

Revue générale

Allergie de contact aux cosmétiques et aux composants de parfums : aspects cliniques, chimiques et diagnostiques nouveaux ☆

Contact allergy to cosmetics and their perfume components: new clinical, chemical and diagnostic aspects

A. Goossens ^{a,*}, J.P. Lepoittevin ^b^a Unité d'allergie de contact, département de dermatologie, hôpital universitaire K.U. Leuven, B-3000 Leuven, Belgique^b Laboratoire de dermatochimie, université Louis-Pasteur, clinique dermatologique, CHU, 67091 Strasbourg, France

Reçu le 25 mars 2003 ; accepté le 9 avril 2003

Résumé

Dans les produits cosmétiques ce sont les composants des parfums et les conservateurs qui représentent les allergènes les plus fréquemment rencontrés. Les parfums ont reçu plus d'attention ces dernières années en raison de l'augmentation des réactions positives observées dans plusieurs centres, lors des tests épicutanés effectués dans le cadre d'un bilan allergologique de contact. La recherche d'autres marqueurs de l'allergie de contact aux composants de parfum semble nécessaire. Les ingrédients des parfums sont souvent des allergènes propres mais peuvent également contenir des produits de contamination ou renfermer des produits d'oxydation fortement allergisants. En ce qui concerne les conservateurs, au cours des années, des changements dans le spectre des allergènes, qui diffèrent beaucoup d'un pays à l'autre, ont été observés. D'autres allergènes cosmétiques comprennent des anti-oxydants, des excipients, des émulsifiants, des filtres solaires, ces derniers étant également responsables de réactions photo-allergiques, ainsi que plusieurs ingrédients naturels. En ce qui concerne les dermatites professionnelles, ces derniers temps, ce sont essentiellement des produits pour ongles contenant des résines acryliques qui demandent notre attention.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The most important allergenic components in cosmetics are the perfumes and preservative agents. The perfume components have been attracting the most attention recently because increasing numbers of positive reactions to them during routine patch testing are being reported from a number of centers. Investigation of other contact sensitizers in cosmetics is necessary. Moreover, while the perfume components may be allergenic of themselves, they may also contain sensitizing contaminants as well as highly allergenic oxidation products. With respect to preservatives in cosmetics, important shifts in allergenicity have occurred over the years, and their spectrum varies considerably from country to country. Other potential sensitizers in cosmetics include anti-oxidants, emulsifiers, vehicle components, sunscreens — the latter being often responsible for photoallergic contact dermatitis — and also several “natural” ingredients. As to occupational allergens, it is particularly acrylate-containing products used on the nails that currently require our attention.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Aspects chimiques ; Aspects cliniques ; Cosmétiques ; Dermatite de contact ; Diagnostic ; Parfums**Keywords:** Contact dermatitis; Cosmetics; Perfumes; Chemical aspects; Diagnosis

☆ Présentation au vingt-deuxième congrès de l'académie européenne d'allergologie et d'immunologie clinique (EAACI–Paris, juin 2003).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : an.goossens@uz.kuleuven.ac.be (A. Goossens).

Les parfums et les conservateurs constituent les allergènes les plus fréquemment rencontrés dans les produits cosmétiques même si, bien sûr, d'autres types d'ingrédients peuvent être en cause. Il est donc nécessaire de mener une enquête et des examens allergologiques approfondis pour identifier tous les allergènes potentiels.

Les symptômes cliniques se présentent, en général, sous forme de lésions d'eczéma, mais d'autres expressions cliniques sont possibles.

Le diagnostic repose sur des tests épicutanés réalisés à partir d'une batterie d'allergènes standards, une série renfermant des ingrédients cosmétiques fréquemment rencontrés comme allergènes, ainsi qu'avec les produits utilisés par le malade et, si possible, les différents ingrédients présents. D'autres types de tests peuvent parfois être utiles.

1. Aspects cliniques

Une allergie de contact à un produit cosmétique se manifeste, en général, par l'apparition d'une réaction d'eczéma. Une telle réaction peut cependant aussi se présenter sous forme, par exemple, de lésions folliculaires ou dermiques, lichénoïdes, granulomateuses, lymphomatoïdes, ou d'anomalies de la pigmentation (hyper- et hypopigmentation), etc. [1–4].

En principe, un eczéma de contact allergique est provoqué par un contact direct entre la peau et un haptène (nommé allergène en pratique). Cela peut être une application directe sur la peau, mais d'autres possibilités d'exposition existent : transfert de l'allergène (via les mains sur le visage : dermatite ectopique comme dans le cas de l'allergie au vernis à ongles), transfert via un partenaire (dermatite par procuration), contact par l'air (dermatite aéroportée). Cette dernière se manifeste volontiers au niveau des paupières et se présente parfois comme une monolocalisation, même chez les patients qui utilisent des eaux de toilette sous forme de sprays, soi-disant uniquement au niveau du décolleté ou sur leurs vêtements.

Des réactions à distance, caractérisées par une réaction eczémateuse (souvent sous la forme de petites papules) survenant à des endroits n'ayant pas été en contact avec le produit sensibilisant (même généralisé), peuvent également se produire. On les retrouve la plupart du temps dans le cas de réactions de contact allergiques sévères, où la pénétration dans la peau permet une dispersion de l'allergène de contact par les vaisseaux sanguins.

Dans certains cas, après sensibilisation par une substance donnée, il est possible d'être allergique à d'autres substances chimiquement apparentées sans contact préalable. Il s'agit d'une hypersensibilité croisée ou de groupe. À partir, par exemple, d'une substance comme la paraphénylènediamine (PPD, utilisée entre autres comme colorant dans les teintures capillaires, la maroquinerie, le textile et la fourrure ou comme anti-oxydant dans la fabrication de caoutchouc), les patients exposés peuvent devenir également allergiques à d'autres molécules de type *p*-aminobenzoïques sans avoir été

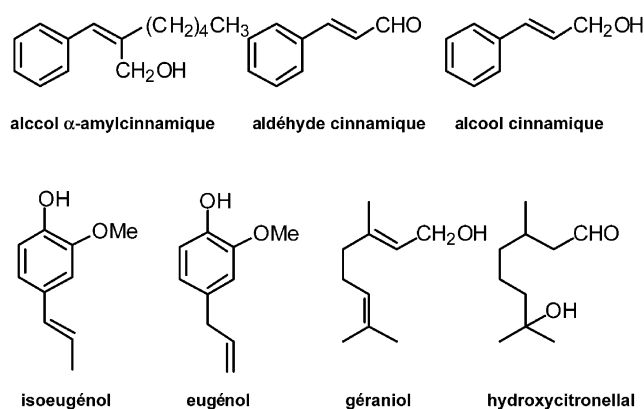


Fig. 1. Molécules présentes dans le *fragrance mix*.

préalablement mis en contact avec ces substances. Comme elles comportent un groupe aminé ou nitro en position « para » sur le cycle benzénique, il est question d'une façon générale de réactions croisées au groupe « para ». Les allergies croisées peuvent, bien sûr, se rencontrer avec de nombreuses autres substances chimiquement apparentées.

Lorsque le soleil est nécessaire au développement de l'allergie de contact, il est question d'un eczéma de contact photo-allergique.

2. Aspects diagnostiques

2.1. Les nouveaux allergènes

2.1.1. Les parfums

Les parfums ont reçu plus d'attention ces dernières années en raison de l'augmentation du nombre des réactions positives observées dans plusieurs centres lors des tests épicutanés effectués dans le cadre d'un bilan allergologique de contact. Des réactions cutanées se produisent non seulement par contact avec des produits parfumés fortement concentrés tels que les eaux de toilette, les déodorants ou les lotions après rasage, mais aussi lors de l'utilisation de produits cosmétiques d'hygiène et de soin [5,6].

Les sujets allergiques aux parfums présentent quelquefois des réactions positives multiples, ce qui peut être dû à des réactions concomitantes ou des réactions croisées. En effet, plusieurs ingrédients naturels tels que les huiles essentielles contiennent des substances identiques ou chimiquement apparentées.

Pour détecter une allergie de contact aux parfums, on utilise, dans la batterie standard européenne, en plus du baume du Pérou et de la colophane, un mélange de parfums appelé *fragrance mix* [7], avec lequel la fréquence des tests positifs varie dans la plupart des centres entre 6 et 12 % des patients testés systématiquement ; ces chiffres semblent d'ailleurs augmenter ces dernières années [8–11]. Le *fragrance mix* comporte 8 composants (Fig. 1), à savoir l'aldéhyde α -amylcinnamique, l'aldéhyde cinnamique, l'alcool cinnamique, l'hydroxycitronellal, l'eugénol, l'iso-eugénol, le géraniol et la mousse de chêne (chacun à une concentration

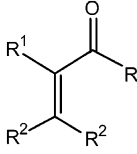
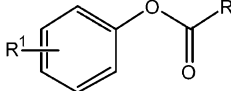
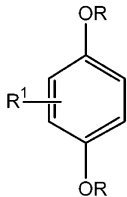
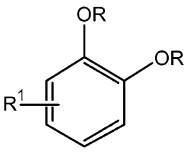
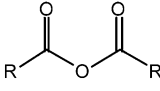
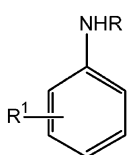
de 1 % et le mélange est émulsifié dans de la vaseline au moyen de sesqui-oléate de sorbitane). Bien que les tests des composants isolés ne soient pas toujours positifs chez un patient allergique au *fragrance mix* — une observation pour laquelle on a d'ailleurs proposé plusieurs hypothèses [12] —, c'est la mousse de chêne qui donne le plus souvent des résultats positifs [8–11], également dans notre département. Selon la littérature [8,13], le mélange permettrait de détecter 67 à 80 % des patients sensibilisés aux parfums. Ce pourcentage dépend évidemment de la proportion dans laquelle on réalise des tests avec d'autres ingrédients de parfums ou même avec les produits parfumés propres aux patients, et il se pourrait très bien que le pourcentage réel des cas d'allergie aux parfums, détectés avec le *fragrance mix*, soit beaucoup plus faible. C'est pour cette raison que l'on recherche depuis plusieurs années des marqueurs supplémentaires pour l'allergie de contact et c'est ainsi que des substances simples telles que le Lyréal® et le citral, ainsi que des mélanges plus complexes tels que des huiles essentielles, permettent d'augmenter nettement les possibilités de détection des allergies aux parfums [13–17]. Nakayama et al. [18] avaient déjà démontré, à ce propos, en 1974 l'importance des huiles essentielles. D'après notre expérience, le fait de réaliser des tests avec des produits apportés [16,19,20] est également indispensable pour détecter une allergie aux parfums.

2.1.1.1. Quelles sont les molécules sensibilisantes ? Lors d'une étude réalisée dans le programme du programme Biomed II de la Commission européenne (BMH4-CT96-0877), 71 déodorants, des produits moins complexes que des parfums, ont été analysés [21]. Ces analyses ont permis d'identifier 226 molécules différentes parmi lesquelles 84 contenaient une fonction chimique connue pour être potentiellement associée à un pouvoir sensibilisant. Le regroupement de ces molécules par grandes classes chimiques a permis de mettre en évidence 9 familles importantes en allergie de contact (Tableau 1). On constate donc que, malgré la très grande diversité des molécules contenues dans les parfums, les molécules sensibilisantes appartiennent à un nombre assez réduit de familles chimiques. Cette observation, qui pourrait au premier abord sembler paradoxale, reflète simplement l'origine « naturelle » de ces molécules qui doivent toutes interagir avec les récepteurs olfactifs... qu'elles soient d'origine naturelle ou synthétique !

Parmi ces différentes familles chimiques, on note la présence importante d'aldéhydes et précurseurs d'aldéhydes, ce qui n'est pas une surprise si l'on considère la composition du *fragrance mix* qui reflète, à petite échelle, le potentiel sensibilisant des parfums...

En fait, sur les 84 molécules identifiées comme potentiellement sensibilisantes, 70 appartiennent aux familles des aldéhydes, cétones et aldéhydes/cétones α,β -insaturées. Cette tendance est confirmée par de récentes études sur les nouveaux sensibilisants présents dans les parfums où les aldéhydes semblent tenir une place particulièrement importante [22].

Tableau 1
Fonctions chimiques sensibilisantes identifiées dans 71 déodorants [21]

Famille chimique	Substituants	Structure
Aldéhydes	R = alkyle, aryle	
Cétones	R, R ¹ = alkyle, aryle	
Aldéhydes, esters et cétones α, β insaturées	R = H, C, N, O (pas OH) R ¹ = pas hétéro-atomes R ² = pas aryle sauf si R = H	
Phényl esters	R = alkyle, aryle	
Hydroquinones et précurseurs	R = H, alkyle	
Catéchols et précurseurs	R = H, alkyle	
Anhydrides		
Amines aromatiques	R = alkyle, aryle	
Halogénures	R = alkyle X = Cl, Br, I	

2.1.1.2. Parfums et prohaptènes. À côté des haptènes, on va trouver dans les parfums de nombreuses molécules susceptibles d'agir comme des prohaptènes, c'est-à-dire nécessiter une ou plusieurs étapes de métabolisation pour devenir sensibilisantes... et le *fragrance mix* nous donne à cet égard une série d'exemples. Ainsi l'alcool cinnamique ne deviendra sensibilisant qu'après transformation en aldéhyde cinnamique et le géraniol devra également être oxydé pour devenir sensibilisant. On voit ici apparaître le rôle certainement très important joué par les alcool et aldéhyde déshydrogénases

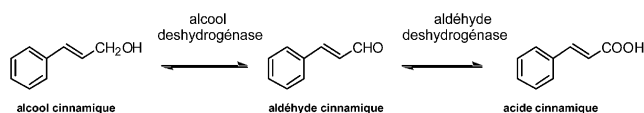


Fig. 2. Équilibre enzymatique entre l'aldéhyde cinnamique et l'alcool et l'acide cinnamique.

dans la sensibilisation aux parfums car de très nombreux précurseurs d'aldéhydes ou d'aldéhydes α,β -insaturés sont présents dans les parfums. Au-delà du mécanisme de la sensibilisation, il faut s'interroger sur l'impact que peut avoir un éventuel déficit en enzymes de détoxication sur la capacité à développer une allergie de contact. Ainsi l'aldéhyde cinnamique est en équilibre à la fois avec l'alcool cinnamique et l'acide cinnamique au travers d'une alcool déshydrogénase et d'une aldéhyde déshydrogénase (Fig. 2). La balance entre ces 2 systèmes enzymatiques va contrôler la concentration en aldéhyde dans l'épiderme et donc la susceptibilité individuelle à la sensibilisation.

Un autre grand groupe de prohapène est constitué par les dérivés aromatiques dont les plus fameux exemples sont l'eugénol et l'iso-eugénol. Ces 2 molécules doivent certainement subir plusieurs transformations avant de devenir réactives même si la nature exacte de ces transformations n'a pas été prouvée.

2.1.1.3. Les terpènes et produits d'oxydation. Il est connu depuis l'Antiquité que les constituants odorants des plantes peuvent être concentrés sous forme « d'huiles essentielles » par chauffage modéré de la matière végétale, mais c'est l'introduction de l'entraînement à la vapeur qui a permis d'augmenter le nombre et la diffusion de ces huiles essentielles dont une soixantaine étaient déjà connues des pharmaciens au XV^e siècle. L'étude chimique des constituants de ces huiles essentielles, entreprise au XIX^e siècle a permis de découvrir qu'elles contenaient des hydrocarbures isomères, de formule $C_{10}H_{16}$, qui furent appelés *terpènes*. Les terpènes sont des substances importantes dans la chimie des plantes et participent à leur protection contre les agressions des champignons et autres bactéries. Ils sont donc omniprésents dans le monde végétal et donc dans les parfums...

Les monoterpènes, qui présentent des structures relativement simples et sont généralement très volatils, sont les principaux constituants des huiles essentielles. En raison du faible nombre de carbones et du nombre restreint de combinaisons, les monoterpènes allergisants sont en petit nombre, mais comme ils constituent les premiers maillons dans la biosynthèse des terpènes, on les retrouve dans de nombreuses plantes et extraits végétaux.

Si l'on admet le principe général qui veut que, pour être allergisant, un composé doit d'interagir chimiquement avec les protéines pour former un antigène, on comprend très difficilement le pouvoir allergisant des terpènes qui ne contiennent aucune fonction chimique si ce n'est des doubles liaisons. Les premiers travaux sur les allergies aux terpènes ont été entrepris dans les années 1950 pour essayer de comprendre l'origine des allergies à l'essence de térébenthine,

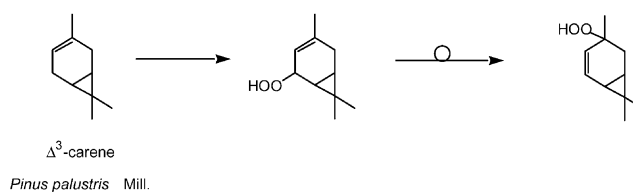


Fig. 3. Produits d'oxydation issus du Δ^3 -carène.

qui était à l'époque largement employée dans les peintures et vernis comme solvant. Ces études ont permis de mettre en évidence que les molécules allergisantes n'étaient pas les terpènes eux-mêmes mais des produits d'oxydation à l'air [23]. En effet, comme beaucoup de molécules, les terpènes réagissent lentement avec l'oxygène de l'air pour former de nouveaux composés : les hydroperoxydes (Fig. 3).

Ce processus d'oxydation encore appelé « autoxydation » conduit à la formation d'hydroperoxydes en positions allyliques et les terpènes comportant beaucoup de doubles liaisons, on comprend aisément qu'ils soient particulièrement sensibles à ce type de réaction. Ainsi dans le cas de l'essence de térébenthine, il a pu être mis en évidence plusieurs hydroperoxydes dérivés du Δ^3 -carène par autoxydation. Ces hydroperoxydes allyliques peuvent ensuite donner lieu à des réarrangements radicalaires avec les doubles liaisons pour former des espèces très réactives qui peuvent interagir avec les acides aminés des protéines.

Depuis ces études, le rôle des hydroperoxydes et produits d'oxydation dans le potentiel allergisant des terpènes a pu être confirmé par différents groupes. Ainsi, A.T. Karlberg et al. ont montré que le limonène, molécule présente dans pratiquement tous les extraits végétaux et donc dans les parfums, formait par oxydation à l'air (Fig. 4) plusieurs produits d'oxydation sensibilisants capables d'éluciter une réaction épicutanée positive chez 3 % des sujets testés [24,25]. Ce mécanisme de sensibilisation et l'importance qu'il peut avoir dans les sensibilisations aux parfums est actuellement à l'étude dans le cadre d'un programme de recherche sur les allergies aux parfums, financé par la Commission européenne (EU QLK4-CT-1999-01558).

Par ailleurs, les matières premières peuvent contenir des produits de contamination. Ainsi des acides résiniques et leurs produits d'oxydation qui sont connus comme les allergènes de la colophane ont été trouvés dans la mousse d'arbre (largement utilisée en parfumerie) ainsi que dans certaines qualités de mousse de chêne (même dans le matériel de test) [26].

Chez les patients allergiques aux parfums, on observe souvent des tests positifs associés. En ce qui concerne les

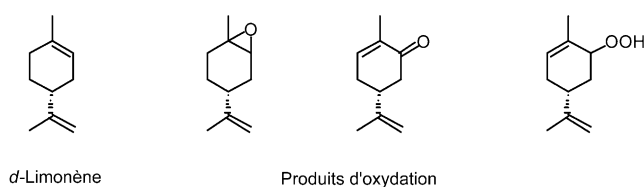


Fig. 4. Structure du *d*-limonène et de quelques produits d'oxydation formés par exposition à l'air.

produits naturels, cela ne doit pas nous étonner, puisqu'ils peuvent contenir de nombreuses composantes communes. C'est ainsi que l'on retrouve par exemple du limonène dans de nombreuses huiles essentielles, ce qui explique les réactions positives à l'huile de lavande, à l'huile d'écorce d'orange amère et à l'huile de pin. On a même observé des associations statistiquement significatives entre des plantes telles que celles de la famille des *Composées* ou des *Astéracées* (chrysanthème, camomille, souci...) et des composants de parfums [27]. Par ailleurs, des réactions croisées sont également possibles entre des substances simples, par exemple entre l'aldéhyde cinnamique (produit de dégradation de l'alcool correspondant) et l'alcool cinnamique, mais aussi de fréquentes sensibilisations simultanées. Ainsi, des tests positifs pour le géraniol et l'hydroxycitronellal, tous 2 présents dans le *fragrance mix*, peuvent être le signe d'une sensibilisation par des « parfums avec odeur de fleur », parce que ces matières premières y sont souvent incorporées.

2.1.2. Les conservateurs

En ce qui concerne les conservateurs, des changements dans le spectre des allergènes, qui diffèrent beaucoup d'un pays à l'autre, ont été observés [28]. Le mélange des isothiazolinones a été largement utilisé dans les années 1980 et produisait alors de nombreuses réactions allergiques de contact. Le formaldéhyde et ses libérateurs, en revanche, sont plus répandus comme allergènes au Royaume-Uni que sur le continent. À l'heure actuelle, c'est le méthylidibromoglutaronitrile qui cause le plus fréquemment des réactions et ceci dans toute l'Europe [29]. D'autres conservateurs récemment décrits comme associés à des sensibilisations sont l'iodopropynylbutyl carbamate [30] et la chlorphénésine [31]. Ce dernier est un allergène qui donne des réactions en allergie croisée avec la méthénésine utilisée en pharmacie.

2.1.3. Les excipients et émulsifiants

Les excipients et surtout les émulsifiants ne doivent pas être uniquement considérés comme des irritants, mais également comme des allergènes potentiels. Des substances telles que le butylèneglycol [32,33], l'éthylhexylglycérine [34], des glucosides [35], l'alcool laurylique et les méthoxy-PEG-22 et 17/dodécyl-glycol copolymères ont été identifiés comme étant des allergènes cosmétiques [36] ; ces derniers étaient présents dans des lingettes après dépilation chez des personnes également sensibilisées à la colophane modifiée (qui n'est pas révélée à l'aide de la colophane de la batterie standard !), présente dans des cires dépilatoires.

2.1.4. Les filtres solaires

En ce qui concerne les réactions photo-allergiques induites par des cosmétiques, ce ne sont plus les salicylanilides halogénés (présents autrefois comme agents anti-microbiens dans des savons-déodorants), ni les composants de parfum tels que le musk ambrette et la 6-méthylcourmarine, qui figurent comme photo-allergènes. À l'heure actuelle, ce sont principalement les filtres solaires, tels que les dérivés de

dibenzoylméthane, les benzophénones, le camphre de méthylbenzylidène qui sont retrouvés dans ce type de réactions. Comme l'absorption d'UV par une molécule (qui forme un métabolite réactif ou un complexe transporteur-haptène réactif) constitue une première exigence pour pouvoir fonctionner comme photo-allergène, les filtres solaires sont évidemment de parfaits candidats!

2.1.5. Les dermatites de contact allergiques professionnelles

En ce qui concerne les dermatites professionnelles, ce sont essentiellement des produits pour ongles, contenant des résines acryliques, qui demandent notre attention. Cependant, la paraphénylènediamine, allergène bien connu chez les coiffeurs, est devenue notoire dans les tatouages éphémères au henné. Par ailleurs, des substances analogues semblent même être présentes dans des tatouages permanents [37].

2.2. Méthodes de test

Les patch-tests sont essentiels dans le diagnostic des allergies de contact. La peau « saine » du dos n'est cependant pas toujours représentative d'une localisation telle que les paupières ou le cou, voire les aisselles, en ce qui concerne le déclenchement d'une réaction allergique de contact. Il arrive en fait souvent que des patch-tests réalisés par exemple avec des déodorants donnent des résultats faussement négatifs. Si c'est le cas, des tests d'utilisation ou tests répétitifs (ROAT ou *repeated open application tests*) sont indiqués : dans ces tests, le produit à évaluer est appliqué 2 ou 3 fois/j au niveau du pli du coude ou de l'avant-bras et ce pendant au moins 1 semaine (à moins qu'il ne se produise une réaction plus tôt). Parfois, des applications sont nécessaires pendant une période allant jusqu'à 2 à 3 semaines. Une étude a été réalisée à ce sujet [38] chez des patients sensibilisés à l'iso-eugénol qui ont à nouveau subi des patch-tests avec une série de dilution (allant de 2 à 0,00006 % de solution alcoolique d'iso-eugénol) ; par ailleurs, des tests ROAT ont dû être réalisés avec des solutions alcooliques à 0,2 et 0,05 % (2 fois/j sur une surface de 3 × 3 cm² au niveau de la face antérieure des 2 avant-bras).

Les résultats ont montré que :

- le nombre moyen de jours nécessaires pour l'obtention d'un test ROAT positif avec les solutions à 0,2 et 0,05 % était respectivement de 7 et 15 j ;
- pour les 2 concentrations de solutions d'iso-eugénol, il y avait une corrélation significative entre le seuil de sensibilité déterminé à l'aide de la série de dilution et le nombre de jours nécessaires pour obtenir un test ROAT positif.

Cela signifie que le temps nécessaire pour obtenir un test d'utilisation positif chez un patient allergique à l'iso-eugénol dépend à la fois du degré de sensibilisation individuel de chaque patient et de la concentration de l'exposition : pour de faibles concentrations d'allergène ou un faible degré de sensibilisation, il peut falloir plusieurs semaines avant que la dermatite ne se produise, et par conséquent, un test ROAT

peut donner un résultat faussement négatif après 7 j. D'autres études réalisées avec d'autres composantes de parfums vont dans le même sens.

3. Conclusion

Les allergies de contact aux composantes de parfums sont fréquentes, et ces produits constituent dès lors les principaux allergènes au sein des produits cosmétiques, à côté d'autres sources de contact telles que les topiques pharmaceutiques, les produits ménagers et industriels, dans lesquels les composants de parfums sont différents de ceux utilisés dans les produits cosmétiques [39]. Leur utilisation ubiquitaire et croissante, même dans les produits cosmétiques destinés aux enfants [40], crée la nécessité de mettre au point de nouveaux marqueurs permettant de dépister les allergies de contact aux composantes de parfums, d'une part, et d'autre part, la nécessité d'éliminer les substances les plus allergisantes. Pour cela, ainsi que pour les autres allergènes cosmétiques, une collaboration étroite avec l'industrie cosmétique s'impose.

Références

- Goossens A. Minimizing the risks of missing a contact allergy. *Dermatology* 2002;202:186–9.
- Sharma VK, Mandal SK, Sethurman G, Bakshi NA. Paraphenylenediamine-induced lichenoid eruptions. *Contact Dermatitis* 1999;41:40–56.
- Ikehata K, Sugai T. A case of pigmented cosmetic dermatitis associated with chronic stomatitis with lichenoid tissue reactions. *Environ Dermatol* 1997;4:291–6.
- Handa S, Kumar B. Contact dermatitis from nail polish: an unusual clinical response. *Contact Dermatitis* 1996;35:118–9.
- Buckley DA, Rycroft RJG, White IR, McFadden JP. Contact allergy to individual fragrance mix constituents in relation to primary site of dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000;43:304–5.
- de Groot AC, Frosch PJ. Fragrances as a cause of contact dermatitis in cosmetics: clinical aspects and epidemiological data. In: Frosch PJ, Johansen JD, White IR, editors. *Fragrances: Beneficial and Adverse Effects*. Berlin: Springer; 1998. p. 66–75.
- Larsen WG. Perfume dermatitis: a study of 20 patients. *Arch Dermatol* 1977;113:623–6.
- Johansen JD, Menné T. The fragrance mix and its constituents: a 14-year material. *Contact Dermatitis* 1995;32:18–23.
- Lunder T, Kansky A. Increase in contact allergy to fragrances: patch-test results 1989–1998. *Contact Dermatitis* 2000;43:107–9.
- Brites MM, Gonçalves M, Figueiredo A. Contact allergy to fragrance mix. A 10-year study. *Contact Dermatitis* 2000;43:181–2.
- Buckley DA, Wakelin SH, Seed PT, Holloway D, Rycroft RJG, White IR, McFadden JP. The frequency of fragrance allergy in a patch-test population over a 17-year period. *Br J Dermatol* 2000;142:279–83.
- Johansen JD, Skov L, Volund A, Andersen K, Menné T. Allergens in combination have a synergistic effect on the elicitation response: a study of fragrance-sensitized individuals. *Br J Dermatol* 1998;139:264–70.
- Larsen W, Nakayama H, Fischer T, Elsner P, Frosch P, Burrows D, Jordan W, Shaw S, Wilkinson J, Marks J, Sugawara M, Nethercott M, Nethercott J. A study of new fragrance mixtures. *Am J Contact Dermatitis* 1998;9:202–6.
- Frosch PJ, Johansen JD, Menné T, Rastogi SC, Bruze M, Andersen KE, Lepoittevin JP, Gimenez Arnau E, Pirker C, Goossens A, White IR. Lylal is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br J Dermatol* 1999;141:1076–83.
- Frosch PJ, Pirker C, Johansen JD, Menné T, Rastogi SC, Bruze M, Andersen KE, Lepoittevin JP, Goossens A, White IR. New markers for fragrance hypersensitivity (abstract). *Contact Dermatitis* 2000;42(suppl):51.
- Bordalo O, Pereira F, Ferreira L, Picoto A. Patchtesting with commercial perfumes (abstract). *Contact Dermatitis* 2000;42(suppl. 2):15.
- Larsen W, Nakayama H, Fischer T, Elsner P, Frosch P, Burrows D, Jordan W, Shaw S, Wilkinson J, Marks J, Sugawara M, Nethercott M, Nethercott J. Fragrance contact dermatitis: a worldwide multicenter investigation (Part II). *Contact Dermatitis* 2001;44:344–6.
- Nakayama H, Hanaoka H, Ohshiro A. Allergen Controlled System (ACS). Tokyo: Kanehara Shuppan Co., Ltd; 1974.
- Johansen JD, Frosch PJ, Rastogi SC, Menné T. Testing with fine fragrances in eczema patients. *Contact Dermatitis* 2001;44:304–7.
- Giménez Arnau E, Andersen KE, Bruze M, Frosch PJ, Johansen JD, Menné T, Rastogi SC, White IR, Lepoittevin J-P. Identification of Lilial as a fragrance sensitizer in a perfume by bioassay-guided chemical fractionation and structure-activity relationships. *Contact Dermatitis* 2000;43:351–8.
- Rastogi SC, Lepoittevin JP, Johansen JD, et al. Fragrances and other materials in deodorants: Search for potentially sensitizing molecules using combined GC-MS and Structure Activity Relationships (SARs) analysis. *Contact Dermatitis* 1998;39:293–303.
- Frosch P, Johansen JD, Menné T, et al. Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances (I) Reactivity to 14 frequently used chemicals. *Contact Dermatitis* 2002;47:78–85.
- Hellerström S, Thyresson N, Widmark G. Chemical aspects of turpentine eczema. *Dermatologica (Basel)* 1957;115:277–86.
- Karlberg AT, Dooms-Goossens. Contact allergy to oxidized d-limonene among dermatitis patients. *Contact Dermatitis* 1997;36:201–6.
- Matura M, Goossens A, Bordalo O, Garcia-Bravo B, Magnusson K, Wrangsjö K, Karlberg AT. A multicenter study on the frequency of contact allergy to oxidized d-limonene, the citrus solvent. *Contact Dermatitis* 2000;42(28 suppl).
- Lepoittevin JP, Meschkat E, Huygens S, Goossens A. Presence of resin acids in "oakmoss" patch test material: a source of misdiagnosis. *J Invest Dermatol* 2000;114:129–30.
- Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. An 8-year experience with routine SL mix patchtesting supplemented with Compositae mix in Denmark. *Contact Dermatitis* 2001;45:29–35.
- Goossens A, Beck MH, Haneke E, Mc Fadden JP, Nolting S, Durupt G, Ries G. Adverse cutaneous reactions to cosmetic allergens. *Contact Dermatitis* 1999;40:112–3.
- Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, Brandão FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Camarasa JMG, Diepgen TL, Ducombs G, Frosch JP, Goossens A, Lachapelle J-M, Lahti A, Menné T, Seidenari S, Tosti A, Wahlberg JE. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991–2000). *Contact Dermatitis* 2002;4:197–206.
- Pazzaglia M, Tosti A. Allergic contact dermatitis from 3-iodo-2-propynyl-butylcarbamate in a cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 1999;41:290.
- Wakelin SH, White IR. Dermatitis from chlorphenesin in a facial cosmetic. *Contact Dermatitis* 1997;37:138–9.
- Matsunaga K, Sugai T, Katoh J, Hayakawa R, Kozuka T, Itoh M, Tsuyuki S, Hosono K. Group study on contact sensitivity of 1,3-butylene glycol. *Environmental dermatology (Japan)* 1997;4:195–201.
- Diegenant C, Constandt L, Goossens A. Allergic contact dermatitis due to 1,3-butylene glycol. *Contact Dermatitis* 2000;43:234–5.
- Linsen G, Goossens A. Allergic contact dermatitis from ethylhexylglycerin. *Contact Dermatitis* 2002;47:169.

- [35] Goossens A, Decraene T, Platteaux N, Nardelli A, Rasschaert V. Glucosides as unexpected allergens in cosmetics? *Contact Dermatitis* 2003 in press.
- [36] Goossens A, Armingaud P, Avenel-Audran M, Begon-Bagdassarian I, Constandt L, Giordano-Labadie F, Girardin P, Le Coz CJ, Milpied-Homs B, Nootens C, Pecquet C, Tennstedt D, Vanhecke E. An epidemic of allergic contact dermatitis due to epilating products. *Contact Dermatitis* 2002;47:67–70.
- [37] Goossens A, Verhamme B. Contact allergy to permanent colorants used for tattooing a nipple after breast reconstruction. *Contact Dermatitis* 2002;47:250.
- [38] Andersen K. The time-dose-response relationship for elicitation of contact dermatitis in isoeugenol allergic individuals. *Tox and Appl Pharmacol* 2001;170:166–71.
- [39] Rastogi SC, Heydorn S, Johansen JD, Basketter DA. Fragrance chemicals in domestic and occupational products. *Contact Dermatitis* 2001;45:221–5.
- [40] Rastogi SC, Johansen JD, Menné T, Frosch P, Bruze M, Andersen KE, Lepoittevin JP, Wakelin S, White IR. Content of fragrance allergens in children's cosmetics and cosmetic toys. *Contact dermatitis* 1999;41: 84–8.