toxicité, données basées préférentiellement sur les MOCS elles-mêmes, tout en prenant en compte les données pertinentes sur les constituants, selon une approche « weight-of-evidence ».

### 11.4.2.2 Conséquences attendues pour les dossiers des « producteurs » de la filière

La plupart<sup>viii</sup> des HE de cette étude sont considérées actuellement comme biodégradables facilement par les co-registrants, en fonction des informations qu'ils ont soumises dans leur dossier, à savoir les données sur les HE elles-mêmes et/ou constituants représentant la majeure partie de la composition. Si la stratégie (invalidation du résultat obtenu sur l'HE et absence de données pour plusieurs constituants minoritaires mais potentiellement jugés comme pertinents pour analyse de cette propriété de danger par l'ECHA) et/ou la robustesse des données fournies étaient jugées insatisfaisantes, et dans le cas où des études devaient être compensées à un possesseur privé pour pouvoir utiliser les résultats obtenus, alors cela pourrait avoir un coût très important : si l'on considère par défaut une trentaine de constituants (et pour lesquels une donnée serait existante) à prendre en compte pour les HE de l'étude et une estimation de 5 000 euros par constituant, on pourrait arriver à un coût additionnel de 150 000 euros pour la soumission conjointe.

Si on ne prend pas en compte les dossiers potentiellement à mettre à jour en raison de l'inadéquation des données déjà soumises (puisque en dehors du champ d'application de cette étude), à date de l'étude, mais des conséquences plus significatives ne sont pas à écarter dans le futur, et en prenant en compte leurs difficultés à être quantifiées de manière concrète, **les conséquences envisagées de la mise à jour du CLP, en fonction des modalités prises en compte pour cette étude à date** ne devraient

<sup>viii</sup> Le contenu du dossier d'enregistrement de l'HE de géranium n'est pas disponible, et le détail exhaustif du contenu de certains autres dossiers nous est inconnu comme par exemple la menthe poivrée ou l'Ylang-Ylang

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	134





**pas avoir un impact financier direct élevé en comparaison des autres éléments** pris en compte pour cette étude.

En effet dans le cas des NCS, pour dériver la classification « dangereuse pour l'environnement aquatique », les valeurs de toxicité aquatique sont dérivées sur la NCS elle-même et l'approche pire-cas est suivie en classant les NCS pour les effets potentiels à long terme :

- Si la substance n'est pas biodégradable facilement ;
- Si la substance est biodégradable facilement, dans ce cas on prend en compte la présence d'au moins un constituant, qu'elle que soit sa concentration avec un  $\log Kow > 3$  et une bioaccumulation potentielle associée.

## 12. Coût indirect

Les coûts directs sont liés aux coûts de mise en œuvre des adaptations des dossiers d'enregistrement, qui concernent les « producteurs » de la filière, mais non les « utilisateurs avals » ni les « utilisateurs finaux », à savoir les fabricants de produits finis et distributeurs et les consommateurs et entreprises dont l'activité dépend indirectement de celles de la filière, respectivement.

Le coût indirect (ou plus généralement les enjeux économiques) lié à la mise en place des modifications de REACH et du CLP est lui, susceptible de concerner tous les acteurs de la filière :

- Les producteurs : en fonction du risque de coût indirect de perte de part de marché pour les huiles essentielles considérées si les nouveaux critères d'évaluation des dossiers impliquaient qu'elles doivent être considérées comme des substances perturbatrices endocriniennes (PE), persistantes, mobiles, toxiques ou très persistantes, très mobiles (PMT ou vPvM) persistantes, bioaccumulables toxiques ou très persistantes, très bioaccumulables (PBT ou vPvB) ou cancérigènes, mutagènes, ou reprotoxiques (CMR) et que des mesures de restriction d'usage associées étaient appliquées. Les utilisateurs avals : ne pouvant plus commercialiser les produits finis contenant des substances naturelles complexes soit en cas de restriction d'usages ou réglementations sectorielles interdisant certaines classes de danger (mesure réglementaire), soit par une volonté de branche de ne pas utiliser de substances classées dans des produits formulés (mesure non réglementaire).
- Les utilisateurs finaux : ne pouvant plus bénéficier des retombées commerciales liées à la production des matières premières sur leur territoire et à la commercialisation des matières premières et des produits finis en contenant.

### 12.1 Le contexte de la révision du CLP pour les NCS :

#### 12.1.1 MOCS et évaluation des données pour la classification CMR

Comme vu précédemment, les discussions actuelles ne laissent pas apparaître une influence directe prédominante en cas d'inclusion du principe des MOCS en comparaison des autres coûts des dossiers d'enregistrement.

Par contre, en fonction de ses modalités d'application, cette inclusion pourrait avoir un lien direct avec la classification des substances : en effet, en cas de résultats différents entre les tests sur la substance et les données sur les constituants dangereux, les MOCS imposeraient l'utilisation des résultats les plus défavorables :

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	135



- Constituant(s)<sup>ix</sup> classé C et/ou M et/ou R catégorie 1 : car résultat sur le constituant prédominant/Classement de la MOCS catégorie 1 sur la base du constituant
- Constituant(s)<sup>ix</sup> classé C et/ou M et/ou R catégorie 2 : car possibilité que la MOCS entraîne des effets C et/ou M et/ou R catégorie 1/Classement de la MOCS en catégorie 1 (en cas de résultat sur la MOCS le justifiant), Classement de la MOCS en catégorie 2 (classement sur la base du constituant en cas de résultat sur la MOCS ne permettant pas de justifier de classement catégorie 1)
- Constituant(s)<sup>ix</sup> non classé C et/ou M et/ou R : car possibilité que la MOCS entraîne des effets C et/ou M et/ou R catégorie 1 ou 2/Classement de la MOCS en catégorie 1 ou 2 (en cas de résultat sur la MOCS le justifiant), Non Classement de la MOCS en catégorie (non-classement en cas de résultat sur la MOCS ne permettant pas de justifier de classement catégorie 1 ou 2)

Pour ce qui est des substances Naturelles complexes, nous pouvons mettre en perspective les données sur les constituants et les résultats sur NCS elles-mêmes :

Selon les données fournies par l'EFEO (**revue effectuée à date à partir de la base de données de l'IFRA « IFRA Labelling Manual », elle-même, temporelle et non complètement exhaustive**) pour l'ensemble des matières naturelles (NCS), 13 constituants de NCS sont des constituants CMR (dont 1 seul catégorie 1 le safrol ; tous les autres sont C et/ou M et/ou R en catégorie 2) dont 9 conduiraient à une classification de NCS.

193 NCS (sur 356) contiennent des constituants CMR dont 153 du para-cymène ; au total, 76 sur les 356 NCS sont répertoriées à date par l'EFEO comme classées selon les critères CMR.

Le tableau 19 présente le détail du nombre de NCS classés par constituant en combinaison et/ou seul

Tableau 71 : Données sur les constituants critiques (fournies par l'EFEO)

		Type de classification	Pertinence pour la classification	Nombre total de NCS avec ce constituant	class. par combinaison de constituant	Class. seule
1	p-Cymene	R2		153	21	11
2	p-Mentha-1,4-diene	R2		121	34	24
3	Methyl salicylate	R2		12	3	3
4	p-Methylanisole	R2		8	6	6
5	cis-Rose oxide	R2	Non pertinent	7	0	0
6	trans-Rose oxide	R2	Non pertinent	5	0	0
7	Toluene	R2	Non pertinent	1	0	0

<sup>ix</sup> Présent(s) dans la NCS en concentration entraînant le classement associé pour la NCS en appliquant la règle de classification des mélanges du CLP



8	Eugenyl methyl ether	C2M2		33	10	8
9	Estragole	C2M2		17	10	9
10	4-Allylphenol	C2M2		9	2	0
11	Safrole	C1M2		5	5	5
12	Phenol (pertinent pour les HE ?)	M		1	1	1
13	Furfural	C	Non pertinent	2	0	0

Sur les 356 NCS, seulement 13 ont des résultats pour la reprotoxicité obtenus sur la NCS elle-même, aucun d'entre eux n'a montré d'effets pouvant induire un classement R catégorie 1 ou 2.

Sur ces 13 NCS testées, au moins 5 (détails exacts de concentration non divulgués par le Lead) contenaient des constituants classés reprotoxiques catégorie 2 :

- Au-dessus de la limite de classification de 3 % :
  - o Ylang-Ylang : de 6 à 10 % de p-Methylanisole,
  - o Olibanum oil : de 5 à 7 % de p-Cymene,
  - o Tea tree : >10 % de p-Mentha-1,4-diene (gamma-terpinène).
- En-dessous de la limite de classification de 3 % :
  - o Elemi oil : de 1 à 2 % de p-Cymene
  - o Crude eucalyptus oil : présence de Gamma-terpinene et p-cymene

Pour ce qui est des 10 HE de cette étude, nous n'avons pu mettre en perspective qu'une seule étude avec un résultat sur la HE elle-même par rapport à la présence d'un composé classé qui entraînerait un classement pour un des points potentiellement impactés par les MOCS :

Les résultats obtenus dans une étude OCDE 422 avec HE d'Ylang-Ylang, qui contient de 6 à 10 % de p-Methylanisole (constituant classé Reprotoxique catégorie 2<sup>35</sup>), n'a pas montré d'effets pouvant induire un classement R catégorie 1 ou 2. L'HE d'Ylang-Ylang devrait être classée en catégorie 2 selon l'approche MOCS ; elle n'est pas classée actuellement selon l'approche « résultats » sur la substance elle-même.

Sur les 9 autres HE de l'étude, une seule possède des constituants classés CMR au-dessus des limites de classification des mélanges, il s'agit de l'HE d'Origanum riche en carvacrol : par application de la règle des MOCS elle, devrait être classée R 2 car elle contient du para-cymene et gamma-terpinene, classés R 2 au-dessus de 5 % de sa composition. En cas de fusion des annexes VII et VIII et d'application des MOCS, elle devrait faire l'objet d'une étude OCDE 422, et pourrait être éventuellement classée R1 en cas de résultat obtenu y conduisant. Si jamais il n'y avait pas d'effet observé tout comme pour l'Ylang-Ylang, cette HE ne pourrait pas être déclassée, mais devrait demeurer classer R2 (tout comme en cas de résultat obtenus en accord avec cette classification).

Le para-cymene est un composé extrêmement répandu parmi les NCS (153 HE sur 365). Ce constituant fait l'objet d'une demande de classification harmonisée en en R 1B (registre d'intention CLH par la

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	137



Suède 15 août 2022<sup>x</sup>). Si cette classification et le concept de MOCS était adoptés en parallèle, cela signifierait que toutes les NCS contenant du para-cymène au-dessus de 0,3 %, dont l'HE d'Origanum riche en carvacrol et l'HE de lavandin.

## 12.1.2 MOCS et évaluation des données pour la classification PBT/vPvB et PMT

Discussions au meeting MOCS pour que les MOCS soient nouvellement classées (pas de classement dans le CLP pour les mélanges) pour la classification PBT/vPvB selon :

- Approches d'évaluation : substance entière, fraction, constituants connus,
- Évaluation à conduire sur les constituants pertinents, impuretés et additifs, quand présents à > 0,1 % (w/w) :
  - o Pour les critères P (Persistance) et B (Bioaccumulation),
  - o Pour les critères T (Toxicité) : néanmoins les informations de (éco) toxicité sur la MOCS elle-même peuvent être considérées.

Pour les propriétés de bioaccumulation et de persistance, pour les 10 HE parmi lesquelles nous avons connaissance du contenu du dossier, une approche par précaution a été considérée pour la classification environnementale aquatique, en appliquant par défaut le risque à long terme (en considérant soit la substance non-biodégradable, et si biodégradable avec des constituants de log Kow >3).

Pour les autres classifications de danger, incluant les propriétés de bioaccumulation (B) et de persistance (B) qui devraient être nouvellement introduites par modification du CLP, la seule évaluation de classification actuellement effectuée dans les dossiers d'enregistrement REACH est l'évaluation PBT. En fonction de la nature plus (NCS 2 de type HE de Vétiver ou autres types d'extraits qu'HE comme concrètes, absolues) ou moins complexe NCS (NCS1 de type majorité des HE de cette étude), la stratégie de compilation des données sur les constituants diffère, en raison de ne pas pouvoir dériver de valeurs P ni B sur constituants/fractions/groupe clés des NCS2 par rapport à la composition extrêmement partielle ou avec des constituants de propriétés peu voire pas connues :

- NCS 1 : Évaluation PBT complète sur la substance en tant que telle et sur ces constituants/fractions/groupe clés, ou
- NCS 2 : Évaluation complète PBT sur la substance en tant que telle.

En date, nous n'avons pas les éléments à disposition permettant d'évaluer l'impact des modifications de REACH et du CLP pour les classes de danger P et B, mais il est anticipable qu'en l'absence de flexibilité qui serait introduite par l'approche MOCS pour l'évaluation de ces propriétés, la proportion de NCS, y compris potentiellement parmi les 10 HE de l'étude, à être classée vPvB ou vPvM (les NCS ne remplissant généralement pas le critère T) pourrait être non négligeable.

<sup>x</sup> <https://www.echa.europa.eu/web/guest/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e1878e49bc>

**Il est rappelé que cette analyse a été effectuée à date et au mieux de nos connaissances, mais que les propositions de classement sont régulièrement revues et évolutives, en fonction des évaluations effectuées et des nouvelles données générées au cours du temps.**

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	138



### 12.1.3 Classification PE

Pour la propriété de danger PE, les mêmes considérations devraient s'appliquer en cas d'adoption du MOCS. Actuellement, comme les critères de classification PE ne sont pas encore adoptés, l'analyse des conséquences envisageables n'est pas possible pour les 10 HE de l'étude, ni pour les autres.

### 12.1.4 Impact potentiellement envisageable des MOCS pour la Classification des Huiles Essentielles

Pour les NCS dont la dangerosité n'a pas démontré d'effets de potentialisation quand elles ont été testées en tant que telles pour la reprotoxicité (et pour d'autres propriétés non concernées par l'approche MOCS, type écotoxicité aquatique) cela conduirait potentiellement à une automatisation des classifications CMR et/ou vPvB (voire PE et/ou vPvM par la suite) sur la base de la présence de constituants, même en très faible concentration, avec un jeu de données suffisant et à l'inverse une non-classification des NCS en fonction de l'absence dans leur composition connue de constituants ayant un jeu de données suffisant pour entraîner leur classification.

**Ceci signifierait que la spécificité des NCS (faibles volumes généralement et composition complexe avec effets de synergie ou d'inhibition) ne soit pas prise en compte.**

## 12.2 Coût indirect et conséquences éventuelles de la modification de la classification dangereuse des NCS :

Les points d'attention particulière sont les suivants :

- Perte de parts de marchés pour un domaine particulier,
- Uniformisation des matières premières naturelles.

L'impact en termes de coût indirect est difficile à appréhender de manière globale pour l'ensemble de la filière française.

Les huiles essentielles trouvent des débouchés dans des secteurs très variés : comme arômes pour l'industrie agro-alimentaire (34.6 %), comme parfums et actifs pour les cosmétiques et l'aromathérapie (29.3 %), comme parfums pour les détergents et lessives (16.6 %), comme substances actives pharmaceutiques (16.1 %), mais aussi plus minoritairement comme biocides ou produits phytosanitaires.

Parmi toutes ces applications, REACH n'impose l'enregistrement que pour environ 45 % d'entre elles, à savoir comme parfums et actifs pour les cosmétiques et l'aromathérapie (29.3 %), comme parfums pour les détergents et lessives (16.6 %).

Actuellement, une consultation publique « call for evidence » est ouverte par l'ECHA pour l'utilisation des substances sensibilisantes pour la peau dans les mélanges à destination du grand Public, mais l'utilisation dans les produits cosmétiques finis est exclue du champ d'application. En effet pour les produits cosmétiques, une réglementation à part est en vigueur. De plus, le secteur des producteurs et des utilisateurs aval de la filière française, en tant qu'acteurs majeurs Européens, est structuré au sein de l'IFRA (International Fragrance Association) qui dérive des « IFRA standards » avec des niveaux

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	139



de concentrations acceptables de telle ou telle matière dans les produits finis en fonction de leur catégorie (déodorants, produits hydroalcooliques, crèmes, lotions...).

L'usage des parfums pour les détergents et lessives (16.6 %) n'est pas couvert par la réglementation des produits cosmétiques, et donc pourrait à terme être impacté par une mesure éventuelle de restriction des utilisations de matière naturelle complexe sensibilisante pour la peau. Ceci alors que les conclusions en termes de classification pour cette propriété de certaines huiles essentielles puissent être rediscutés<sup>36</sup>, comme par exemple à cause de l'utilisation de données obtenues à partir de linalool (classé sensibilisant cutané catégorie 1B de manière harmonisée, et qui est un des composés les plus présents dans les HE de cette étude, pouvant représenter jusqu'à 50 % de la composition de l'HE de lavande et du lavandin) artificiellement oxydé<sup>37</sup>. Parmi les 10 HE de cette étude qui sont toutes classées sensibilisant cutané, certaines HE contenant du linalool (avec une problématique de potentielle oxydation de l'échantillon testé), d'autres ont été classées par défaut selon la règle de calculs des mélanges non pour raison de résultats positifs mais parce que les méthodes *in vitro* requises pour cette propriété de danger ne sont pas toutes adaptées, et cette approche est commune à la plupart des NCS enregistrées. Or, les données de toxicovigilance récentes recensées par les centres Antipoison français font ressortir une très faible fréquence d'apparition d'effets indésirables (1 cas pour 304 500 unités vendues, tout effet confondu, y compris le phénomène éventuel de sensibilisation ou allergie cutanée)<sup>38</sup>.

Cet exemple est donné pour illustrer de manière chiffrée (même si, notamment, le % des débouchés dans les différents secteurs serait à affiner pour chaque HE considérée) une des conséquences envisageables si le concept des MOCS était implémenté et ce que l'automatisation des classifications pourrait induire en termes d'interdiction ou de restriction pour tel ou tel type d'application et d'utilisateur.

Mais l'impact réel de la mise en application des MOCS n'est pas quantifiable. De plus, les classifications sont susceptibles d'évoluer au fil du temps : les propositions sont discutées avant d'être adoptées, les données utilisées pour dériver la classification sont générées au fur et à mesure du temps et ne sont pas disponibles pour toutes les HE ni pour tous leurs constituants.

Parmi les mesures sectorielles susceptibles d'impacter les HE en termes de pertes de marché, on peut citer l'interdiction des substances classées CMR<sup>xi</sup> de catégorie 1A, 1B or 2 pour utilisation dans les produits cosmétiques. Pour ce même type de substances, notamment celles qui seraient classées catégorie 1 pour les dangers CMR (et potentiellement pour les autres catégories de danger qui seraient nouvellement introduites par le CLP, type PE), REACH prévoit potentiellement leur inclusion à l'Annexe XIV, c'est-à-dire substances soumises à autorisation, ce qui signifierait que l'on ne pourrait plus les produire sur le territoire hexagonal ni ultra-marin français : risques potentiels de perte de marché, mais aussi dans ce cas, risques de délocalisation de la production.

En plus de ces conséquences liées à ces potentielles classifications des HE et mesures réglementaires associées, une volonté de branche de ne pas utiliser de substances classées dans des produits formulés n'est pas à écarter.

<sup>xi</sup> Les catégories de danger pour les substances classées PE, PBT, vPvB, vPvM de catégorie 1 ou 2 ne sont pas incluses, car le CLP ne les a pas encore intégrées

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	140



### 12.3 Enjeux économiques pour l'ensemble de la filière :

Les enjeux suivants de coûts indirects pour la filière bien que réels n'ont pu être quantifiés et donc n'ont pas été développés. Il s'agit principalement des enjeux suivants :

- potentielle perte d'emplois,
- potentielle perte de biodiversité,
- difficultés pour le recrutement de nombreux collaborateurs experts dans le montage des dossiers, et au sein des laboratoires,
- multiplicité des essais en laboratoire, dont potentiellement les tests *in vivo* (les acteurs du secteur de la cosmétique peuvent se montrer réfractaires à utiliser des substances testées sur animal vertébré dans leurs produits finis),
- utilisation des huiles essentielles dans les produits à destination des consommateurs.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	141



### 13. CONCLUSION pour la partie évaluation budgétaire de l'impact des révisions potentielles de REACH et du CLP

La sélection des HE concernées par cette étude a été effectuée pour illustrer au mieux l'impact de la révision REACH et du CLP pour l'ensemble des producteurs français de la filière française des HE :

- Les HE issues des plantes aromatiques et médicinales (PPAM) en plus gros volumes de production sur le territoire hexagonal avec un nombre de distilleries ayant enregistré conséquent : les HE de lavande et de lavandin (environ 140 t/an et 2000 t/an, respectivement);
- Les HE issues de PPAM en volumes de production sur le territoire hexagonal et nombre de distilleries ayant enregistré moins importants: les HE de sauge sclarée, de coriandre graine, de pin sylvestre et de menthe poivrée (environ 5 t/an, en dehors de la sauge à 30 t/an)
- Les 4 autres HE issues de PPAM produites sur le territoire français ultra-marin et enregistrées uniquement par les producteurs industriels de la filière en fonction de leur représentativité permettant d'illustrer un peu plus l'analyse des enjeux économiques pour la filière et la spécificité des HE vis-à-vis des substances de composition moins complexe.

L'inventaire des données disponibles a été effectué de la manière la plus exhaustive possible mais de manière incomplète et non définitive en raison de la temporalité et de la profusion des informations identifiées. De plus, ces informations sont sujet à évolution potentielle, notamment, en ce qui concerne :

- Les scénarios de modification réglementaire de REACH et du CLP, leur probabilité de mise en application, et leur impact à l'échelle de la filière.
- Les propositions de classification de danger des substances sont discutées et revues de manière régulière et ces propositions ne sont donc pas figées.

Ainsi, cette étude permet d'illustrer la problématique, **sans pour autant permettre d'évaluer l'ensemble des impacts réels pour la filière et tous ses acteurs** des modifications envisagées dans le cadre de la révision de REACH et de CLP.

Du fait des évolutions envisagées dans la stratégie sur les produits chimiques, les **dossiers d'enregistrement REACH des substances chimiques vont devoir être largement étoffés**, notamment pour couvrir désormais l'évaluation du potentiel de perturbateur endocrinien des substances. En fonction des différentes propositions, le nombre de nouveaux essais (potentiellement sur animaux vertébrés) à conduire et **l'impact en résultant pour les ressources** des laboratoires CRO et en fonction de l'expertise requise au sein des entreprises pourrait être plus que **conséquent**.

La filière française des huiles essentielles **serait grandement impactée financièrement** et tout **particulièrement en cas de fusion des annexes VII et VIII**, en raison du grand nombre de matières au sein de la filière actuellement concernées uniquement par une soumission conjointe d'enregistrement REACH avec un nombre de participants limités et couvrant uniquement la bande de tonnage de 1-10 t/an : ces cas de figure entraînant des coûts directs très élevés pour une entreprise sont plutôt rares mais existent pour certaines distilleries ; ils sont très fréquents pour les entreprises industrielles de la filière.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	142





Pour les 2 HE de gros volumes, le nombre de participants à la soumission conjointe étant élevé, les coûts directs peuvent paraître faibles, mais il faut les mettre en perspective par rapport aux Chiffres d’Affaires des entreprises concernées : les entreprises dans la bande de tonnage la plus faible devraient avoir un coût de mise à jour plus grand que celles qui ont une bande d’enregistrement plus élevée, surtout en cas de fusion des annexes. De plus, si la stratégie retenue en termes d’études à conduire (principalement pour l’évaluation PE) est haute, les coûts seront très conséquents pour tous.

De plus, les **spécificités des substances naturelles NCS** et leur complexité de composition chimique avec des effets de synergie ou d’inhibition **entraînent des coûts additionnels** en multipliant les données à compiler pour l’évaluation des risques pour le volet environnement et répondre aux évolutions potentielles des critères d’évaluation par les autorités.

Pour les NCS, dont les données de toxicovigilance ne font pas apparaître de risques pour la santé en particulier lié à leur utilisation. Quand elles ont été testées en tant que telles des effets n’ont pas été mis en évidence, même quand elles contenaient des constituants classés au-dessus des seuils, notamment pour la reprotoxicité. **L’introduction du concept des MOCS** pourrait conduire à une non prise en compte des données obtenues sur l’HE elle-même pour dériver les classifications CMR et/ou vPvB (voire PE et/ou vPvM par la suite) sur la base de la présence de constituants classés, même en très faible concentration.

Ceci signifierait que la **spécificité des NCS** (faibles volumes généralement et composition complexe avec effets de synergie ou d’inhibition) **ne soit pas prise en compte**.

Les mesures réglementaires et limitations d’usage associées applicables pour limiter les substances en fonction de leur classification **ne sont pas figées**, tout comme les classifications sont susceptibles d’évoluer au fil du temps ; **les propriétés de danger concernées par l’approche des MOCS et les modalités de mise en œuvre ne sont pas encore connues**. Ainsi, même si l’impact réel de la mise en application des MOCS n’est pas quantifiable, **le risque de pertes de marché des HE au bénéfice d’autres substances de composition plus simple pourrait en être une conséquence**. L’impact économique pour la filière pourrait être alors considérable et bien plus grand que l’impact direct des coûts de mise à jour des dossiers d’enregistrement qui, selon les cas de figure et le chiffre d’affaires des entreprises concernées, peut cependant être très faible à très élevé.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	143



## Références : publication / littérature scientifique (par ordre alphabétique)

Aribi-Zouioueche L et Couic-Marinier F 2021 Huiles essentielles et chiralité moléculaire. Comptes-rendus Chimie 24(3):397-414

Ashby J 2003 Problems associated with the recognition and confirmation of low dose endocrine toxicities. Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine 1: 439-453

Assaei R, Mostafavi-Pour Z, Pajouhi N, Ranjbar Omrani GH, Sepehrimanesh M, Zal F. 2015 Effects of essential oil of *Satureja khuzestanica* on the oxidative stress in experimental hyperthyroid male rat. Vet Res Forum. 6(3):233-8.

Avci G, Ulutas E, Ozdemir V, Kivrak I, Bulbul A 2022 The positive effect of black seed (*Nigella sativa* L.) essential oil on thyroid hormones in rats with hypothyroidism and hyperthyroidism. J Food Biochem. 2022 46(4):e13801.

Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH 2014 *Foeniculum vulgare* Mill: a review of its botany, phytochemistry, pharmacology, contemporary application, and toxicology Biomed Res Int 2014:842674.

Badr GM, Algefare AI, Alfwuaires MA 2021 Antioxidant Potential of Parsley Leaf (*Petroselinum crispum*) Essential Oil on Hypothyroidism and Testicular Injury in Mice Intoxicated by Carbon Tetrachloride. Biomed Res Int. 2021:9989174.

Bartoňková I, Dvořák Z. 2018a Assessment of endocrine disruption potential of essential oils of culinary herbs and spices involving glucocorticoid, androgen and vitamin D receptors. Food Funct. Apr 25;9(4):2136-2144.

Bartonkova I, Dvorak Z. 2018b Essential oils of culinary herbs and spices activate PXR and induce CYP3A4 in human intestinal and hepatic in vitro models. Toxicol Lett. 296:1-9.

Bartoňková I, Dvořák Z. 2018c Essential oils of culinary herbs and spices display agonist and antagonist activities at human aryl hydrocarbon receptor AhR. Food Chem Toxicol. 111:374-384.

Borgert CJ, Baker SP, Matthews JC 2013 Potency matters: Thresholds govern endocrine activity. Regulatory Toxicology and Pharmacology 67, 83-88.

Brander SM., Gabler MK., Fowler NL., Cannon RE and Schlenk D. 2016 Pyrethroid pesticides as endocrine disruptors: Molecular mechanisms in vertebrates with a focus on fishes Environ. Sci. Technol. 50(17):8977-92

Browne, N.C. Kleinstreuer, P. Ceger, C. Deisenroth, N. Baker, K. Markey, R.S. Thomas, R.J. Judson, W. Casey. 2018. Development of a curated Hershberger database. Reprod. Toxicol. 81:259-271

Buñay J., Larriba E., Patiño-García D., Cruz-Fernandes L., Castañeda-Zegarra S., Rodríguez-Fernández M., Del Mazo J., Moreno RD. 2018 Editor's Highlight: Differential Effects of Exposure to Single Versus a Mixture of Endocrine-Disrupting Chemicals on Steroidogenesis Pathway in Mouse Testes Toxicol Sci. 161(1):76-86.

Carson CF, Tisserand R, Larkman T 2014 Lack of evidence that essential oils affect puberty Repro Toxicol 44:50-1

Casabianca H., Graff J. B., Faugier V., Fleig F., Grenier C. 1997 Enantiomeric Distribution Studies of Linalool and Linalyl Acetate - A Powerful Tool for Authenticity Control of Essential Oils J. High Resol. Chromatogr. 21:107-112

Catalani S, Palma F, Battistelli S, Benedetti S. 2017 Oxidative stress and apoptosis induction in human thyroid carcinoma cells exposed to the essential oil from *Pistacia lentiscus* aerial parts. PLoS One. 12(2):e0172138.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	144



## Your Specialties, Our Expertise

Charles AK, Darbre PD. 2009. Oestrogenic activity of benzyl salicylate, benzyl benzoate and butylphenylmethylpropional (Lilial) in MCF7 human breast cancer cells in vitro. *J Appl Toxicol* 29(5):422-434.

Chen J, Ahn KC., Gee NA, Gee SJ., Hammock BD., Lasley BL. Antiandrogenic properties of parabens and other phenolic containing small molecules in personal care products *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Jun 15;221(3):278-84.

Contini A, Di Bello D, Azzarà A, Giovanelli S, D'Urso G, Piaggi S, Pinto B, Pistelli L, Scarpato R, Testi S 2020 Assessing the cytotoxic/genotoxic activity and estrogenic/antiestrogenic potential of essential oils from seven aromatic plants *Food Chem Toxicol*. 138:111205.

Diaz A, Luque L, Badar Z, Kornic S, Danon M. 2016 Prepubertal gynecomastia and chronic lavender exposure: report of three cases. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 29(1):103-7.

Dosoky NS, Setzer WN. 2021 Maternal Reproductive Toxicity of Some Essential Oils and Their Constituents. *Int J Mol Sci*. 22(5):2380.

Engelstein D, Shmueli J, Bruhis S, Servadio C, Abramovici A 1996 Citral and testosterone interactions in inducing benign and atypical prostatic hyperplasia in rats. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*. 115(2):169-77.

Fouyet S., Olivier E., Leproux P., Dutot M., Rat P. 2022a Evaluation of Placental Toxicity of Five Essential Oils and Their Potential Endocrine-Disrupting Effects. *Curr. Issues Mol. Biol*. 2, 2794–2810

Fouyet, S., Olivier, E., Leproux, P., Boutefnouchet, S., Dutot, M., Rat, P. 2022b Cocktail Effect of Endocrine Disrupting Chemicals: Application to Chlorpyrifos in Lavender Essential Oils. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 12984

Fung TKH, Lau BWM, Ngai SPC, Tsang HWH 2021 Therapeutic Effect and Mechanisms of Essential Oils in Mood Disorders: Interaction between the Nervous and Respiratory Systems. *Int. J. Mol. Sci*. 22, 4844.

Geldof AA, Engel C, Rao BR. 1992 Estrogenic action of commonly used fragrant agent citral induces prostatic hyperplasia. *Urol Res*. 20(2):139-44.

Giroux JM and Orjubin M. 2020 Letter to the Editor: "Lavender Products Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities" *J Clin Endocrinol Metab*. 105(7):e2677-e2678.

Hawkins J, Hires C, Dunne E, Baker C. 2020 The relationship between lavender and tea tree essential oils and pediatric endocrine disorders: A systematic review of the literature. *Complement Ther Med*. 2020 Mar;49:102288.

Hawkins J, Hires C, Dunne E, Keenan L. 2022 Prevalence of endocrine disorders among children exposed to Lavender Essential Oil and Tea Tree Essential Oils. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2022

Hashimoto Y, Kawaguchi M, Miyazaki K, Nakamura M. 2003. Estrogenic activity of tissue conditioners in vitro. *Dent Mater* 19(4):341-346.

Hawken PAR, Fiol C, Blache D 2012 Genetic differences in temperament determine whether lavender oil alleviates or exacerbates anxiety in sheep *Physiol Behav*. 20;105(5):1117-23

Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA 2007 Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *New Eng J Med*. 356(5):479-85.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	145



## Your Specialties, Our Expertise

Hoai NT, Duc HV, Thao DT, Orav A, Raal A 2015 Selectivity of *Pinus sylvestris* extract and essential oil to estrogen-insensitive breast cancer cells *Pinus sylvestris* against cancer cells 11(Suppl 2):S290-5.

Höfer M, Hütter C, Buchbauer G 2016 A Pilot Study on the Physiological Effects of Three Essential Oils in Humans *Nat Prod Commun* 11(10):1561-1564

Howes M.-J. R., Houghton P. J., Barlow D. J., Pocock V. J. and Milligan S. R. 2002 Assessment of estrogenic activity in some common essential oil constituents *J Pharm Pharmacol.* 54(11):1521-8.

Jiménez-Díaz I, Molina-Molina JM, Zafra-Gómez A, Ballesteros O, Navalón A, Real M, Sáenz JM, Fernández MF, Olea N (2013) Simultaneous determination of the UV-filters benzyl salicylate, phenyl salicylate, octyl salicylate, homosalate, 3-(4-methylbenzylidene) camphor and 3-benzylidene camphor in human placental tissue by LC-MS/MS. Assessment of their *in vitro* endocrine activity. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2013 Oct 1;936:80-7.

Kiecolt-Glaser JK, Graham JE, Malarkey WB, Porter K, Lemeshow S, Glaser R 2008 Olfactory influences on mood and autonomic, endocrine, a function *Psychoneuroendocrinology.* 33(3):328-39.

Kim Y-M & Lim H H 2022 Association of Early Pubertal Onset in Female Rats With Inhalation of Lavender Oil *J Korean Med Sci* Jan 10;37(2):e9.

Kiyama R. 2017 Estrogenic terpenes and terpenoids: Pathways, functions and applications. *Eur J Pharmacol.* Nov 15;815:405-415.

Kleinstreuer NC, Ceger PC, Allen DG, Strickland J, Chang X, Hamm JT, Casey WM 2016 A Curated Database of Rodent Uterotrophic Bioactivity *Environ Health Perspect* 124(5):556-62.

Kren, V. 2021 Chirality Matters: Biological Activity of Optically Pure Silybin and Its Congeners. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 7885. Kunz PY & Fent K 2006 Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of *in vivo* and *in vitro* estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish. *Aquatic Toxicology* 79 (4), 305-24.

Larkman T. 2020 Letter to the Editor: "Lavender Products Associated With Premature Thelarche and 1 Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities" *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Sep 1;105(9):dgaa392

Lee KB, Cho E, Kang YS 2014 Changes in 5-hydroxytryptamine and cortisol plasma levels in menopausal women after inhalation of clary sage oil *Phytother Res* 28(11):1599-605.

Lu Z. & Gan J. 2014 Analysis, toxicity, occurrence and biodegradation of nonylphenol isomers: A review *Environment International* 73:334–345

Michalíková K, Linhartová L, Ezechiáš M, Cajthaml T 2019 Assessment of agonistic and antagonistic properties of widely used oral care antimicrobial substances toward steroid estrogenic and androgenic receptors, *Chemosphere* Feb;217:534-541

Miller D, Wheals BB, Beresford N & Sumpter JP 2001 Estrogenic activity of phenolic additives determined by an *in vitro* yeast bioassay. *Environ Health Perspect* 109 (2), 133-8.

Mizuno D, Kawahara M, Konoha-Mizuno K, Yamazaki K 2022 Enhancing Cytotoxicity of Tamoxifen Using Geranium Oil *Evid Based Complement Alternat Med.* 16;2022:8091339

Natsch A, Hostettler L, Haupt T, Laue H. 2021 A critical assessment of the estrogenic potency of benzyl salicylate. *Toxicol Rep.* 8:1002-1007.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	146



## Your Specialties, Our Expertise

Nielsen JB. 2008 What you see may not always be what you get--bioavailability and extrapolation from in vitro tests. *Toxicol In Vitro*. Jun;22(4):1038-42.

Ostad SN, Soodi M, Shariffzadeh M, Khorshidi N, Marzban H. 2001 The effect of fennel essential oil on uterine contraction as a model for dysmenorrhoea, pharmacology and toxicology study. *J Ethnopharmacol*. 76(3):299-304.

Ovidi E, Laghezza Masci V, Zambelli M, Tiezzi A, Vitalini S, Garzoli S 2021 *Laurus nobilis*, *Salvia sclarea* and *Salvia officinalis* Essential Oils and Hydrolates: Evaluation of Liquid and Vapor Phase Chemical Composition and Biological Activities. *Plants (Basel)*. 10(4):707.

Politano VT, McGinty D, Lewis EM, Hoberman AM, Christian MS, Diener RM, Api AM 2013 Uterotrophic assay of percutaneous lavender oil in immature female rats *Int J Toxicol* 32(2):123-9.

Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A 2019 Lavender Products Associated With Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities. *J Clin Endocrinol Metab*. 104(11):5393–405.

Sakhteman A, Pasdaran A, Afifi M, Hamed A 2020 An Assay on the Possible Effect of Essential Oil Constituents on Receptors Involved in Women's Hormonal Health and Reproductive System Diseases. *J Evid Based Integr Med*. 25:2515690X20932527.

Schmitt S, Schaefer UF, Doebler L, Reichling J 2009 Cooperative interaction of monoterpenes and phenylpropanoids on the *in vitro* human skin permeation of complex composed essential oils *Planta Med* 75(13):1381-5.

Scolnik MD, Servadio C, Abramovici A. 1994 Comparative study of experimentally induced benign and atypical hyperplasia in the ventral prostate of different rat strains. *J Androl*. 15(4):287-97.

Schmidt L. & Goën T. 2017 R-Limonene metabolism in humans and metabolite kinetics after oral administration *Arch Toxicol* 91(3):1175-1185

Sharma RP, Schuhmacher M, Kumar V 2017 Review on crosstalk and common mechanisms of endocrine disruptors: Scaffolding to improve PBPK/PD model of EDC mixture *Environ Int* 99:1-14.

Simões BM, Kohler B, Clarke RB, Stringer J, Novak-Frazer L, Young K, Rautemaa-Richardson R, Zucchini G, Armstrong A, Howell SJ. 2018 Estrogenicity of essential oils is not required to relieve symptoms of urogenital atrophy in breast cancer survivors. *Ther Adv Med Oncol*. Apr 2;10:1758835918766189.

Tabanca N, Khan S I, Bedir E, Annavarapu S, Willett K, Khan IA, Kirimer N, Can Baser KH 2004. Estrogenic activity of isolated compounds and essential oils of *Pimpinella* species from Turkey, evaluated using a recombinant yeast screen *Planta Med*.;70(8):728-35.

Tirabassi G, Giovannini L, Paggi F, Panin G, Panin F, Papa R, Boscaro M, Balercia G 2013 Possible efficacy of Lavender and Tea tree oils in the treatment of young women affected by mild idiopathic hirsutism *J Endocrinol Invest*. 36(1):50-4.

Toda M & Morimoto K 2008 Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers *Arch Oral Biol*. 53(10):964-8

Vandenberg LN, Welshons WV, vom Saal FS, Toutain P-L and Myers JP 2014 Should oral gavage be abandoned in toxicity testing of endocrine disruptors? *Environmental Health* 13:46.

Yancu D, Sanderson T 2019 Essential oils disrupt steroidogenesis in a fetoplacental co-culture model. *Reprod Toxicol* 90:33-43.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	147



Your Specialties, Our Expertise

## 14. Références

*Cf. ci-après.*

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	148



<sup>1</sup> FranceAgriMer (avril 2022) CAHIER DES CLAUSES PARTICULIÈRES ; État des lieux des connaissances disponibles sur l'évaluation des dangers recensés et étude de l'impact technico économique de l'évolution des réglementations REACH et CLP sur la filière huiles essentielles française (avril 2022)

<sup>2</sup> IFRA/IOFI Labelling Manual 2020, Attachment II: NCSs (UVCBs) Hazard & Transport classifications

<sup>3</sup> Authorisation list - annex XIV REACH - <https://echa.europa.eu/fr/authorisation-list>

<sup>4</sup> Candidate list REACH: <https://echa.europa.eu/fr/candidate-list-table>

<sup>5</sup> Public Activities Coordination Tool (PACT) - <https://echa.europa.eu/fr/pact>

<sup>6</sup> Community rolling action plan - CoRAP <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table>

<sup>7</sup> ANSES – Rapport Avril 2021 – Annexe V ANNEXE de l'AVIS et RAPPORT de l'Anses relatif à l'élaboration d'une liste de substances chimiques d'intérêt en raison de leur activité endocrine potentielle. Méthode d'identification et stratégie de priorisation pour l'évaluation - <https://www.anses.fr/fr/content/annexe-de-lavis-et-rapport-de-lanses-relatif-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9laboration-d%E2%80%99une-liste-de-substances>

<sup>8</sup> Danish EPA ED List : [https://eng.mst.dk/media/mst/Attachments/DKEDcriteria110517\\_finalcorr1.pdf](https://eng.mst.dk/media/mst/Attachments/DKEDcriteria110517_finalcorr1.pdf)

<sup>9</sup> Overview Report I: Worldwide initiatives to identify endocrine disrupting chemicals (EDCs) and potential EDCs – United Nations Environment Programme - The International Panel on Chemical Pollution (IPCP)- July 2017

<sup>10</sup> BKH list - Annex 1 Candidate list of 553 substances  
[https://ec.europa.eu/environment/archives/docum/pdf/bkh\\_annex\\_01.pdf](https://ec.europa.eu/environment/archives/docum/pdf/bkh_annex_01.pdf)

<sup>11</sup> BKH – RPS list : Endocrine Disrupters : Study on gathering information on 435 substances with insufficient data – RPS BKH Consulting Engineers M0355037 – 15 November 2002

<sup>12</sup> DHI List – Study on enhancing the Endocrine Disrupter priority list with a focus on low production volume chemicals ENV.D.4/ETU/2005/0028r – DG environment / DHI water & environment 2007.06.04  
[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/bkh\\_report.pdf#page=1](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/bkh_report.pdf#page=1)

<sup>13</sup> EdList.org : <https://edlists.org/> Cette liste contient les substances qui ont fait l'objet d'une évaluation des propriétés de perturbation endocrinienne, telles que réglementées dans l'UE dans le cadre du PPPR, du BPR ou de REACH, et qui sont identifiées et légalement adoptées comme perturbateurs endocriniens.

<sup>14</sup> EU impact assessment : COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT IMPACT ASSESSMENT Defining criteria for identifying endocrine disruptors in the context of the implementation of the plant protection products regulation and biocidal products regulation Main report EUROPEAN COMMISSION Brussels, 15.6.2016 SWD(2016) 211 final

<sup>15</sup> DeDUCT 2.0 : <https://cb.imsc.res.in/deduct/#search>

<sup>16</sup> TEDX List : <https://endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>

<sup>17</sup> SIN List : <https://sinsearch.chemsec.org/export/listall>

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	149



<sup>18</sup> ETUC List : Trade\_union\_List\_version\_2-2\_21062011\_with\_2<sup>nd</sup>\_ATP\_1  
[https://www.etuc.org/sites/default/files/Trade\\_Union\\_List\\_version\\_2-2\\_21062011\\_with\\_2nd\\_ATP\\_1.xls](https://www.etuc.org/sites/default/files/Trade_Union_List_version_2-2_21062011_with_2nd_ATP_1.xls)

<sup>19</sup> EFEO/IFRA Guidelines on the Environmental Assessment of Natural Complex Substances (NCS), Version 01.  
26 May 2016

<sup>20</sup> RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2017/2100 DE LA COMMISSION du 4 septembre 2017, définissant des critères scientifiques pour la détermination des propriétés perturbant le système endocrinien, conformément au règlement (UE) no 528/2012 du Parlement européen et du Conseil

<sup>21</sup> CASG-ED/2022/02. 6th Meeting of Competent Authorities Sub-Group on Endocrine Disruptors (CASG-ED) – 24 January 2022

<sup>22</sup> CARACAL, Ad-hoc Meeting of Competent Authorities for REACH and CLP, 27 January 2022

<sup>23</sup> ECHA (European Chemicals Agency) and EFSA (European Food Safety Authority) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Andersson N, Arena M, Auteri D, Barmaz S, Grignard E, Kienzler A, Lepper P, Lostia AM, Munn S, Parra Morte JM, Pellizzato F, Tarazona J, Terron A and Van der Linden S, 2018. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. EFSA Journal 2018;16(6):5311, 135 pp. ECHA-18-G-01-EN

<sup>24</sup> CASG-ED/2020/08. 3rd Meeting of Competent Authorities Sub-Group on Endocrine Disruptors (CASG-ED) - 19 October 2020

<sup>25</sup> PAM de France et Consortium HE ; 2021 : [DOSSIER-DE-PRESSE\\_Huiles-essentielles-francaises-et-aromatherapie\\_2021.pdf \(consortium-he.org\)](#)

<sup>26</sup> [CENSO - Du producteur à l'utilisateur - Filière des huiles essentielles françaises de lavande et lavandin \(censo-lavande.fr\)](#)

<sup>27</sup> Les données de France AgriMer, Marché des plantes à parfum aromatiques et médicinales Panorama 2020 , Edition novembre 2021 France AgriMer [20211212\\_MARCHE\\_PPAM\\_2020.pdf \(franceagrimer.fr\)](#)

<sup>28</sup> DRAF PACA “Note Impact économique en termes d’emplois de la filière des plantes à parfum, aromatiques et médicinales” (25/01/2022)

<sup>29</sup> Doc. CA/74/2020, 37<sup>th</sup> Meeting of Competent Authorities for REACH and CLP (CARACAL), Open session, 17-18 November 2020 concern : Assessment of ‘More than one constituent substances’ (MOCS)

<sup>30</sup> Document CASG-ED/2022/03 du 24 janvier 2022

<sup>31</sup> Ad-hoc Meeting of Competent Authorities for REACH and CLP (CARACAL) 27 January 2022

<sup>32</sup> COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT Progress report on the assessment and management of combined exposures to multiple chemicals (chemical mixtures) and associated risks Brussels, 14.10.2020 SWD(2020) 250 final

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	150





Your Specialties, Our Expertise

<sup>33</sup> « L'efficacité de la preuve imputée aux entreprises par le Règlement REACH pour le secteur des huiles essentielles » : Note du CIHEF et SNIAA – Estimation de l'impact des coûts des dossiers REACH – Huiles essentielles – Juin 2022

<sup>34</sup> « L'efficacité de la preuve imputée aux entreprises par le Règlement REACH pour le secteur des huiles essentielles » : Note du CIHEF et SNIAA – Estimation de l'impact des coûts des dossiers REACH – Huiles essentielles – Juin 2022

<sup>35</sup> IFRA/IOFI Labelling Manual 2020, Attachment II: NCSs (UVCBs) Hazard & Transport classifications

<sup>36</sup> « Entre faux positifs et études contradictoires : la réalité sur le risque allergique des Huiles Essentielles » - Consortium H.E. - Communiqué de Presse (8 juin 2022)

<sup>37</sup> OECD: Annex 6: Analysis of LLNA reference data to conclude on predictivity of alternative methods for skin sensitization for lipophilic chemicals

<sup>38</sup> « Huiles Essentielles et Mésusages » - Note/communication du Consortium H.E.

Projet N°	Rapport N°	Date	N° page
CFR/FRAM/2201	CFR/FRAM/22.673	30/11/2022	151





## LES ÉTUDES

État des lieux des connaissances disponibles sur l'évaluation des dangers recensés  
et étude de l'impact technico économique de l'évolution des réglementations  
REACH et CLP sur la filière huiles essentielles françaises  
édition décembre 2022



Directrice de la publication : Christine Avelin  
Rédaction : Consultancy for Environmental & Human Toxicology and Risk Assessment  
(CEHTRA) pour la direction Marchés, études et prospective  
Conception et réalisation : service Communication / Impression : service Arborial

12 rue Henri Rol-Tanguy - TSA 20002 / 93555 MONTREUIL Cedex  
Tél. : 01 73 30 30 00 — [www.franceagrimer.fr](http://www.franceagrimer.fr)

 FranceAgriMer  
 @FranceAgriMerFR