



**HAL**  
open science

## Les édulcorants de synthèse à fort pouvoir sucrant : saccharine, aspartame, acesulfame de potassium

Cécile Boussard

► **To cite this version:**

Cécile Boussard. Les édulcorants de synthèse à fort pouvoir sucrant : saccharine, aspartame, acesulfame de potassium. Sciences pharmaceutiques. 1991. dumas-03358952

**HAL Id: dumas-03358952**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03358952>**

Submitted on 29 Sep 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

1er exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I

U.F.R DE PHARMACIE

-----

Domaine de la Merci - La Tronche

-----

ANNEE 1991

N° d'ordre 7051

LES EDULCORANTS DE SYNTHESE A FORT POUVOIR SUCRANT

SACCHARINE - ASPARTAME - ACESULFAME DE POTASSIUM

Thèse

présentée à l'Université Joseph Fourier - Grenoble I  
pour obtenir le grade de DOCTEUR en PHARMACIE

par

Cécile BOUSSARD

[Données à caractère personnel]



Soutenue le 13 Décembre 1991 devant :

Madame le Professeur J. ALARY, Président du Jury

Madame A. VILLET, Maître de conférences

Madame F. MARECHAL, Pharmacien d'Officine.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I

U.F.R DE PHARMACIE

-----

Domaine de la Merci - La Tronche

-----

ANNEE 1991

N°d'ordre

LES EDULCORANTS DE SYNTHESE A FORT POUVOIR SUCRANT

SACCHARINE - ASPARTAME - ACESULFAME DE POTASSIUM

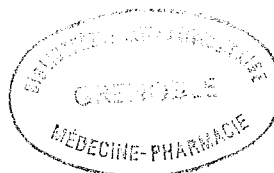
Thèse

présentée à l'Université Joseph Fourier - Grenoble I  
pour obtenir le grade de DOCTEUR en PHARMACIE

par

Cécile BOUSSARD

[Données à caractère personnel]



Soutenue le 13 Décembre 1991 devant :

Madame le Professeur J. ALARY, Président du Jury

Madame A. VILLET, Maître de conférences

Madame F. MARECHAL, Pharmacien d'Officine.



115 009974 5

Nous remercions Madame le Professeur J. ALARY, d'avoir accepté la présidence de ce jury.

Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour son aide et ses conseils apportés à la réalisation de ce travail, pour son accueil toujours aimable, encourageant et souriant.

Nous remercions Madame A. VILLET, Maître de Conférences et Madame F. MARECHAL, Pharmacien d'Officine, d'avoir accepté très gentiment de siéger dans ce jury.

A mes Parents,  
A ma soeur Nathalie,  
A mon frère David,

A Marc,

A Josée,  
A toutes les personnes  
que j'aime.

## PLAN

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : PERCEPTION DU GOUT SUCRE.....	4
I PERCEPTION DE LA SAVEUR SUCREE.....	5
II LES STRUCTURES GLUCOPHORES.....	7
III DEFINITION DU POUVOIR SUCRANT.....	9
DEUXIEME PARTIE : ASPECT LEGISLATIF.....	11
TROISIEME PARTIE : LES EDULCORANTS DE SYNTHESE ..... A FORT POUVOIR SUCRANT	17
I LA SACCHARINE.....	18
I.1 Structure et synthèse.....	18
I.2 Propriétés physico-chimiques.....	23
I.3 Etudes toxicologiques.....	27
I.4 Avantages/Inconvénients.....	35
I.5 Méthodes de dosage (en tant que matière première, dans les aliments et/ou les médicaments).....	37
I.6 Spécialités sur le marché.....	40
I.7 Conclusion.....	41
II L'ASPARTAME.....	42
II.1 Structure et synthèse.....	42
II.2 Propriétés physico-chimiques.....	46
II.3 Etudes toxicologiques.....	56
II.4 Avantages/inconvénients.....	61
II.5 Méthodes de dosage (en tant que matière première, dans les aliments et/ou les médicaments).....	64
II.6 Spécialités sur le marché.....	73
II.7 Conclusion.....	74
III L'ACESULFAME DE POTASSIUM.....	75
III.1 Structure et synthèse.....	75
III.2 Propriétés physico-chimiques.....	78
III.3 Etudes toxicologiques.....	80
III.4 Avantages/Inconvénients.....	81
III.5 Méthodes de dosage (en tant que matière première, dans les aliments et/ou les médicaments).....	83
III.6 Spécialités sur le marché.....	85
III.7 Conclusion.....	85
CONCLUSION.....	86
BIBLIOGRAPHIE.....	88

## ABREVIATIONS

Acésulfame K	: Acésulfame de potassium.
A.M.M.	: Autorisation de Mise sur le Marché.
D.C.P.	: Di-Céto-Pipérazine.
D.J.A.	: Dose Journalière Acceptable.
F.A.O.	: Food and Agriculture Organisation of the United Nations.
F.D.A.	: Food and Drug Administration.
O.M.S.	: Organisation Mondiale de la Santé.
O.T.S.	: Ortho-Toluène-Sulfonamide.
Å	: angström.
kg	: kilogramme.
mg	: milligramme.



I N T R O D U C T I O N

En 1840 les Français consommaient 2,7 kg de sucre par an et par personne, en 1980 ils en ont consommé 35,7 kg.

Sans atteindre la consommation américaine qui est de l'ordre de 60 kg par an et par personne, la consommation de sucre en France a considérablement augmenté. (52)

Ces chiffres sont impressionnants et, bien qu'une très grande partie de cette consommation passe inaperçue dans les fruits, les pâtisseries et autres sucreries, une fraction non négligeable est consommée sous forme de sucre en poudre ou en morceaux.

Cependant des modifications du comportement de la population française vis-à-vis du sucre ont été observées.

Des études entreprises en 1978 montrent que 10% des français de plus de 15 ans ont réduit leur consommation de sucre ou envisagent de le faire.

Ainsi, la consommation moyenne de sucre par an et par personne est passée de 35,7 kg en 1980 à 34,7 en 1988.

Cette consommation est estimée à 33,4 pour 1989. (47)

Ceci s'expliquerait par une information de plus en plus importante sur les "dangers" du sucre.

L'absorption excessive de saccharose peut entraîner des manifestations pathologiques telles que :

- \* désordres médicaux majeurs (diabète gras, obésité, hypertriglycéridémie et hyperlipidémie),
- \* inconvénients d'ordre esthétique (surcharge pondérale),
- \* caries dentaires.

L'avis des nutritionnistes est clair : nous consommons trop de glucides et notamment trop de sucres "rapides" (ils le sont presque tous).

Nous devons donc limiter notre consommation.

Pour cela nous avons deux possibilités :

- se passer du goût sucré,
- substituer le sucre.

Mais la saveur sucrée, synonyme de plaisir et de douceur, attire davantage que les saveurs acide, amère et salée.

Par conséquent, dans un but de prévention des caries dentaires, dans un but diététique, et pour l'usage des diabétiques, il est fondamental de trouver des produits de remplacement : les **édulcorants**. (44)

On nomme édulcorant toute substance qui, sans être du sucre, présente une saveur sucrée.

Il existe deux types d'édulcorants :

- \* les **édulcorants de charge** dont le pouvoir sucrant est inférieur à celui du saccharose (à poids égal), ce sont les polyols.
- \* les **édulcorants intenses** dont le pouvoir sucrant est supérieur à celui du saccharose (à poids égal), en voici les qualités essentielles :
  - fort pouvoir sucrant tout en conservant l'analogie la plus parfaite avec le sucre,
  - innocuité,
  - pouvoir calorique pratiquement nul,
  - stabilité notamment à la chaleur (permettant les préparations culinaires),
  - absence d'effets secondaires. (52)

Nous étudierons uniquement les édulcorants intenses à fort pouvoir sucrant.

Tous ne possèdent pas l'ensemble de ces qualités et nous en ferons donc une étude critique.

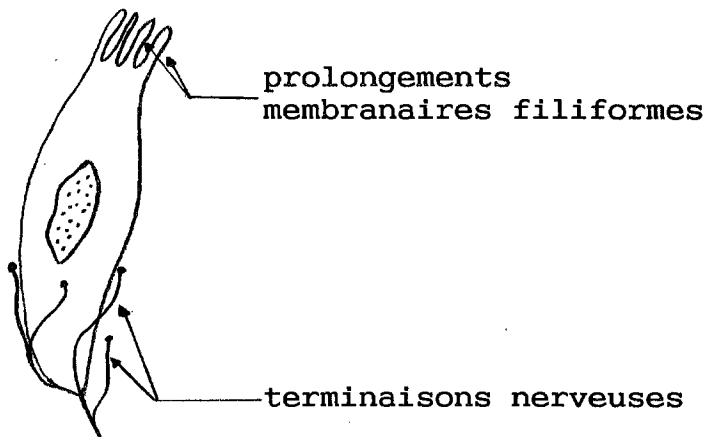
P R E M I E R E      P A R T I E

## I PERCEPTION DE LA SAVEUR SUCREE.

Afin de caractériser les structures glucosensibles il faut connaître le phénomène sensoriel lingual qui est à l'origine de la saveur sucrée.

Une fois dissoutes dans la salive, les substances sucrées parviennent à la surface de la langue. A ce niveau se trouvent des papilles linguales constituées de bourgeons gustatifs.

Figure 1 : La cellule sensorielle du goût. (19)



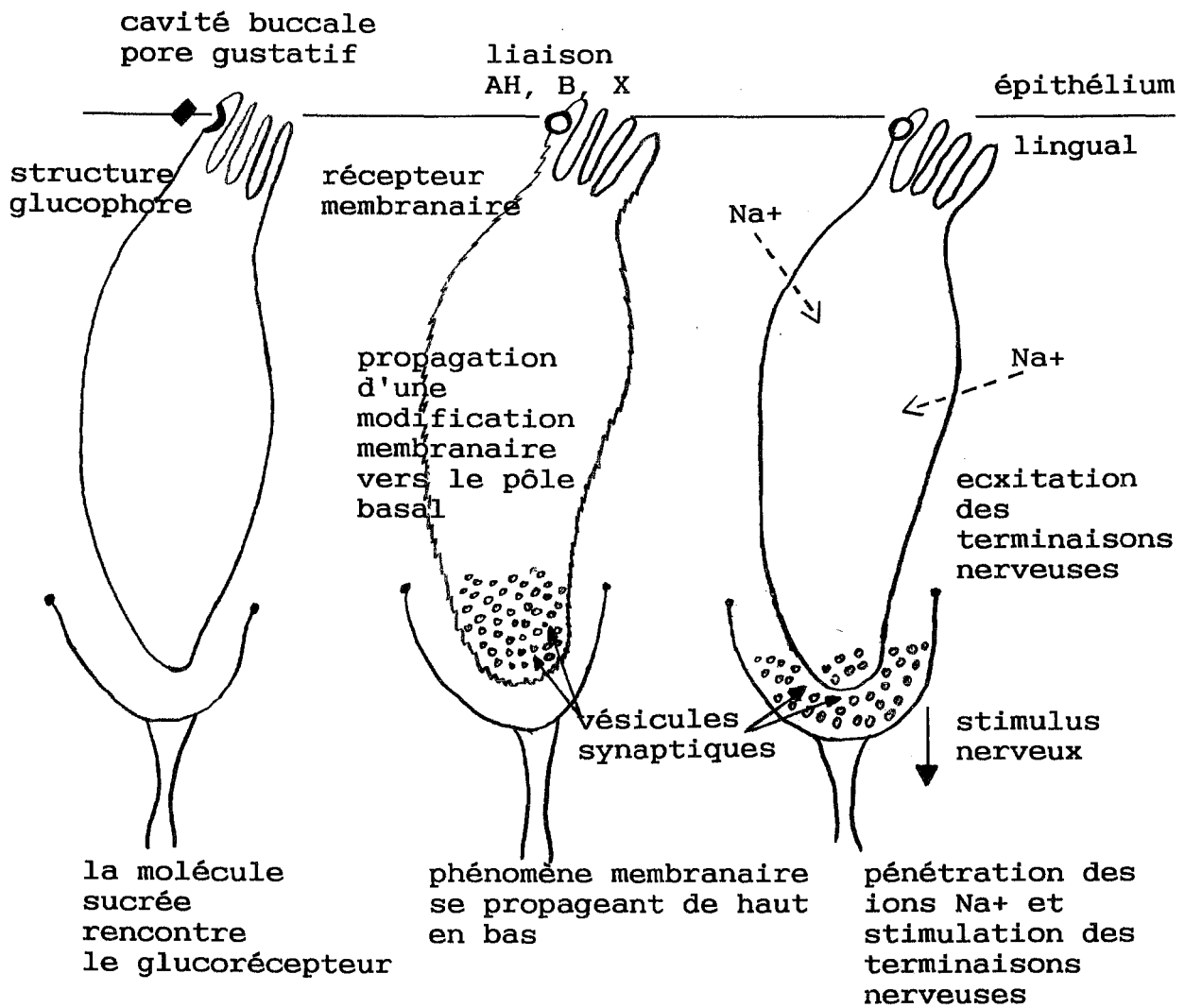
Chacun de ces bourgeons est formé de cellules sensorielles tassées les unes contre les autres. Ces cellules présentent à leur pôle apical des prolongements filiformes portant des récepteurs de nature protéique. La substance glucophore (sucrée) entre en contact avec ce récepteur membranaire glucosensible.

Il s'effectue un changement de conformation. Ce phénomène membranaire se propage de haut en bas entraînant des modifications de perméabilité membranaire: on observe une entrée d'ions  $\text{Na}^+$ . Les vésicules synaptiques répondent à ce signal et migrent vers les terminaisons nerveuses.

La réponse pharmacologique que reproduit parfaitement le mécanisme de perception du goût sucré est alors complète; il y a eu :

- pénétration
- liaison
- stimulus
- effet.

Figure 2 : Délivrance du message sensoriel à partir des bourgeons du goût. (19)



## II LES STRUCTURES GLUCOPHORES.

Le complexe protéine-substance sucrée responsable de la perception du goût sucré est dû à la présence d'une structure particulière.

Il s'agit d'un groupement AH-B où H est un proton et B un atome ou un groupement électronégatif basique. Ce groupement se retrouve dans tout composé possédant une saveur sucrée.

L'espace AH-B est rigoureusement défini, il est de l'ordre de 2,9 - 3,1 Å.

Cette théorie, appliquée à différentes substances sucrées, montrent que les groupements donneurs AH les plus fréquemment rencontrés sont :

-OH,

-NH<sub>3</sub>,

-NH,

-CH,

et que les atomes ou groupements accepteurs sont :

-O,

=O,

-Cl,

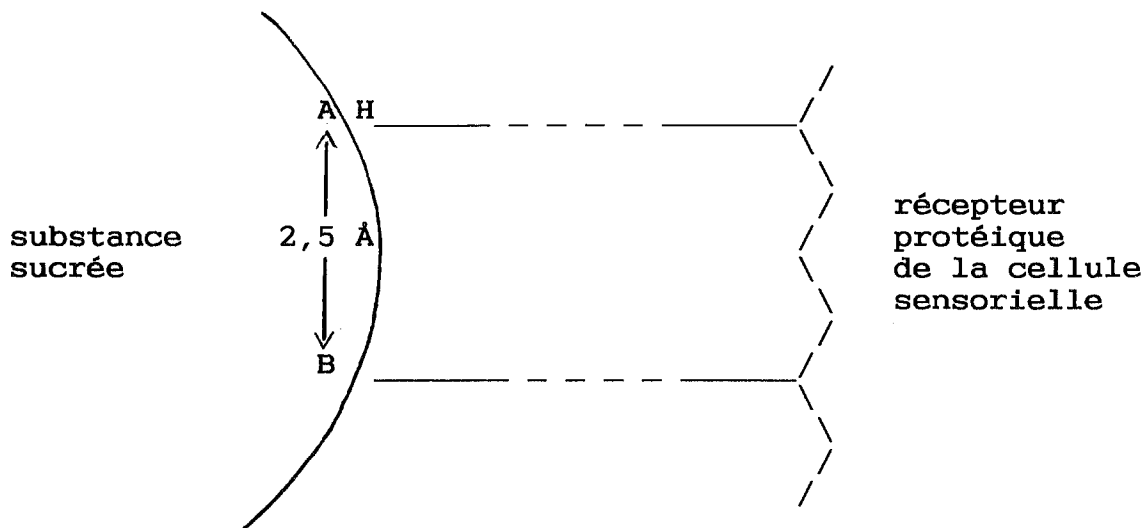
-C=C,

-COO.

La liaison entre la substance sucrée et la protéine glucosensible résulte de la formation d'un pont hydrogène intermoléculaire.

La figure 3 représente ce pont hydrogène.

**Figure 3 :** Représentation schématique de la liaison substance sucrée-protéine glucosensible. (5)

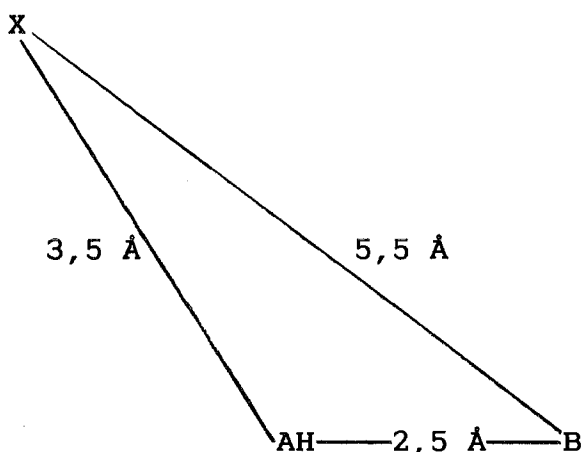


Cependant cette structure AH-B n'est pas une condition suffisante.

LEMONT et KRIER ont montré la nécessité d'un troisième site de liaison X, celui-ci de nature lipophile. (31)

Ce schéma de type tripolaire AH, B, X, constitue une bonne approche de la structure glucophore, mais celle-ci continue encore à faire l'objet de nombreuses recherches.

**Figure 4 :** Représentation schématique de la structure glucophore selon LEMONT et KIER. (5)





Différents aspects du phénomène "saveur sucrée" peuvent être précisés :

- l'élément lipophile semble intervenir dans le délai d'apparition de la saveur.
- la durée de cette saveur dépend de l'adaptation de la structure glucophore à son récepteur. Ce point est particulièrement intéressant, le reproche le plus souvent adressé aux édulcorants étant la persistance gênante du goût sucré.
- un autre problème est celui des saveurs parasites (saveur amère principalement) qui perturbent l'agrément de différents édulcorants. Ce phénomène serait dû à la proximité des cellules sensorielles, l'excitation membranaire de l'une pouvant se communiquer aux cellules voisines.
- d'autre part la force de la liaison AH-B traduit l'intensité du goût. La détermination de cette intensité, ou pouvoir sucrant, est délicate et doit obéir à une technique aussi rigoureuse que possible.

### III DEFINITION DU POUVOIR SUCRANT.

Le pouvoir sucrant permet de chiffrer l'intensité du goût sucré produit par un édulcorant.

Il est défini comme le rapport entre la concentration d'une solution de saccharose et celle d'un édulcorant donnant la même intensité sucrée.

Le pouvoir sucrant du saccharose est pris comme référence, il est égal à 1.

Aussi, dire que le pouvoir sucrant de l'acésulfame de potassium est de 200, signifie qu'un gramme de solution au 1/200 ème d'acésulfame a le même pouvoir sucrant qu'un gramme de saccharose.

Les tableaux I et II présentent les pouvoirs sucrants des principaux édulcorants.



**Tableau I : Pouvoirs sucrants des principaux édulcorants intenses. (6)**

EDULCORANTS INTENSES	POUVOIR SUCRANT
Acésulfame K	120- 200
Aspartame	200
Cyclamate	30
Dihydrochalcones	300-2000
Glycyrrhizine	50- 100
Monelline	1500-2000
Saccharine	300
Stéviolside	300
Thaumatine	2000-3000

**Tableau II : Pouvoir sucrant des principaux édulcorants de charge. (6)**

EDULCORANTS DE CHARGE	POUVOIR SUCRANT
<b>Polyols :</b>	
Mannitol	0,70
Sorbitol	0,50-0,70
Xylitol	1,00
<b>Polyols composés :</b>	
Lactitol	0,30-0,40
Maltitol, Isomalt-Palatinit	0,45
Sirop de Glucose hydrogéné	0,75
Polydextrose	0,10

DEUXIEME PARTIE

La législation concernant les édulcorants est différente selon les pays.

Ils sont vendus en officine, en magasins de diététique et dans les rayons alimentaires dans la plupart des pays occidentaux.

En France, le décret du 5 Janvier 1988 stipule que les édulcorants sont autorisés en tant qu'additif alimentaire et que leur vente au détail n'est plus réservée aux Pharmaciens.

Depuis ce décret du 5 janvier 1988, les édulcorants de synthèse ne sont plus considérés comme des médicaments, et ils peuvent être incorporés, en tant qu'ingrédients, dans des produits alimentaires.

Ainsi par des changements législatifs récents, le "sans sucre" qui avait des domaines d'utilisations très restreints voit son champ d'application s'agrandir.

L'arrêté du 11 mars 1988 fixe les conditions d'étiquetage, de présentation et de publicité (sans référence au sucre), ainsi que les conditions d'utilisation.

L'étiquetage doit préciser le nom de l'édulcorant en clair, sans que soit évoqué le terme "sucre", et doit spécifier certaines précautions :

- \* "contient de la phénylalanine" pour l'aspartame (problème de la phénylcétonurie),
- \* "à consommer avec modération par la femme enceinte" pour les saccharinates,
- \* "ne pas donner aux enfants de moins de 3 ans" pour tous. (54)

L'arrêté du 11 mars 1988 n'a rien prévu pour l'AMM éventuelle des édulcorants. Cependant certains industriels auraient conservé l'AMM pour en faire un argument commercial et il semble donc que le ministère ait laissé les intéressés choisir.

Ainsi, la plupart des nouveaux produits sont sans AMM, ceci paraissant logique pour des produits qui ne sont pas des médicaments. (44)

D'après l'arrêté du 11 mars 1988, l'emploi des substances suivantes, aspartame, acésulfame de potassium, saccharine et saccharinates de sodium, de potassium, d'ammonium et de calcium, est autorisé dans les produits alimentaires aux conditions suivantes :

L'aspartame est autorisé :

- à la dose maximale de 600 mg/kg de boisson prête à être consommée dans :

- \* les boissons sans alcool,
- \* les préparations à base d'extraits végétaux ou à base d'arômes apportant au plus 210 kj/l,
- \* les préparations à base de jus de fruits et ne contenant comme sucres que ceux apportés naturellement par le jus de fruits,

- à la dose maximale de 600 mg/kg ou 600 mg/l du produit prêt à être consommé dans :

- \* les laits fermentés et fromages frais nature, aromatisés ou aux fruits,

- à la dose maximale de 1000 mg/kg de produit fini prêt à être consommé dans :

- \* les crèmes-desserts,
- \* les desserts lactés,
- \* les desserts gélifiés,
- \* les flans et entremets,
- \* les préparations pour flans et entremets,

- à la dose maximale de 1000 mg/l dans :

- \* les glaces,
- \* les crèmes glacées,
- \* les sorbets,

- à la dose maximale de 3000mg/kg dans :

- \* les produits de confiserie et de chocolaterie,

- à la dose maximale de 6000 mg/kg dans :

- \* les gommes à mâcher ou chewing-gums,

- à la dose maximale de 100 mg/100 kcal du produit dans :

- \* les produits de régime destinés aux régimes hypocaloriques (aliments équilibrés à 1000 kilocalories maximum).

L'acésulfame de potassium est autorisé :

- à la dose maximale de 360 mg/l de boisson prête à être consommée dans :

- \* les boissons sans alcool,
- \* les préparations à base d'extraits végétaux ou à base d'arômes apportant au plus 210 kj/l,
- \* les préparations à base de jus de fruits et ne contenant comme sucres que ceux apportés naturellement par le jus de fruits,

- à la dose maximale de 5000 mg/kg dans :

- \* les gommes à mâcher ou chewing-gums.

La saccharine et ses sels de sodium, de potassium, d'ammonium et de calcium sont autorisés :

- à la dose maximale de 100 mg/l de boisson prête à être consommée dans :

- \* les boissons sans alcool,
- \* les préparations à base d'extraits végétaux ou à base d'arômes apportant au plus 210 kj/l,
- \* les préparations à base de jus de fruits et ne contenant comme sucres que ceux apportés naturellement par le jus de fruits. (27)

Le décret d'application du 18 mars 1988, publié au Journal Officiel, autorise la vente des édulcorants de synthèse en nature dans le circuit "grande distribution". (36)

Dans le domaine pharmaceutique, des médicaments grand public "sans sucre", c'est-à-dire édulcorés à l'aspartame, aux cyclamates, ont vu le jour, notamment en ce qui concerne les vitamines C, les produits contre les maux de gorge (vitamine C Sauter et Oberlin, Valda, collutoire Humex Fournier...). (9)

Tous ces médicaments sont soumis à des règles d'étiquetage promulguées par un arrêt de la F.D.A. en février 1970. (45)

Dans le domaine agro-alimentaire, de nombreux produits de consommation courante renferment des édulcorants : sodas, confitures, sirops, yaourts...

Cependant des édulcorants restent encore réservés à l'usage médical. C'est le cas notamment, du cyclamate qui est interdit dans le domaine agro-alimentaire.

En France, la prescription médicale reste obligatoire pour sa délivrance. (52)

La Dose Journalière Acceptable fut abaissée par l'O.M.S. de 70 mg/kg à 50 mg/kg.

Ceci, suite à des études montrant un phénomène de carcinogénèse et d'altérations chromosomiques, après ingestion de cyclamate.

En fait, ces troubles furent attribués non pas au cyclamate lui-même mais à la cyclohexylamine employée comme matière première dans la synthèse de cet édulcorant.

Chez l'individu sain le cyclamate ne se métabolisme pas et est éliminé intact par l'urine. Mais chez certains individus, une métabolisation anormale transforme l'édulcorant en cyclohexylamine, qui peut donner lieu avec le temps, à un développement néoplasique. (45)

Les cyclamates ont également été accusés d'être laxatifs.



TROISIEME PARTIE

## I LA SACCHARINE.

Découverte en 1879 par REMSEN et FAHLBERG, la saccharine est l'édulcorant le plus utilisé dans le monde.

En 1902, la loi des betteraviers interdit l'introduction d'édulcorants (il s'agit alors principalement de la saccharine) dans la fabrication des produits alimentaires.

En 1917, un décret autorise jusqu'à l'armistice l'usage de la saccharine dans certaines préparations alimentaires industrielles, pour cause de pénurie de sucre. (43)

Aux U.S.A., le marché de la saccharine prend un essor considérable dans les années soixante.

On la trouve alors dans de nombreux produits alimentaires "mini-calories" (limonades, confitures...).

En 1978, le marché Américain était estimé à 18 milliards de francs.

Depuis le 5 Janvier 1988, la saccharine est autorisée en France comme additif alimentaire.

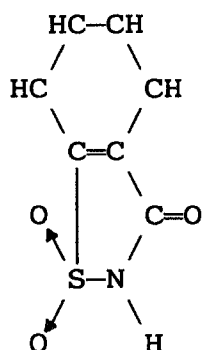
### I.1 STRUCTURE ET SYNTHÈSE.

La saccharine est un dérivé cyclique : le sulfimide benzoïque.

C'est une molécule de synthèse.

La masse moléculaire de la saccharine est de 183,18; celle du saccharinate de sodium est de 205,13.

Figure 5 : Formule développée de la saccharine.



3-oxo-2,3-dihydro-1,2-benzisothiazide-1,1-dioxyde

Il existe deux procédés de synthèse de la saccharine, celui de REMSEN et FAHLBERG et celui de MAUMEE.

Chacun des procédés entraîne la formation d'impuretés. Ceci est important à noter car nous verrons que les problèmes de toxicité de la saccharine sont essentiellement dus aux impuretés de synthèse.

Les figures 6 et 7 représentent ces deux procédés de synthèse :

- Le procédé de REMSEN et FAHLBERG (1879) :  
(Figure 6)

Le matériel de base est le toluène.

Ce procédé entraîne l'apparition des impuretés suivantes :

- \* o-toluènesulfonamide,
- \* p-toluènesulfonamide,
- \* acide o-sulfamoylbenzoïque,
- \* acide p-sulfamoylbenzoïque,
- \* acide o-sulfobenzoïque,
- \* acide p-sulfobenzoïque.

Ce procédé est encore utilisé au Japon et au Royaume-Uni.

- Le procédé de MAUMEE (1970) :  
(Figure 7)

Le matériel de base est de l'anhydride phtalique.  
Ce procédé entraîne l'apparition des impuretés suivantes :

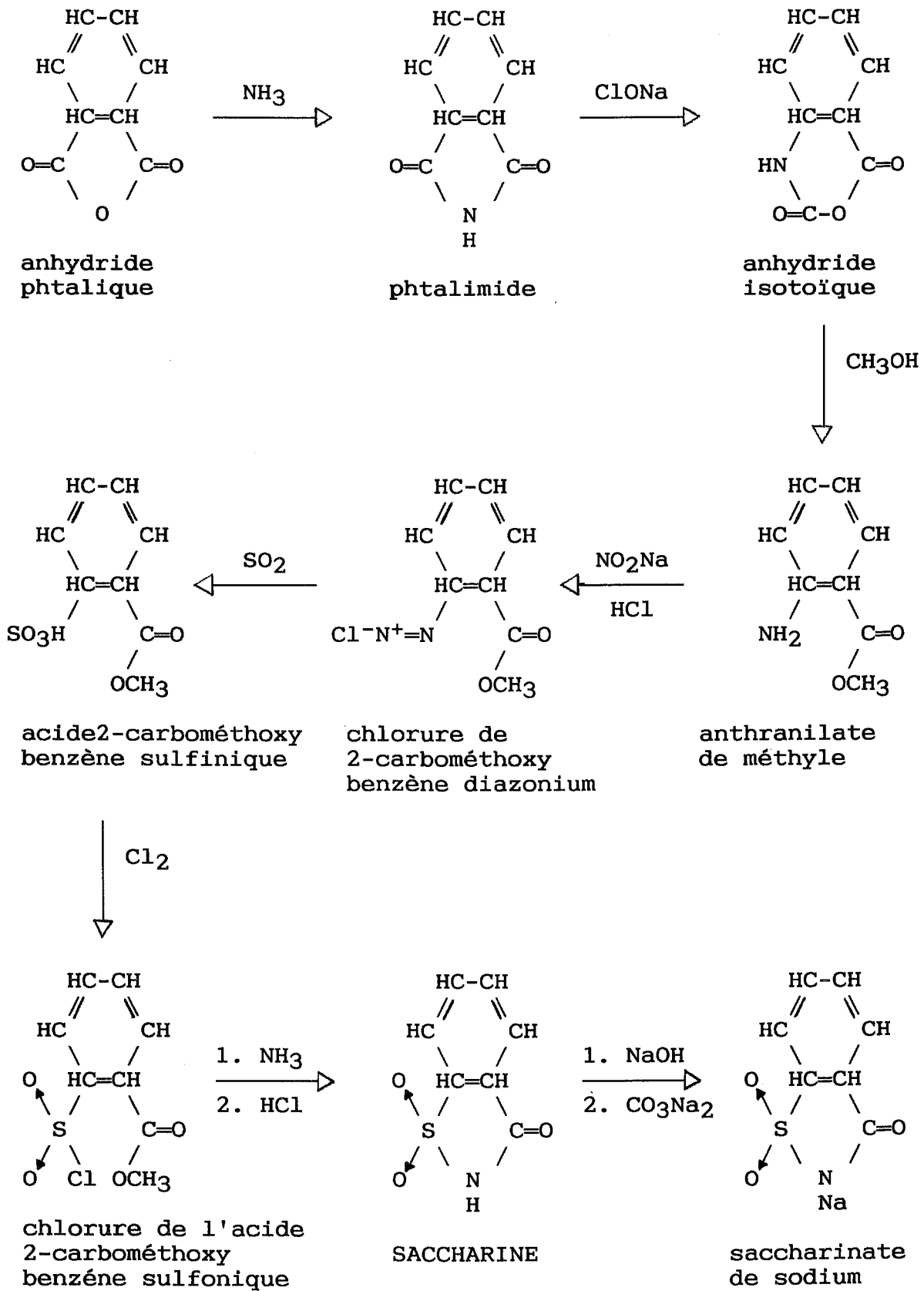
- \* phtalimide,
- \* acide anthranilique,
- \* sel disulfide,
- \* acide o-sulfamoylbenzoïque,
- \* acide o-sufoylbenzoïque.

Ce procédé est utilisé aux U.S.A., il permet d'obtenir une saccharine beaucoup plus pure.

L'analyse des impuretés contenues dans les saccharines commerciales a été faite par la Section de Toxicologie de la branche canadienne de la protection de la santé : l'impureté principale des saccharines commerciales est l'ortho-toluènesulfonamide.



Figure 7 : Synthèse de la saccharine selon la méthode de MAUMEE. (19)



## I.2 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.

Selon l'arrêté du 11 mars 1988,

- description : poudre blanche cristalline, pratiquement inodore, ayant un goût sucré prononcé,
- teneur : pas moins de 99% , calculée sur la matière sèche,
- perte à la dessiccation : pas plus de 1% (105°C, 2 heures),
- cendres sulfatées : pas plus de 0,2% de la matière sèche après calcination à 800°C,
- sélénium : pas plus de 30 mg/kg,
- toluènesulfonamides : pas plus de 25 mg/kg.

La saccharine est relativement thermostable.

La saccharine est peu soluble dans l'eau : 3 mg/ml, c'est pourquoi elle est utilisée sous forme de sels de sodium ou d'ammonium.

Le saccharinate de sodium présente, en effet, une solubilité de 833 mg/l. (42)

### I.2.1 Solubilité de la saccharine

Solubilité de la saccharine : 1g / 290ml d'eau,  
1g / 25ml d'eau à 100°C,  
1g / 31ml d'alcool,  
1g / 12ml d'acétone.

Solubilité des sels  
de saccharine : 1g / 1,5ml d'eau. (19)

### I.2.2 Stabilité de la saccharine

La saccharine est stable jusqu'à 500°C, sans dégradation.

La saccharine résiste à l'hydrolyse dans une zone de pH pouvant aller de 3,3 à 8. (19)

L'hydrolyse acide de la saccharine entraîne la formation d'o-sulfobenzoate d'ammonium.

L'hydrolyse alcaline donne naissance à l'acide o-sulfamoyl benzoïque sous forme de sel. (19)

La Pharmacopée Française, IX ème édition, prescrit la recherche d'impuretés, par chromatographie sur couche mince :

- \* o-toluène sulfimide,
- \* acide para-sulfamidobenzoïque.

La tolérance pour ces impuretés est de 500 ppm. (19)

La saccharine est le plus souvent employée sous forme de saccharinate de sodium dihydraté du fait de la plus grande solubilité de la forme sodique : 1 gramme dans 1,5 millilitre d'eau, comparativement à la saccharine : 1 gramme dans 290 millilitres d'eau.

Les solutions tamponnées (pH 3 à 9) de saccharine sont thermostables 1 heure et sans modification du goût sucré jusqu'à 150°C.



### I.2.3 Métabolisme de la saccharine.

La saccharine est rapidement absorbée; elle est excrétée, inchangée, dans les urines en 24 à 48 heures.

Chez le rat, seulement 20% à 30% d'une dose orale de saccharine sont retrouvés dans les selles. (Figure 8)

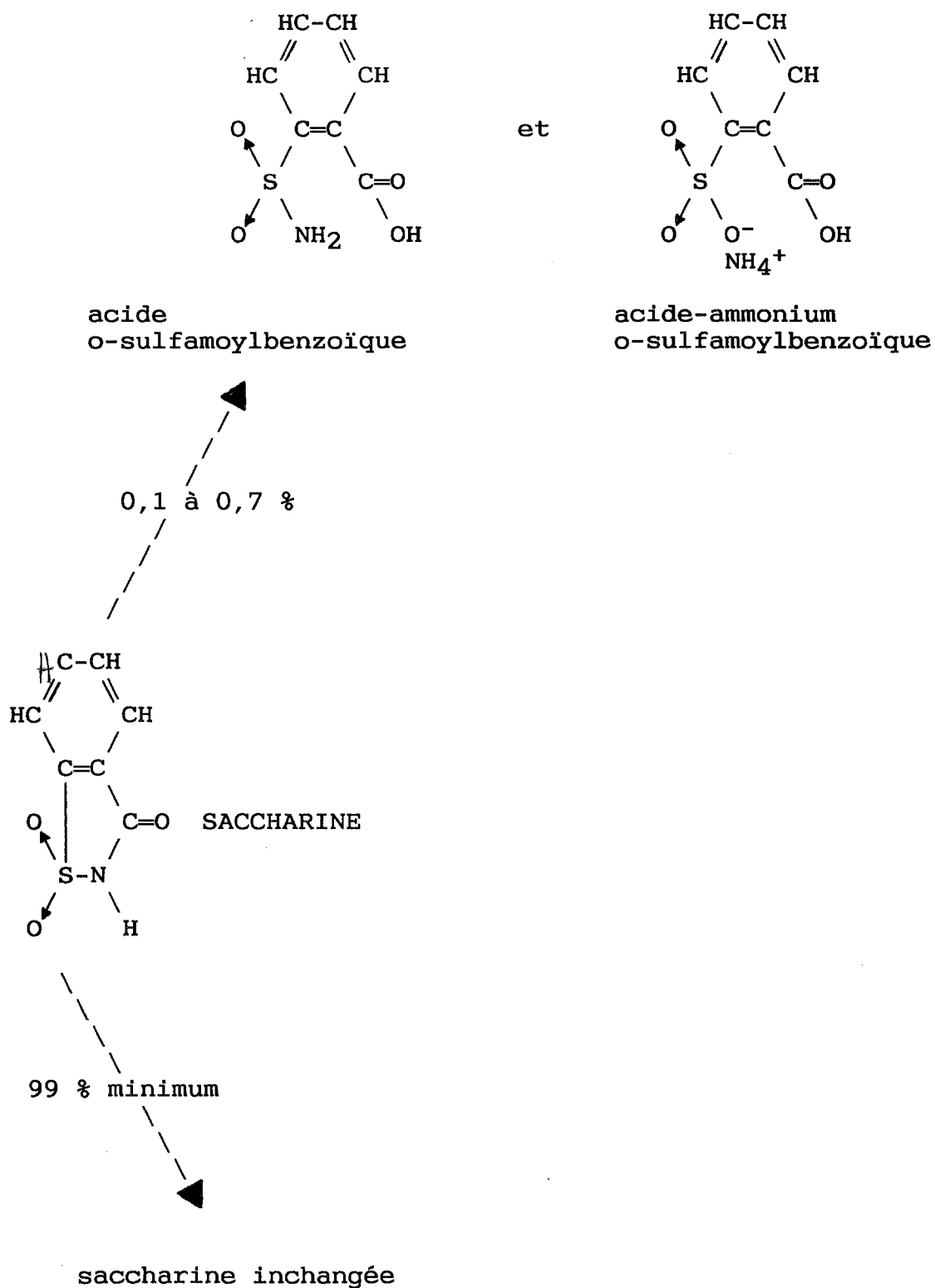
Chez l'homme, environ 5% de la dose sont retrouvés dans les selles. (19)

Chez les animaux il semblerait qu'un très faible pourcentage de la quantité absorbée soit métabolisé.

L'étude du métabolisme de la saccharine, réalisée par administration de saccharine marquée par voie buccale, montre que la saccharine est excrétée dans les 48 heures, à 98,1%, dont la moitié dans les 6 premières heures et 0,3% entre 48 heures et 72 heures.

Une légère tendance à l'accumulation dans la vessie est observée chez la souris lors de l'administration de doses répétées, mais l'excrétion de la quantité accumulée se fait dans les 72 heures qui suivent l'arrêt du traitement.

Figure 8 : Métabolisation de la saccharine chez le rat.  
(35) (19)



### I.3 ETUDES TOXICOLOGIQUES.

Peu de temps après sa découverte, un procès a été intenté à la saccharine afin de démontrer sa toxicité éventuelle.

En réalité seules les impuretés contenues dans la saccharine, en raison du procédé de fabrication défectueux, étaient alors en cause.

Mais la technologie moderne a depuis permis de dominer ce problème.

La saccharine est fabriquée selon deux méthodes, celle de REMSEN et FAHLBERG et celle de MAUMEE. (42)

Le procédé de REMSEN et FAHLBERG, encore employé au Japon, en Corée et au Royaume-Uni, conduit à un taux d'impuretés important et comprenant de 11 à 5050 ppm d'orthotoluènesulfonamide.

Le procédé de MAUMEE, employé aujourd'hui aux U.S.A., conduit à un taux d'impuretés bien plus faible.

La saccharine que l'on trouve actuellement dans le commerce contient comme principale impureté de l'orthotoluène sulfonamide (O.T.S.) dont la quantité limite a été fixée à 500 ppm par l'O.M.S.

Les produits commercialisés en France sont tous très en dessous des normes : 10 ppm.

Une étude de la F.D.A. réalisée aux U.S.A. a permis d'évaluer à 363 mg la quantité de saccharine consommée par jour, par le biais des boissons édulcorées. Cette consommation correspond à 1,8 mg d'O.T.S. (42)

En 1975, STAURIC et ses collaborateurs montrent que la saccharine préparée par la méthode de REMSEN et FAHLBERG contient beaucoup plus d'O.T.S. (118 à 5050 ppm) que celle préparée par la méthode de MAUMEE qui n'en contient que 2,5 ppm au maximum. (35)

La F.D.A. a pris en considération ces résultats et a conseillé en 1972 de limiter la dose de saccharine chez les adultes à 1 gramme par jour, ce qui était bien au dessus des quantités alors consommées.

Cependant la saccharine a été très controversée et fut encore accusée de favoriser certains cancers.

Certains auteurs ont démontré l'innocuité de la molécule, d'autres l'ont rendue responsable des pires méfaits, tels que gastro-entérites, arrêts de croissance, néphrites hématuriques, dyspepsies, cancers de la vessie.

Mais il faut rappeler que les expériences sur lesquelles s'appuient ces déclarations, sont souvent effectuées à des doses très élevées. (6)

Exprimées en sucre chez l'homme, elles correspondraient à l'ingestion de plusieurs centaines de kilogrammes de sucre par jour.

Depuis 1977, la polémique sur l'usage de la saccharine et les études sur sa toxicité éventuelle se sont poursuivies.

### I.3.1 Pouvoir cancérigène.

La toxicité de la saccharine a surtout été étudiée en vue d'examiner le risque cancérigène, essentiellement vésical, sur l'animal et sur l'homme. (22)

Certaines études avaient laissé planer le doute d'un possible effet carcinogène. Il a en fait été révélé que les facteurs cancérigènes qui avaient été attribués à la saccharine étaient dus à des impuretés ou à des doses de consommation trop excessives. (9)

En 1973, HICKS et ses collaborateurs avancèrent que l'o-toluène-sulfonamide (O.T.S.), contaminant la saccharine commerciale, pourrait présenter des effets cancérigènes.

Des études menées par divers chercheurs de l'Institut du Cancer du Canada en collaboration avec les Universités de Vancouver, de Halifax et de Saint-John, montrent une relation positive entre la consommation de saccharine et l'apparition de cancers de la vessie.

A la suite de cette étude, réalisée sur un échantillon de 480 hommes et 152 femmes, le gouvernement canadien intervint pour restreindre l'usage de l'édulcorant.

Chez le rat, la saccharine diminue l'activité de la guanylate-cyclase dans la vessie, le rein, le foie, l'estomac et le poumon ; cet effet est retrouvé chez un certain nombre de carcinogènes chimiques mutagènes. (22)

En 1970, BRYAN, de l'Université du Wisconsin, réalisa des études prouvant que des cancers de la vessie s'étaient produits chez plus de la moitié des 130 cobayes soumis à l'action de cet édulcorant.

Les études de toxicologie portent essentiellement sur les rongeurs :

- \* chez la souris : une étude sur 6 générations avec de la saccharine (REMSSEN-FALHBERG avec 0,5% d'O.T.S.), du cyclamate de sodium ou leur mélange, a montré l'absence d'effets toxiques, carcinogènes, embryotoxiques ou tératogènes. (22)
  
- \* chez le rat : TAYLOR et ses collaborateurs, signalent l'augmentation significative des hyperplasies vésicales non pré-cancéreuses chez la femelle, et des néoplasmes bénins et malins chez le mâle, suivant l'administration de saccharine REMSEN-FALHBERG à la dose de 7,5% de l'alimentation.

Cette incidence accrue des tumeurs vésicales est retrouvée chez les rats mâles et femelles lorsqu'ils reçoivent de la saccharine sodique REMSEN FALHBERG dans l'eau de boisson ou dans l'alimentation.

Avec la saccharine MAUMEE (sans O.T.S.), les résultats sont similaires : TAYLOR et FRIEDMAN, dans une étude sur 2 générations notent l'accroissement des tumeurs vésicales chez les mâles recevant 7,5% de saccharine, ARNOLD et ses collaborateurs signalent déjà cet accroissement pour les mâles à la dose de 5%.

Ainsi la survenue de néoplasmes vésicaux ne serait pas consécutive à la présence d'O.T.S. (22)

De nombreuses études montrent que la saccharine peut agir comme agent inducteur de tumeurs. Cette hypothèse est étayée par des expériences sur le rat utilisant comme initiateur des agents carcinogènes à des doses suffisamment faibles pour qu'ils n'induisent pas de tumeur à eux seuls. L'administration de tels agents, avant ou en même temps que la saccharine, provoque une augmentation significative des néoplasmes, des hyperplasies, des papillomes et des carcinomes vésicaux. (22)

Mais le fait que la saccharine possède des propriétés de promoteur carcinogène, n'exclue pas le fait qu'elle puisse présenter une activité faible mais réelle de carcinogène complet : l'administration de saccharine sodique de MAUMEE à des rats, à la dose de 5%, provoque une hyperplasie épithéliale mineure à foyers multiples avec, sur de nombreuses cellules hyperplasiques, des microvillosités polymorphes retrouvées lors d'utilisation de carcinogènes connus. (22)

La haute incidence des tumeurs spontanées chez les rongeurs a conduit les chercheurs à utiliser des primates plus proches de l'homme :

\* l'administration orale de saccharine chez le singe à la dose de 25 mg/kg/j (dose d'exposition rencontrée chez l'homme équivalente à la consommation de 5 sodas édulcorés à la saccharine par jour) n'a entraîné ni mort, ni aucun effet carcinogène ou toxique après plus de 7 ans de traitement. (22)

Une étude épidémiologique fut réalisée au Canada en 1977 : elle avait établi une corrélation positive entre l'utilisation d'édulcorants et le cancer de la vessie.

Cette même étude, fortement contestée fut reprise deux ans plus tard : seule la consommation de plus de 8 comprimés de saccharine par jour, chez l'homme et non chez la femme, conduit à une augmentation du risque de cancer.

Les quatre études ultérieures américaines se sont révélées négatives : l'augmentation de la fréquence et de la durée d'utilisation de la saccharine n'est pas associée à un accroissement du risque. Chez les diabétiques, utilisateur d'édulcorants, la mortalité par cancer vésical n'a pas été augmentée. (22)

La différence d'effets de la saccharine chez le rat et chez l'homme peut s'expliquer de 3 manières différentes :

- \* les édulcorants ne sont pas carcinogènes pour la vessie de l'homme du fait de la non-susceptibilité de l'espèce humaine, de la non-exposition in utero aux édulcorants et de la durée de vie trop courte de l'homme par rapport à la période de latence conférée par l'absorption de doses aussi basses,
- \* les édulcorants sont des carcinogènes si faibles que leurs effets sont difficilement perçus,
- \* le temps suffisant pour qu'un effet carcinogène apparaisse n'est pas écoulé depuis les années 60 où l'exposition aux édulcorants de synthèse devint massive ; des périodes de latence de 30 à 50 ans ont été observées pour des cancers vésicaux liés à des risques professionnels. (22)

Cependant ces résultats rassurants, permettant d'exclure la possibilité d'un effet carcinogène fort ou modéré de la saccharine, doivent rester tempérés. (22)

Toutes les études positives ou négatives n'excluent pas le fait que la saccharine, promoteur faible, favorise l'induction de tumeurs par d'autres cancérigènes de l'environnement : virus oncogènes, nitrosamines des aliments, dérivés cancérigènes du tabac, surtout s'il y a eu exposition durant la vie embryonnaire et si elle est administrée à doses répétées, massives et sur une longue période. (22)

### I.3.2 Pouvoir tératogène.

D'une façon générale, les études de tératogénicité réalisées sur des rats, des souris, des chiens, sont négatives.

En effet la plupart des études ne montrent pas de lésions chromosomiques, ni d'anomalies génétiques après administration de saccharine chez l'animal.

Cependant des études réalisées par J.LEDERER sur des rats Wistar donnent les conclusions suivantes :

- \* la saccharine, préparée par la méthode de REMSEN et FAHLBERG à la concentration de 0,3 % dans la nourriture des rates gestantes, augmente le nombre de résorptions foetales; celle préparée par la méthode de MAUMEE, même à la concentration de 3 % ne provoque pas d'augmentation des résorptions foetales. (35)

Ces travaux révèlent une action tératogène de deux impuretés :

- \* l'acide orthosulfamoyl benzoïque,
- \* le sulfobenzoate d'ammonium.

L'ortho-toluène-sulfonamide ne serait pas responsable des effets tératogènes éventuels de la saccharine.

Les travaux de LEDERER concluent que l'on ne peut édulcorer les aliments destinés au grand public qu'avec de la saccharine préparée par la méthode de MAUMEE, qui seule donne des garanties suffisantes de pureté.

Tant que les différentes études donnent des résultats contradictoires, il faut rester prudents et utiliser une saccharine de grande pureté.

Par sécurité, son emploi sera évité chez la femme enceinte. (5)

### I.3.3 Autre effet secondaire.

La saccharine présente un effet hypoglycémiant.

Il serait dû à des récepteurs glucosensibles de l'épithélium entéral et de la langue, point de départ d'un réflexe insulino-sécréteur.

Ce phénomène s'observe également avec les cyclamates et l'aspartame. (5)



#### I.3.4 Dose Journalière Acceptable.

La D.J.A. (Dose Journalière Acceptable) a été fixée à 2,5 mg/kg/j. (22)

La D.L. 50 orale de la saccharine sodique est de 17,5 g/kg chez la souris et de 14,2 g/kg chez le rat Wistar.

En Espagne, le 25 juin 1977, la Direction Générale de la Santé fait paraître un rapport à propos de la consommation de saccharine.

Les experts en additifs alimentaires du Comité Mixte F.A.O./O.M.S., présentent, en 1984, les conclusions suivantes :

- \* les études effectuées sur des populations consommant de façon habituelle de la saccharine ne signalent pas d'augmentation du risque du cancer de la vessie,
- \* il est convenable de réaliser, jusqu'en 1980, des recherches pour essayer de prouver si les dangers indiqués par les chercheurs canadiens sont réels ou non,
- \* comme mesure de précaution, et en attendant les résultats des travaux entrepris, la Dose Journalière Acceptable pour l'homme est fixée à 2,5 mg/kg soit l'équivalent de 60 à 80 g de sucre. (45)

Aux Etats-Unis, la saccharine est très largement utilisée, mais la F.D.A. n'envisage pas son retrait. La politique américaine opte plutôt pour une pluralité des édulcorants afin de partager les risques. Ainsi l'interdiction de la saccharine entraînerait une forte augmentation de la consommation d'aspartame ou d'autres édulcorants. (5)

Le 29 mars 1978, la Communauté Economique Européenne édicte des recommandations aux états membres au sujet de l'utilisation de la saccharine :

- \* la D.J.A. de 0,25 mg/kg est approuvée,
- \* il faut une description précise et détaillée des critères de pureté, comprenant les concentrations limites en impuretés,
- \* la saccharine ne devrait pas être utilisée dans la préparation des aliments spécialement destinés aux jeunes enfants de moins de trois ans,
- \* il faut limiter la dose de saccharine absorbée par les enfants de moins de 12 ans et les femmes enceintes,
- \* le consommateur devra être convenablement informé de la présence de saccharine dans tout aliment quel qu'il soit, et ce par une information précise figurant sur l'emballage.

Cette dernière recommandation n'est pas toujours respectée, certains sodas ne présentent pas clairement leur teneur en différents édulcorants.

#### I.3.5 Précautions d'emploi.

- \* **Grossesse** : les études de tératogenèse animale s'étant révélées négatives, elles ne permettent pas de répondre avec certitude au problème de l'effet tératogène chez la femme. Par prudence, il est recommandé de ne pas consommer de saccharine en période de grossesse.

- \* **Utilisation chez l'enfant** : pas d'utilisation avant l'âge de 3 ans.
  
- \* **Régimes hyposodés** : tenir compte de la teneur en sodium des spécialités à base de saccharinate de sodium.
  
- \* **Photosensibilisation** : quelques rares cas ont été attribués à la saccharine.

#### I.4 AVANTAGES / INCONVENIENTS.

##### I.4.1 Avantages.

Le pouvoir sucrant de la saccharine est de 300 à 500.

Le pouvoir calorique de la saccharine est nul, la saccharine n'a donc aucune valeur nutritive, ce qui lui a coûté d'être mise à l'écart aux U.S.A. en 1912.

Les Américains craignaient en effet de voir apparaître des déficits nutritionnels chez les personnes utilisant la saccharine à la place du sucre.

Même revenus de cette idée de déficit nutritionnel, les Américains apprécient peu la saccharine en raison de son arrière goût déplaisant. (19)

Les premiers grands consommateurs furent les diabétiques.

La stabilité de la saccharine sous forme sèche est quasi-illimitée même dans des conditions de conservation non contrôlées. (15)

La stabilité à la chaleur de la saccharine permet son utilisation pour la cuisson de certains plats.

La saccharine a une très bonne stabilité dans les boissons, pasteurisées ou non, et ce, dans une gamme très étendue de pH (2 à 9) qui répond bien à tous les besoins de ce secteur. (15)

Le saccharinate d'ammonium est utilisable dans les régimes hyposodés stricts ou désodés.

Le prix de revient de la saccharine est bien inférieur à celui d'édulcorants plus récents comme l'aspartame ou l'acésulfame de potassium. (5)

#### I.4.2 Inconvénients.

Le pouvoir sucrant de la saccharine diminue lorsque la concentration augmente : s'il est d'environ 350 fois celui du sucre à la concentration seuil, il n'est plus que de 100 lorsqu'on triple cette concentration. (22)

La saccharine traverse la barrière placentaire.

La saccharine présente un arrière-goût amer d'autant plus important que la concentration est plus forte.

La saccharine possède un léger arrière-goût métallique.

Certaines molécules ont été utilisées pour masquer cet arrière-goût : les ribonucléotides, les ribonucléosides, le D-tryptophane, les dipeptides, le citrate, le tartrate, le chlorure de sodium associé au bicarbonate de sodium. (22)

On note également que l'adjonction de cyclamates dans la proportion de 10 parties de cyclamate pour 1 de saccharine -SUCARYL- permet la disparition de l'amertume et un relèvement du seuil de perception du goût métallique propre aux cyclamates. (22)

Par effet de synergie, l'addition de cyclamate induit une augmentation du goût sucré.

Le principal problème posé par la saccharine reste sa "sécurité". En effet le problème des polluants et celui d'un éventuel effet cancérigène, rend "suspecte", aujourd'hui encore, la saccharine. (15)

I.5 METHODES DE DOSAGE (en tant que matière première, dans les aliments et/ou les médicaments).

I.5.1 Pureté de la saccharine.

La pureté de la saccharine est un élément capital à son utilisation et à son innocuité.

La Pharmacopée Française et le Food Chemical Codex imposent une limite pour l'ortho et le para-toluène sulfonamide de 25 ppm. On note que les normes Allemandes sont encore plus strictes : 10 ppm.

La détermination des toluènes sulfonamides se fait par chromatographie sur couche mince ou par chromatographie en phase gazeuse.

Le protocole de dosage décrit par MOOSER permet d'obtenir, avec une bonne reproductibilité, une bonne précision : la limite de détection est de l'ordre de 1 ppm.

I.5.2 Dosage de la saccharine dans les aliments.

**I.5.2.a** Dosage par chromatographie.

Le dosage de la saccharine dans les aliments est le plus souvent réalisé par chromatographie liquide haute performance.

A titre d'exemple, voyons le protocole proposé par TYLER pour le dosage de la saccharine dans les boissons au cola :

- \* l'échantillon dégazéifié est dilué et injecté dans une colonne C18,
- \* la phase mobile est constituée de 15% d'acétonitrile pour 85% de tampon phosphate de tétraéthylamonium ajusté à pH 4,3 avec de la soude,
- \* la lecture se fait à 214 nm.

Le chromatogramme ainsi obtenu permet le dosage de la saccharine dans un milieu contenant également de la caféine, de l'aspartame, du benzoate de sodium.

Le chromatogramme ainsi obtenu est représenté par la figure 9.

Dans de telles conditions, la limite de détection de la saccharine est estimée à 0,2 mg / 100 ml avec un pourcentage d'erreur de 0,32 %.

Cette méthode, idéale pour de nombreuses boissons gazeuses, doit être utilisée prudemment pour des produits contenant des arômes artificiels ou des colorants; il faudra alors s'assurer que ces derniers ne perturbent pas le dosage.

#### I.5.2.b Dosage par spectrophotométrie. (5)

Face aux méthodes chromatographiques, la formation puis l'extraction d'un complexe saccharine-colorant basique peut offrir une alternative simple pour un dosage rapide de la saccharine. Le résultat est obtenu par spectrophotométrie.

Le colorant le plus approprié semble être le bleu Nil.

En milieu acide (tampon acide-acétate de sodium à pH 4), la saccharine et le bleu Nil forment un composé extractible par la méthyl-isobutyl-cétone.

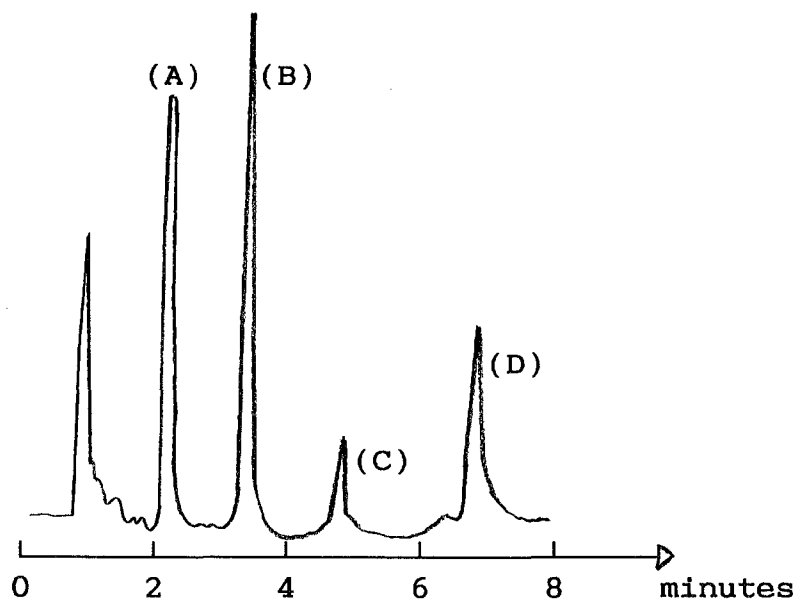
Ce complexe permet alors la détermination de la quantité de saccharine présente par spectrophotométrie; la lecture se fait à 630 nm.

La loi de BEER LAMBERT est vérifiée pour des concentrations allant de 0,1 à 3,5 g/ml en phase aqueuse.

Cette méthode peut être appliquée avec une bonne sélectivité aux boissons rafraîchissantes.

Cette méthode représente une méthode de dosage de routine tout à fait acceptable.

Figure 9 : Chromatogramme d'une boisson au cola : (5)



Cette boisson contient :

- \* 20 mg / 100 ml de saccharinate de sodium pic (A),
- \* 12 mg / 100 ml de caféine pic (B),
- \* 12 mg / 100 ml d'aspartame pic (C),
- \* 20 mg / 100 ml de benzoate de sodium pic (D).

I.6 SPECIALITES SUR LE MARCHE.  
(Liste non exhaustive)

- A-SUCREL : Sacharine  
Poudre.
- D-SUCRIL : Saccharinate de sodium  
Comprimés et poudre.
- GAOSUCRYL : Saccharinate de sodium  
Comprimés  
Possède une A.M.M.
- HERMESETAS : Saccharinate de sodium  
Comprimés.
- ODA : Saccharinate de sodium  
Poudre et comprimés.
- SKUN-SUC : Saccharinate d'ammonium  
Poudre et comprimés,  
Spécialement étudié pour convenir aux  
régimes hyposodés stricts ou désodés :  
ne contient pas de sodium,  
Comprimés et poudre peuvent atteindre  
une température de cuisson élevée.
- SLUN-SUC : Saccharinate d'ammonium  
Liquide.
- SPUN-SUC : Saccharinate d'ammonium  
Poudre.
- SUCARYL : Saccharinate de sodium associé au  
cyclamate de sodium  
Poudre, liquide et comprimés.
- SUCLINE : Saccharinate d'ammonium  
Comprimés et poudre.



SUCREDULCOR : Saccharinate de sodium  
Comprimés, liquide et poudre.

SUCRETTES : Saccharinate de sodium  
Comprimés.

SUCROMAT : Saccharinate de sodium  
Poudre en "briquet-doseur".

SUN-SUC : Saccharinate de sodium  
Comprimés et poudre.

#### I.7 CONCLUSION.

La consommation de saccharine diminue d'année en année au profit de l'aspartame. (44)

Le marché des saccharines continue à être en légère régression.

L'aspartame capte la quasi-totalité des nouveaux consommateurs d'édulcorants alors que la saccharine ne se contente que des anciens consommateurs habitués à son léger goût métallique.

Le profil du consommateur de saccharine est celui d'une personne plutôt âgée qui consomme des édulcorants surtout pour des raisons de santé. (44)

Les nombreuses études réalisées sur la saccharine n'ont pas encore permis de mettre tout le monde d'accord sur son innocuité.

Les résultats expérimentaux contradictoires peuvent être expliqués par les conclusions des travaux de STAURIC. (35)

Ces travaux ont montré que la teneur en O.T.S des échantillons utilisés peut varier de 118 ppm à 5050 ppm.

Devant les "problèmes" posés par l'utilisation de la saccharine, ne serait-il pas souhaitable de limiter son usage aux cas médicaux : diabète - obésité ?

## II L'ASPARTAME.

En 1965, à Chicago, une équipe de chercheurs des Laboratoires Pharmaceutiques SEARLE travaillent sur la synthèse de la gastrine et découvrent par hasard la saveur sucrée d'une molécule. L'aspartame est découvert. (24)

Rien n'aurait pu laisser prévoir cette saveur sucrée. En effet, l'acide aspartique est insipide et la phénylalanine est amère. (24)

Les recherches montrent que le goût inattendu de l'aspartame provient de la forme amide de l'acide aspartique et qu'il met en jeu le groupe  $\alpha$ -carboxyl. (24)

Des travaux ultérieurs montrent que de nombreuses amides de l'acide aspartique possèdent des propriétés édulcorantes.

### II.1 STRUCTURE ET SYNTHÈSE.

L'aspartame est un dipeptide qui résulte de l'association de deux amino-acides naturels sous forme d'ester méthylique :

- \* l'acide L-aspartique,
- \* la L-phénylalanine.

L'aspartame peut être considéré comme une "substance naturelle", il n'est formé que de substances présentes naturellement dans de nombreux produits de consommation courante. (24)

La phénylalanine est l'un des acides aminés essentiels à la nutrition azotée de l'homme, l'acide L-aspartique pour sa part participe activement à des processus biologiques importants du métabolisme intermédiaire. (24)



A la suite de la découverte de l'aspartame de nombreuses recherches permirent de déterminer quels étaient les arrangements structuraux responsables du goût sucré ainsi que les conséquences éventuelles de modifications structurales. (26)

Il fut établi que :

- \* l'aspartame présente quatre diastéréo-isomères (LL, LD, DD, DL), mais seul le dérivé LL est sucré,
- \* si l'ester méthylique de la phénylalanine est lié au carboxyl  $\beta$  de l'acide aspartique, le produit obtenu est de saveur amère.

D'autres travaux montrent que l'acide aspartique est nécessaire à la saveur sucrée et que la phénylalanine peut être remplacée.

Par hasard, l'aspartame est le dérivé le plus sucré de la série. (26)

La synthèse de l'aspartame met en oeuvre des méthodes classiques de la synthèse peptidique.

La méthode décrite par J.M. SCHLATTER des Laboratoires Pharmaceutiques SEARLE, dans le brevet US n°3 492 131 est celle utilisée pour la préparation industrielle de l'aspartame.

Cette méthode fut décrite en 1966. Elle est présentée dans la figure 11.

L'étape "1" peut être réalisée par la méthode de OOSHIMA et MORI (5) qui met en oeuvre une enzyme "Solid thermolysin".

De nombreuses études sont réalisées dans le but de réduire au maximum le coût de la synthèse de l'aspartame.

La société japonaise TOYO SODA tente d'utiliser des souches bactériennes, ou un champignon, capables de fixer l'acide aspartique sur la phénylalanine. (5)



## II.2 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.

Selon l'arrêté du 11 mars 1988,

- description : poudre cristalline blanche, inodore, ayant un goût sucré prononcé,
- dicétopipérazine : pas plus de 1,5%,
- teneur : pas moins de 98% et pas plus de 102% de  $C_{14}H_{18}N_{2}O_5$ , calculée sur la matière sèche,
- perte à la dessiccation : pas plus de 4,5% (105°C, 4 heures).

L'aspartame possède des propriétés de polymorphisme et présente deux points de fusion :

\* 190°C,

\* 245-247°C.

Le pouvoir rotatoire de l' $\alpha$ -aspartame est de 2,3° dans l'acide chlorhydrique normal (1 N). (24)

### II.2.1 Solubilité de l'aspartame.

A 25°C, l'aspartame possède les solubilités suivantes dans les principaux solvants : (24)

- \* eau distillée : 10,20 mg/ml,
- \* méthanol : 8,68 mg/ml,
- \* éthanol à 95% : 3,72 mg/ml,
- \* chloroforme : 0,26 mg/ml,
- \* heptane : 0,04 mg/ml.

En milieu aqueux la solubilité de l'aspartame varie en fonction du pH, ceci est dû à la présence de groupements ionisables dans la molécule.

Tableau III : Solubilité dans l'eau de l'aspartame en fonction du pH. (26)

pH	Solubilité en mg/ml
3,72	18,2
4,00	16,1
4,05	15,2
4,27	14,5
4,78	13,8
5,30	13,5
5,70	13,7
6,00	14,2

On observe que la solubilité est minimale au point isoélectrique.

La bonne solubilité de l'aspartame dans l'eau, en fait l'édulcorant idéal pour les boissons sucrées.

La solubilité de l'aspartame augmente avec la température.

### II.2.2 Stabilité de l'aspartame.

La stabilité d'un nouveau produit mis sur le marché, est un des critères les plus importants sans lequel son utilisation est impossible. (24)

Afin d'étudier la stabilité de l'aspartame, rappelons brièvement quels sont les produits de dégradation après hydrolyse :

- \* le méthanol,
- \* l'aspartylphénylalanine qui donnera ensuite de l'acide aspartique et de la phénylalanine,
- \* le dérivé Di-Céto-Pipérazinique (D.C.P.) qui apparaît après cyclisation. (24)

Toutes ces réactions qui donnent naissance à divers composés se font à des vitesses variables et sont en compétition les unes avec les autres. (24)

L'intérêt de la connaissance de ces réactions est de savoir quelles sont les conditions permettant d'éviter l'apparition de tels composés ne possédant plus les propriétés édulcorantes initiales de l'aspartame.

Ainsi nous verrons que la stabilité de l'aspartame varie avec la température, le pH et selon que le produit est en solution ou à l'état sec. (24)

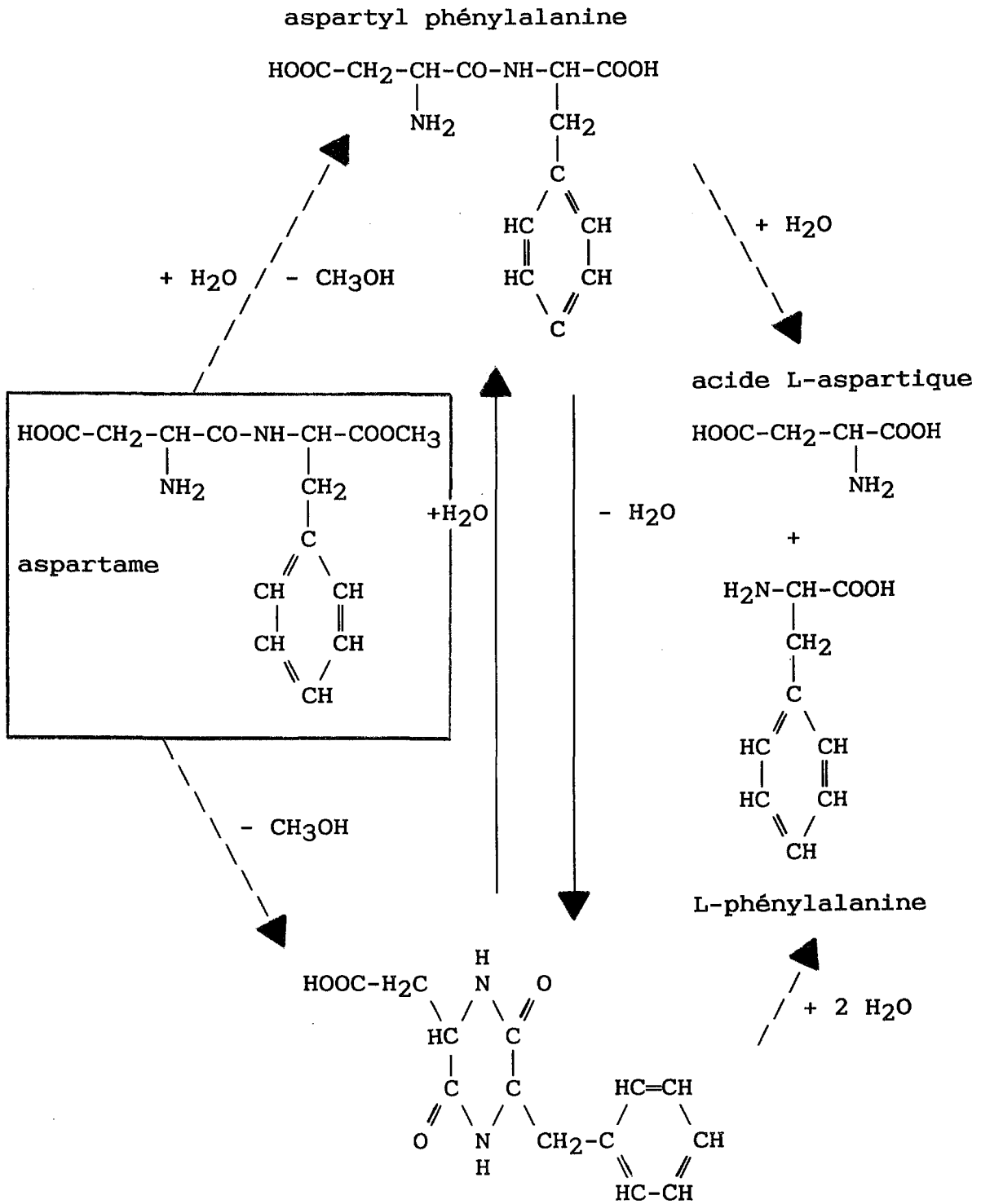
La cyclisation qui donne naissance au D.C.P., peut avoir lieu à froid et par conséquent elle peut se produire dans des boissons après une trop longue conservation.

Des contrôles rigoureux sont effectués pour identifier et doser ce composé. (54)

Dans le cas des Colas (pH inférieur à 3) le taux de D.C.P. ne dépasse pas 15 %, dans le cas d'autres boissons comme les jus de fruits (pH de 4 à 5) ce taux ne dépasse pas 20 %. (15)



Figure 10 : Les produits de dégradation de l'aspartame. (24)



### II.2.2.a Stabilité à la chaleur.

L'utilisation de l'aspartame à des températures élevées a, pour l'instant, quelques limites.

Après de nombreuses études, les chercheurs des Laboratoires SEARLE établissent que la stabilité de l'aspartame est excellente jusqu'à 105°C.

L'aspartame soumis pendant 70 heures à une température de 105°C ne fait apparaître que 5% de D.C.P. (26)

Au dessus de 120°C la stabilité devient nettement moins bonne, elle devient même médiocre à partir de 150°C.

Cependant, dans le domaine alimentaire, la molécule d'aspartame utilisée dans les pâtisseries conserve toutes ses propriétés si la préparation est réalisée au bain-marie et que la cuisson ne dépasse pas 3/4 d'heure. (24)

### II.2.2.b Stabilité de l'aspartame sous forme de produit sec.

La stabilité de l'aspartame sous forme sèche est excellente à température ambiante. (26)

Même sous certaines conditions plus sévères la stabilité reste excellente :

\* il se forme moins de 1% de dicétopipérazine après 1 an de conservation à 40°C pour un produit pur contenant 3 à 5% d'eau.

A 55°C et à 80% d'humidité relative, la décomposition de l'aspartame forme 1,5% de dérivé D.C.P. par mois. (26)

Il faudra donc que les conditions de stockage soient correctes pour assurer une bonne conservation du produit sec.

### II.2.2.c Stabilité de l'aspartame en solution, dans diverses boissons.

La stabilité de l'aspartame en solution aqueuse a été étudiée lors de la préparation de nombreux aliments dans les conditions normales d'utilisation. (24)

Une fois en solution l'aspartame doit être consommé dans certains délais (pour des solutions de fabrication ménagère) :

- \* à température ambiante : la préparation peut être conservée de 24 à 48 heures,
- \* à 10°C : la préparation se conserve 1 semaine,
- \* à 4°C : la préparation se conserve 2 semaines.

Si les délais sont dépassés, on peut constater une perte progressive de la saveur sucrée. (24)

Les différentes expériences montrent que la stabilité de l'aspartame est d'abord fonction du pH. (24)

La stabilité de l'aspartame est maximale pour un pH de 4,5.

Figure 11 : Courbe de stabilité de l'aspartame en fonction du pH. (24)

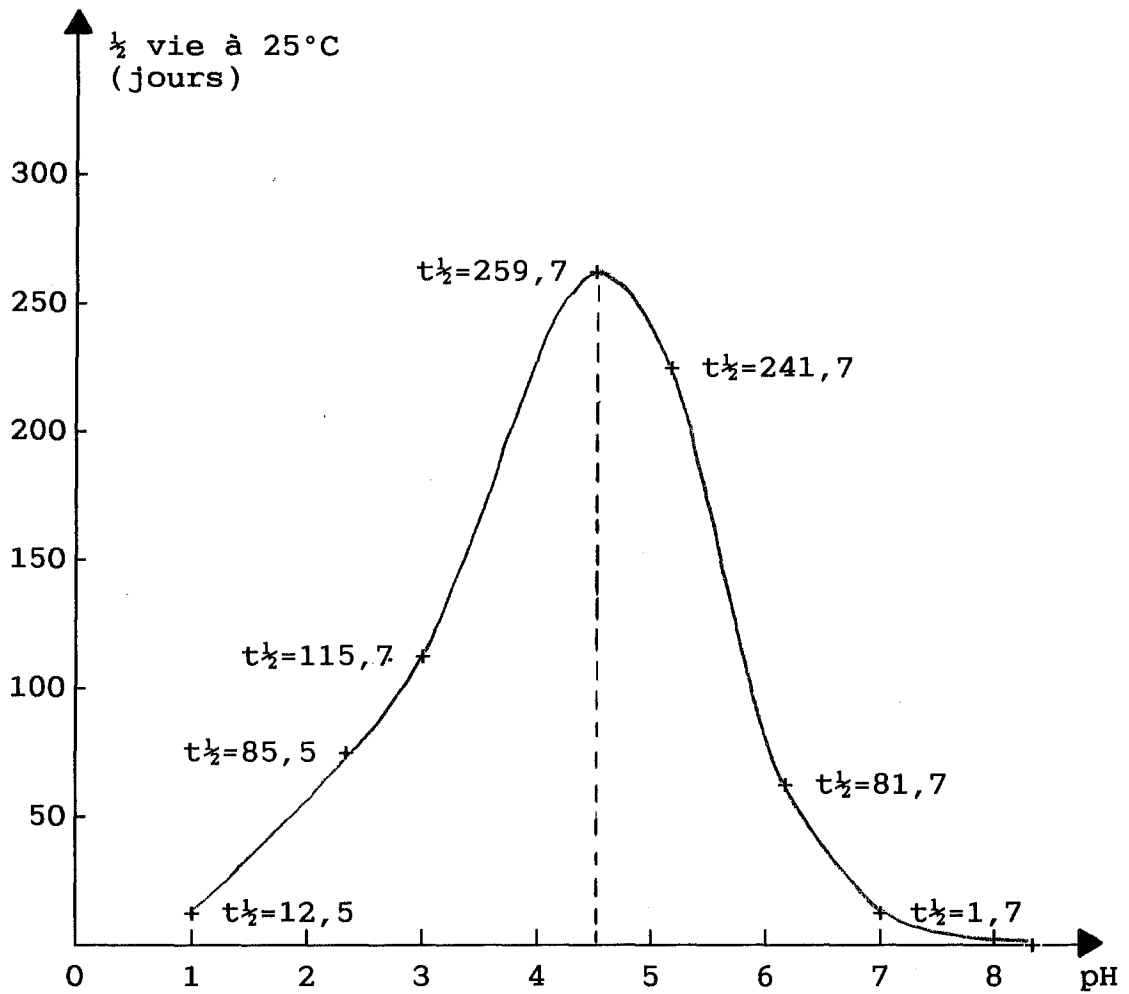


Tableau IV : Demi-vie de l'aspartame en fonction du pH et de la température. (26)

pH	température (°C)	demi-vie (heures)
2	40	568,0
4	40	1644,0
7	32	10,2
7	40	3,9
8	40	1,4

La demi-vie ( $t_{\frac{1}{2}}$ ) de l'aspartame à température ambiante, en solution aqueuse, pour des valeurs de pH rencontrées normalement dans la plupart des aliments et des boissons, est de 6 à 10 mois. (15)

Après un an, la décomposition serait de 35%.

A pH neutre ou alcalin, la décomposition est un peu plus rapide. (15)

En conclusion, la stabilité de l'aspartame dans les boissons telles que Colas ou jus de fruits, est bonne mais non parfaite.

#### II.2.2.d Stabilité de l'aspartame dans d'autres produits alimentaires. (15)

\* Dans les yaourts la stabilité est bonne, moins de 5 % de dégradation, en raison :

- des pH qui se situent autour de 4,
- de la température de stockage de 4 à 6 °C.

\* Dans les laits aromatisés (chocolatés) la stabilité est très mauvaise, 50 à 60 % de dégradation dont une grande partie en D.C.P. en raison :

- de l'importance des traitements thermiques combinés à des pH très défavorables de 6 à 6,5,
- des interférences avec le chocolat.

\* Dans les glaces et les desserts glacés, la stabilité devrait être bonne en raison :

- des niveaux de pasteurisation peu élevés,
- de la température de stockage très basse.

Pour conclure sur la stabilité de l'aspartame, nous pouvons rappeler que le saccharose lui-même ne donne pas de solutions tout à fait stables, ceci est masqué par le fait que les produits de décomposition, le glucose et le fructose possèdent tous deux un pouvoir édulcorant sensiblement équivalent à celui du saccharose lui-même.

Or le dérivé D.C.P est, lui, insipide.

### II.2.3 Métabolisme de l'aspartame.

La molécule d'aspartame suit, après hydrolyse rapide dans l'intestin par des estérases, les voies métaboliques classiques de ses trois constituants : (52) (41)

- \* l'aspartame est tout d'abord transformé en méthanol et en aspartylphénylalanine, qui donne à son tour de la phénylalanine et de l'acide aspartique,
- \* la phénylalanine est rapidement absorbée, elle se retrouve dans le plasma, incluse dans les protéines, ou sous forme libre,
- \* l'acide aspartique se retrouve également au niveau des protéines dont il est un des constituants,
- \* le métabolisme de l'alcool méthylique se fait par oxydation et formation de CO<sub>2</sub>.

Employé aux doses habituelles, l'aspartame ne représente en moyenne qu'un apport de 1 à 3% de la ration journalière normale de ces deux acides aminés. (26)

Des études comparatives réalisées par R.E. RANNEY et ses collaborateurs (37), montrent que toutes les espèces métabolisent l'aspartame de façon identique.

Ces études ont été réalisées grâce à l'utilisation du  $^{14}\text{C}$  et sur des espèces animales telles que souris, rats, singes, lapins, chiens et humains.

#### II.2.4 Propriétés pharmacologiques.

L'aspartame, dipeptide de synthèse, est doté de propriétés édulcorantes sans effets collatéraux :

- \* l'aspartame n'a aucun effet sur le tractus gastro-intestinal,
- \* l'aspartame ne modifie pas la glycémie, ni le taux de cholestérol,
- \* l'aspartame n'a aucun effet sur le système cardio-vasculaire,
- \* l'aspartame n'a aucun effet sur le système nerveux central.

### II.3 ETUDES TOXICOLOGIQUES.

Les premiers résultats soumis à la F.D.A. en 1973, concernant l'aspartame et ses métabolites - acide aspartique - phénylalanine - méthanol - dicétopipérazine - sont des plus exhaustifs et ne montrent pas d'effets nocifs.

La F.D.A. a établi qu'il faudrait consommer en une prise une quantité d'aspartame équivalente à 2000 cuillères à café avant d'observer des effets nocifs. (14)

Des essais approfondis réalisés sur des animaux ont démontré que l'aspartame était dénué de pouvoir mutagène, cancérigène ou tératogène. (52)

Chez l'animal, même après une absorption longue d'aspartame, aucune modification n'a été notée dans le comportement et la croissance.

Des auteurs ont réalisé des travaux dans des conditions extrêmes, notamment OLNEK (12) qui a administré de fortes doses aux souris : les troubles cérébraux observés sont sans aucune mesure avec les quantités énormes utilisées. De ce fait la D.J.A. de 40 mg/kg est sans réserve.

De fortes doses ont également été administrées à des hamsters. Les animaux ont reçu quotidiennement pendant un an une dose d'aspartame équivalente à 70 kg de sucre par jour, soit environ 3000 fois plus que la consommation moyenne d'une personne. Aucun effet toxique n'a été observé. (14)

Des essais réalisés chez des adultes sains (33), des diabétiques (8)(7), des enfants sains (16)(37) ou des adolescents sains (30) ont montré une bonne tolérance de l'aspartame à court et long terme, à faibles et fortes doses.

Chez les adultes obèses, on observe également une bonne tolérance à court et long terme. (20)(23)

Les travaux dirigés par le Professeur SHELDON J. BLEICHER, chef du service de diabétologie du Centre Médical et Hospitalier de Brooklyn à New-York montrent que l'utilisation d'aspartame en tant que remplaçant du sucre ne présente aucun inconvénient. (14)



De nombreux travaux ont été réalisés afin de démontrer l'innocuité de la D.C.P. qui peut se former à partir de l'aspartame lors de son introduction dans certains produits (boissons, yaourts) et sous certaines conditions de stockage. (59)

Comme nous l'avons vu plus haut, la dégradation de l'aspartame en D.C.P. dépend de trois facteurs :

- \* le taux d'acidité ou pH,
- \* la durée du stockage,
- \* la température de stockage.

Devant les résultats négatifs obtenus lors d'études toxicologiques menées sur la D.C.P., la F.D.A. a déclaré : " toutes les interrogations sur les effets toxiques possibles de la D.C.P. ont été résolues par la conduite d'études à long terme menées sur des animaux de laboratoire, en utilisant cette substance comme sujet de ces études". (59)

La D.C.P. n'est pas toxique aux doses normales d'utilisation.

Des études ont été faites sur l'augmentation éventuelle du taux de phénylalanine, d'aspartate, ou de méthanol : (19)(4)

\* à la dose de 34 mg/kg/jour :

- l'augmentation des taux de phénylalanine et d'aspartate dans le sang n'est pas supérieure à celle observée après un repas normal. On atteint un taux de 10,7  $\mu$ moles/100 ml pour un seuil toxique de 100  $\mu$ moles/100 ml,
- on n'a pas détecté de formiates dans le sang ( ceux-ci proviendraient de la formation de formaldéhyde à partir du méthanol).

\* à la dose de 200 mg/kg/jour : (soit l'équivalent de 50 kg de sucre)

- le taux de phénylalanine est de 48,7  $\mu$ moles/100 ml, et reste très inférieur au seuil toxique,
- on ne détecte pas de formiates dans le sang.

### II.3.1 Effet tératogène.

Des recherches approfondies sur l'effet tératogène et mutagène de l'aspartame ne montrent pas de différences significatives entre les lots témoins et les lots traités. (54)

Cependant des travaux de LEDERER (5) montrent que chez les rates gestantes une forte quantité de D.C.P. peut être responsable d'anomalies oculaires et d'une baisse de poids chez les embryons.

D'après les travaux de LEDERER, l'aspartame contenant 3 % de D.C.P. est inoffensif.

Mais s'il en contient 10 à 30 % il peut devenir nocif chez la femme enceinte.

Par prudence, l'utilisation de l'aspartame est déconseillée chez la femme enceinte.

### II.3.2 Dose journalière acceptable.

La D.J.A. est fixée à 40 mg/kg de poids corporel, soit, pour un adulte de 70 kg, une dose d'environ 150 comprimés par jour. (52)

Ceci correspond, à un pouvoir sucrant équivalent, à une consommation de 8 à 10 kg de sucre par jour, ce qui semble colossal. (6)

La D.J.A., qui constitue un seuil théorique, mais en aucun cas, un seuil de toxicité, paraît difficile à atteindre : (57)

\* pour un adulte de 70 kg, elle correspond à 2800 mg d'aspartame par jour, soit plus de 77 sachets d'édulcorant en poudre, ou 18 boîtes de 33 cl d'une boisson édulcorée à l'aspartame,

\* pour un enfant de 22 kg, elle correspond à 880 mg d'aspartame par jour, soit 24 sachets d'édulcorant en poudre, ou 6 boîtes de 33 cl d'une boisson édulcorée à l'aspartame.

Le comité mixte F.A.O./O.M.S. a également établi une D.J.A. de 7,5 mg/kg de poids corporel pour la D.C.P. (5)

Comme celle de l'aspartame, la D.J.A. de la D.C.P. est difficilement accessible lors d'une consommation moyenne, voire importante, de produits édulcorés à l'aspartame.

A titre d'exemple, dans les pires conditions (boisson au pH élevé, température extrême et durée de stockage très longue), 25 % de l'aspartame contenu dans une boisson gazeuse seront convertis en D.C.P.

Dans ce cas, une boisson contenant 500 ppm d'aspartame, contiendra 125 ppm de D.C.P.

Un adulte de 70 kg devrait donc consommer 4,2 litres de cette boisson chaque jour pour atteindre la D.J.A. de la D.C.P. (59)

De plus il faut savoir que l'aspartame est rarement utilisé tout seul (l'acésulfame de potassium, la saccharine comptant souvent pour 1/3), et même en supposant que les fabricants surdosent leurs produits en aspartame, le taux de D.C.P. maximum ne sera vraisemblablement jamais suffisant pour que la D.J.A. en D.C.P. soit atteinte. (5)

### II.3.3 Précautions d'emploi.

La seule contre-indication connue à l'utilisation de l'aspartame est la phénylcétonurie.

Il s'agit d'une maladie héréditaire transmise selon le mode récessif, qui associe des signes neurologiques à des altérations du comportement et à un défaut de pigmentation des phanères.

Cette affection est rarissime et systématiquement dépistée à la naissance par des tests appropriés.

Cette maladie est due à un trouble du métabolisme de la phénylalanine qui, au lieu d'être métabolisée en mélanine, est retenue dans le sang où elle est transformée en un dérivé - l'acide phénylpyruvique - éliminé par l'urine.

C'est pour éviter d'aggraver cette situation que l'apport de phénylalanine par absorption d'aspartame est à éviter. (52)

Cependant, il faut bien savoir que les sujets atteints de phénylcétonurie doivent limiter leur apport en phénylalanine, qu'il provienne des aliments ordinaires ou de l'aspartame. (26)

Si l'on excepte cette contre-indication, toutes les études de tolérance clinique effectuées (tant en France qu'aux U.S.A.) auprès de sujets humains adultes normaux, obèses, diabétiques et même chez des enfants, n'ont démontré aucun effet fâcheux résultant de la consommation d'aspartame. (26)

En cas de grossesse, devant le manque de preuves significatives de l'effet mutagène ou non, l'usage de l'aspartame sera déconseillé.

## II.4 AVANTAGES / INCONVENIENTS.

### II.4.1 Avantages.

Le pouvoir sucrant de l'aspartame est de 200.

En pratique, un comprimé de 20 mg d'aspartame a le même pouvoir sucrant qu'un morceau de sucre de 4 grammes.

La saveur de l'aspartame est très proche de celle du sucre. Cette saveur a été testée chez des enfants, qui à 85 % l'ont trouvée proche de celle du saccharose. (24)

Des essais gustatifs, en double aveugle, montrent que la plupart des personnes ne font pas la distinction entre l'aspartame et le sucre, alors qu'elle peut reconnaître différents autres édulcorants de synthèse comme la saccharine ou le cyclamate.

En fait, la différence essentielle, d'après l'avis de goûteurs experts, tient dans le fait que la douceur de l'aspartame se développe un peu plus lentement et persiste un peu plus longtemps que celle du sucre. (24)

L'aspartame ne présente aucun danger pour les enfants. (52)

L'aspartame ne présente ni arrière-goût amer, ni saveur métallique.

Des expériences réalisées chez des enfants, dont 82 % avaient déjà consommé d'autres édulcorants, montrent une préférence pour l'aspartame. (24)

L'aspartame fournit environ 4 calories par gramme.

Ainsi, à pouvoir sucrant équivalent, l'aspartame apporte 200 fois moins de calories que le sucre :

\* l'apport calorique est de 16 calories pour un morceau de sucre,

\* l'apport calorique de 20 mg d'aspartame, ce qui correspond à un comprimé, n'est que de 0,08 calorie. (26)

D'autre part, une étude menée par le Docteur B. ROLLS, de l'Université Johns Hopkins (Baltimore) (58), montre qu'une heure après la consommation de produits édulcorés, la sensation de satiété augmente et celle de la faim diminue de la même façon qu'après la consommation de produits classiques.

Ce résultat est d'autant plus intéressant que les aliments édulcorés n'ont apporté que 0,08 calorie par gramme tandis que les aliments classiques en ont apporté 50.

L'utilisation d'aspartame dans les boissons permet d'en réduire, jusqu'à 95 %, la valeur calorique. (58)

L'aspartame ne pose aucun problème dans le cas de régimes hyposodés ou désodés : il ne contient pas de sodium.

L'aspartame ne favorise pas la carie dentaire. (51)

#### II.4.2 Inconvénients.

La présence de phénylalanine restreint les emplois de l'aspartame.

Le pouvoir sucrant de l'aspartame peut varier selon les individus.

Le pouvoir sucrant de l'aspartame varie avec la concentration : il diminue lorsque celle-ci augmente. (24)

La saveur sucrée de l'aspartame se développe lentement et persiste longtemps. (22)

Des études d'acceptabilité ont tenté de mettre en évidence une dénaturation de la saveur sucrée après un temps de conservation : (24)(38)

\* dans une recette de lait glacé diététique, après 8 semaines de stockage à 5,6 °C, une partie de la douceur s'est perdue,

\* après 6 mois de conservation, il reste dans une boisson édulcorée à l'aspartame (Coca-Cola, pH 3 à 3,5), deux tiers de l'aspartame de départ.

Mais dans les deux cas la saveur sucrée est restée acceptable.

**Tableau V : Pouvoir sucrant de l'aspartame en solution aqueuse en fonction de la concentration.**  
(24)

Concentration %	Pouvoir sucrant
0,0008	400
0,002	215
0,075	133
0,15	100

Le fabricant NUTRASWEET propose une forme encapsulée de l'aspartame : composition granulée à base d'aspartame, d'huile végétale partiellement hydrogénée et de polydextrose.

Cette composition est particulièrement destinée aux produits de cuisson type cakes, tartes, cookies, gâteaux au chocolat, ...

D'après les données techniques du fabricant la dégradation de "l'aspartame encapsulé" ne serait seulement que de 30 à 40 % par rapport aux 50 à 60 % obtenus avec l'aspartame traditionnel.

Ceci représente un gain de l'ordre de 20 % sur l'aspartame restant, le taux de D.C.P. formé s'en trouve naturellement réduit d'autant.

Du fait de sa composition (uniquement des matières premières autorisées), l'autorisation de "l'aspartame encapsulé" en nature ou comme additif ne devrait pas poser de problème particulier. (15)

II.5 METHODES DE DOSAGE (en tant que matière première, dans les aliments et/ou les médicaments).

II.5.1 Identification de l'aspartame et de ses impuretés.

La principale impureté de l'aspartame est le dérivé dicétopipérazique (ou D.C.P.) formé par hydrolyse de l'ester méthylique de l'aspartame et par cyclisation du diméthylaspartame, (figure 12) dans des conditions particulières de température, de pH et d'humidité. (24)

Au-delà de certaines limites, la présence du D.C.P. dénonce un problème de qualité de l'aspartame dû à une mauvaise production ou à une mauvaise conservation. (24)

\* Lors de l'identification du D.C.P. par H.P.L.C. sur différents échantillons, un autre produit de dégradation a été identifié :

- le diméthylaspartame.

Un produit intermédiaire de synthèse a également été identifié :

- le formylaspartame.

\* La C.C.M. permet également d'identifier le D.C.P., ainsi que le formylaspartame, le diméthylaspartame et d'autres dérivés comme :

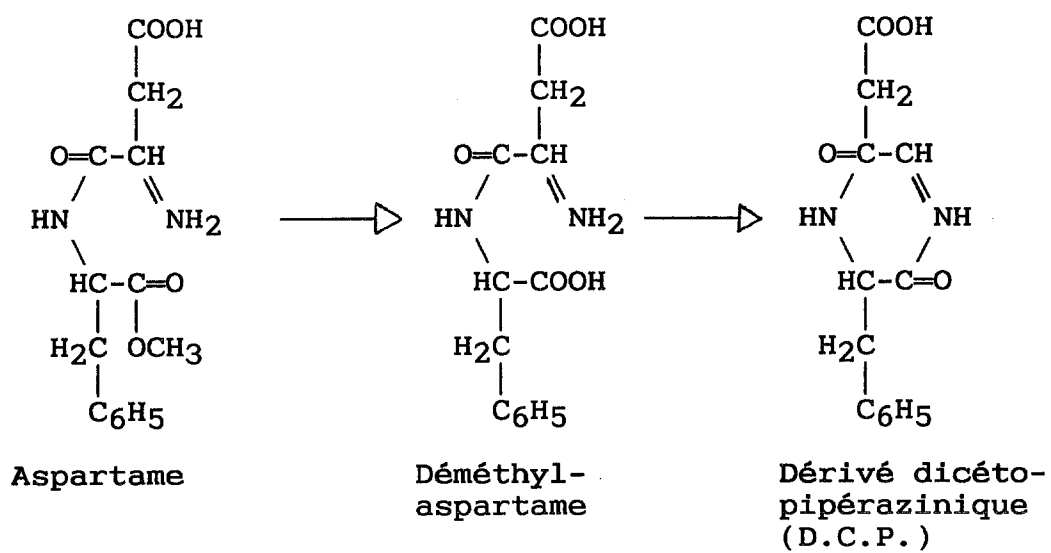
- l'acide aspartique,

- la phénylalanine,

- l'ester méthylique de la phénylalanine.



Figure 12 : formation du D.C.P. (24)



### II.5.1.a Identification de l'aspartame et de ses impuretés par H.P.L.C. (24)

La phase stationnaire est constituée de LiChrosorb RP8, (25cm x 4 mm).

La taille des particules est de 7 µm.

La détermination se fait à température ambiante.

Le débit est de 2 ml par minutes.

Le détecteur U.V. est fixé à 210 nm.

Le solvant a pour composition :

- tampon phosphate pH 4,
- méthanol,

dans les proportions 3 / 1.

Les pics sont quantifiés par un Perkin-Elmer Modèle Sigma 10 avec un système intégrateur.

La détermination quantitative est obtenue par injection de 10 µl d'échantillon composé d'aspartame, de N-acétyl-N-tyrosine (standard interne) à 0,02 % dans la phase mobile.

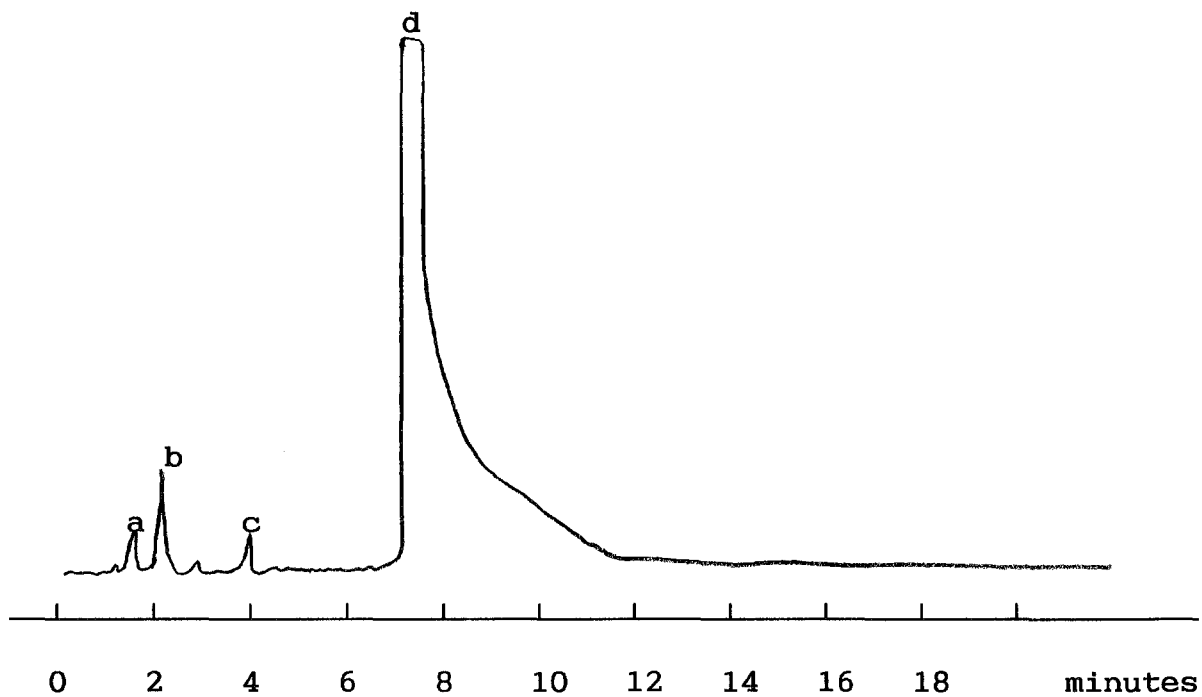
Les injections sont répétées toutes les dix minutes.

Une telle analyse des échantillons montre trois impuretés :

- \* le dérivé D.C.P.,
- \* le diméthylaspartame,
- \* le formylaspartame.

Un exemple de chromatogramme est représenté par la figure 13.

Figure 13 : Séparation de l'aspartame et de ses impuretés par H.P.L.C. (24)



pics :

a - déméthylaspartame

b - D.C.P.

c - formylaspartame

d - aspartame

### II.5.1.b Identification de l'aspartame et de ses impuretés par C.C.M.

Pour l'identification de l'aspartame par C.C.M., on utilise :

- un gel de silice G,
- une phase mobile constituée d'un mélange de 70 volumes de méthylcétone, de 15 volumes d'acide acétique glacial et de 15 volumes d'eau.

Des échantillons de 10 microlitres (aspartame standard en solution dans le méthanol) sont déposés sur la couche mince.

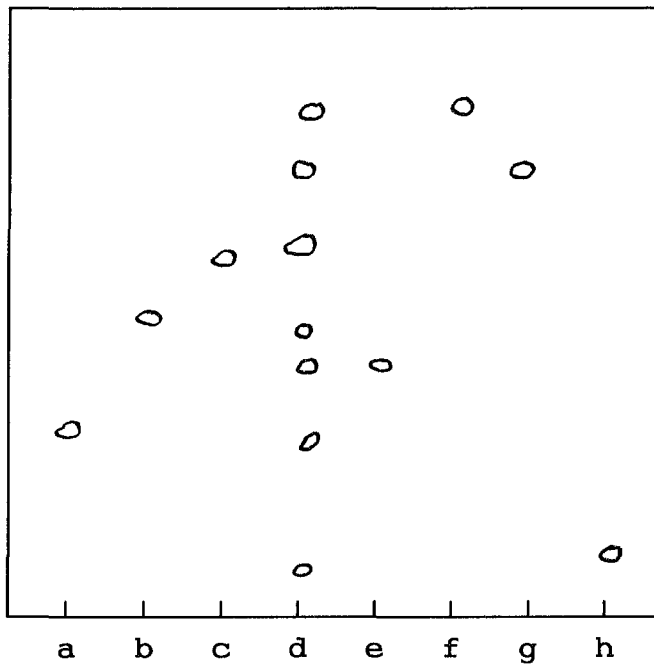
La couche mince est séchée à l'air puis plongée dans un mélange d'acide chlorhydrique et de méthanol à la température de 110 °C pendant 10 minutes.

La révélation se fait par pulvérisation d'une solution alcoolique de ninhydrine à 1 %.

La figure 14 représente le chromatogramme ainsi obtenu.

La C.C.M. permet de séparer l'aspartame de ses éventuelles impuretés.

Figure 14 : Chromatogramme de l'aspartame et de ses impuretés. (24)



pics :

- a - diméthylaspartame,
- b - aspartame,
- c - phénylalanine méthylester,
- d - mélange,
- e - phénylalanine,
- f - formylaspartame,
- g - dérivé D.C.P.,
- h - acide aspartique.

### II.5.2 Mise en évidence de l'aspartame.

L'aspartame est caractérisable par son absorption à 260 nm, ou par sa fluorescence U.V. du fait de la présence d'un noyau aromatique.

Le spectre U.V., réalisé en solution à 1/1000 d'éthanol, présente quatre maxima d'absorption à :

- 247 nm,
- 252 nm,
- 258 nm,
- 264 nm.

La présence d'un groupement  $\alpha$ -aminé libre entraîne une réaction positive à la ninhydrine : obtention d'une coloration bleue.

L'aspartame, porté à ébullition en présence d'une solution alcoolique alcaline d'hydroxylamine, forme une coloration orange.

L'aspartame est également identifiable après hydrolyse acide.

En effet, en présence d'acide chlorhydrique concentré (6 N), l'aspartame s'hydrolyse et libère 3 molécules connues et facilement identifiables : (24)

- \* l'acide L-aspartique,
- \* la L-phénylalanine,
- \* le méthanol.

### II.5.3 Dosage de l'aspartame en tant que matière première.

Le dosage de l'aspartame se fait par protométrie dans le diméthylformamide à l'aide de l'hydroxyde de N-tétrabutylammonium.

La teneur en aspartame, rapportée au produit desséché, doit être comprise entre 98 et 101%.

Pour la spécialité CANDEREL le dosage est fluorimétrique. Il y a mise en solution du composé en milieu aqueux tamponné.

Le dosage est réalisé après couplage de l'aspartame avec la fluorescamine.

La teneur en principe actif doit être comprise entre 0,0185 gramme et 0,0225 gramme. (24)

### II.5.4 Dosage de l'aspartame dans les produits alimentaires liquides.

WEBB et BECKMAN, ont mis au point un protocole pour la détermination de l'aspartame grâce à une chromatographie inversée en phase liquide. (5)

L'édulcorant est séparé sur colonne  $\mu$  C18.

La phase mobile est représentée par un mélange d'acide acétique, d'eau et d'isopropanol, à pH 3.

L'échantillon est dégazéifié, filtré et injecté avec une solution étalon.

La détection se fait à 254 nm.

La figure 15 montre deux exemples de chromatogrammes ainsi obtenus.

Cette technique permet de quantifier l'aspartame en présence d'autres additifs comme des colorants et/ou des arômes artificiels.

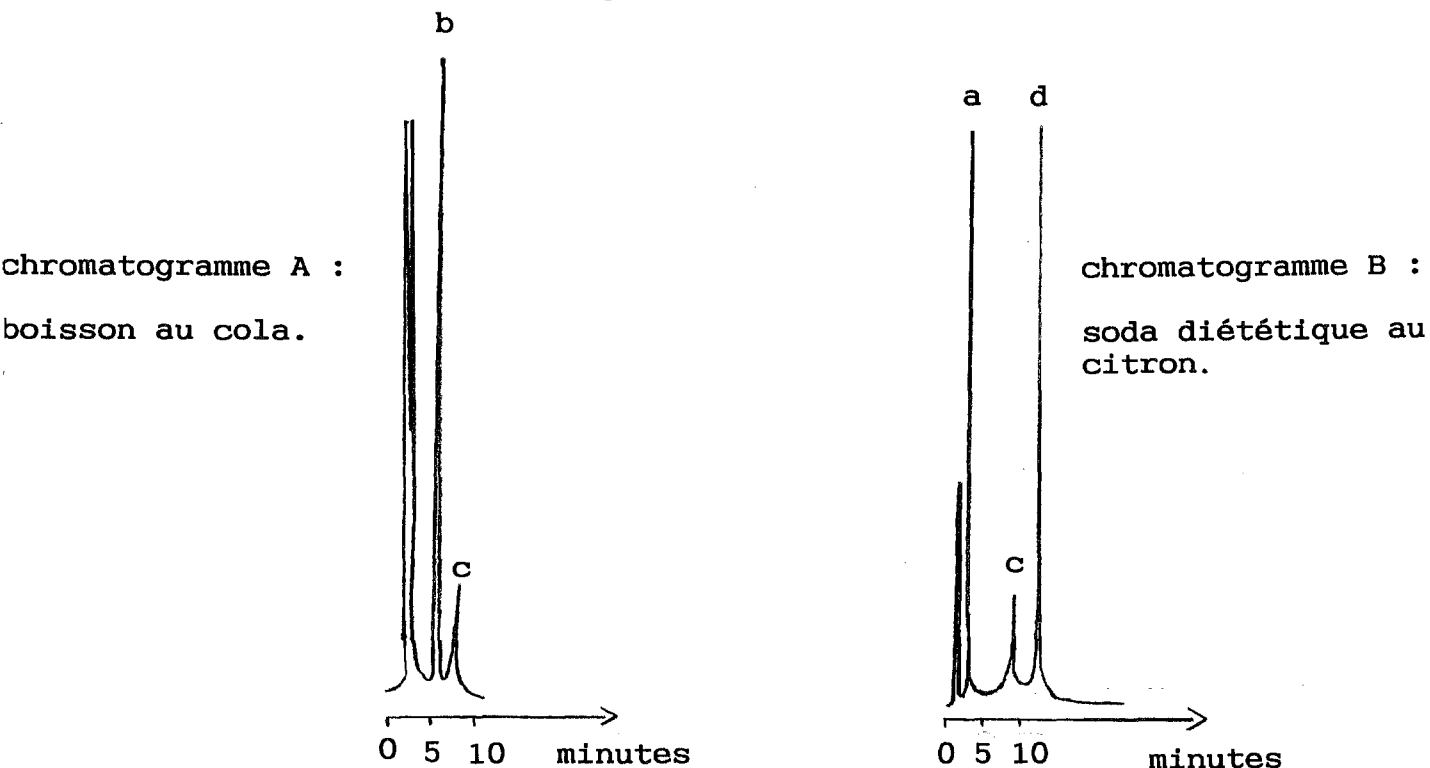
Les concentrations d'acide et d'alcool de la phase mobile peuvent varier et permettent ainsi de supprimer les interférences avec les pics des autres composés.

On obtient une rétention et une séparation optimale de tous les éléments à doser.

A haute concentration en acide acétique, le temps de rétention de la plupart des pics est diminué.

A haute concentration en isopropanol, la sélectivité augmente, celui-ci affectant particulièrement la caféine et l'aspartame.

Figure 15 : Exemples de chromatogrammes de boissons édulcorées à l'aspartame à la dose de 0,05 g pour 100 ml. (5)



pics :

- a - saccharine
- b - caféine
- c - aspartame
- d - benzoate de sodium.



D'une façon générale les nombreux protocoles d'identification et/ou de dosage de l'aspartame sont fiables, rapides et assez souples pour s'adapter aux divers composés présents.

La plupart des méthodes présentent une limite de précision de 2 à 3 % pour ce qui est de l'aspartame proprement dit.

Par contre, pour ce qui est de la D.C.P. des divergences de quelques pourcentages apparaissent entre les différentes techniques. (15)

## II.6 SPECIALITES SUR LE MARCHE. (Liste non exhaustive)

- ASPAM : Aspartame  
Poudre et comprimés.
- CANDEREL : Aspartame  
Comprimés effervescents ou non, poudre.  
A.M.M. 323.033.8
- CARTE BLANCHE : Aspartame  
Poudre et morceaux.
- D-SUCRIL : Aspartame  
Poudre et comprimés.
- GLUCAL : Aspartame  
Comprimés.
- KARA : Aspartame et acésulfame de potassium;  
dans les proportions 2/1, l'apport d'  
acésulfame de potassium permet de  
pallier au manque de stabilité à la  
chaleur de l'aspartame : le KARA peut  
"cuire" sans perdre sa saveur sucrée.  
Comprimés et poudre.

LIGNE	: Sucre, aspartame et acésulfame de potassium Poudre et morceaux.
POUSS'SUC	: Aspartame Comprimés et poudre.
SPAREL	: Aspartame Comprimés.
SUCRANDEL	: Aspartame Poudre et comprimés.
SUCRINEL	: Aspartame Poudre et comprimés.
SUKAMI	: Aspartame Poudre et comprimés.
TZUKA	: Aspartame Comprimés.

## II.7 CONCLUSION.

L'aspartame est caractérisé par un goût sucré proche de celui du saccharose, par une douceur pure et invariante, par l'absence de goûts parasites - amers ou métalliques.

Ajoutés à ses qualités gustatives, la bonne stabilité de l'aspartame, son pouvoir sucrant de 180 à 200, ses nombreuses compatibilités avec d'autres produits, font de lui le plus apprécié des édulcorants de synthèse. (24)

Après plus de 20 ans d'études, l'aspartame semble se rapprocher de l'édulcorant idéal.

### III L'ACESULFAME DE POTASSIUM.

En 1967, à Francfort, dans les laboratoires de la société HOECHST, CLAUSS et JENSEN synthétisent pour la première fois le sel de potassium du dihydro 3, 4-méthyl-6oxathiazine-1,2,3, one-4, dioxyde-2,2. C'est par hasard qu'ils constatèrent, peu de temps après, le goût particulièrement sucré de cette substance.

L'acésulfame de potassium sera commercialisé en 1981 par la société Hoechst sous la marque SUNETT. Il sera homologué, en tant qu'édulcorant alimentaire, par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1980 et par le Comité Scientifique de la C.E.E. peu après.

Son pouvoir sucrant est égal à 200.

#### III.1 STRUCTURE ET SYNTHÈSE.

La structure de l'acésulfame de potassium présente une partie similaire à celle de la saccharine.

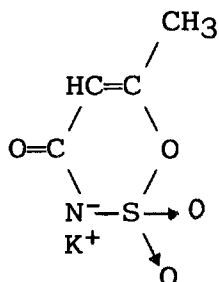
C'est un produit de synthèse appartenant à la famille des oxathiazinone-dioxyde.

C'est plus précisément le sel de potassium du dihydro-3,4 méthyl-6 oxathiazin-1,2,3 one-4 dioxyde-2,2. (Figure 16).

Sa formule brute est  $C_4H_4NO_4SK$ .

Sa masse moléculaire est de 201,2.

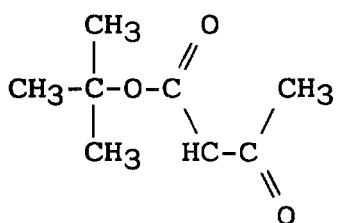
Figure 16 : Formule développée de l'acésulfame de potassium.



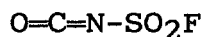
La synthèse de l'acésulfame de potassium utilise un procédé faisant intervenir l'isocyanate de fluorosulfonyl. (Figure 17)

Pour des problèmes de coût et de possibilité de résidus fluorés, le fluor peut être remplacé par du chlore. (19)

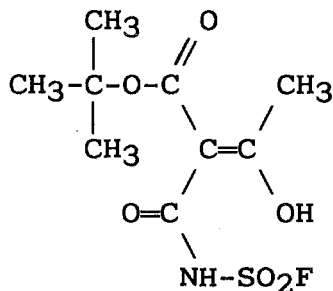
Figure 17 : Procédé de synthèse faisant intervenir l'isocyanate de fluorosulfonyl. (24)



tertio-butylacétoacétate

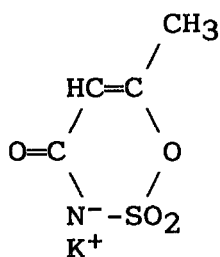
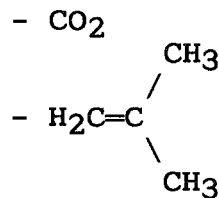


isocyanate de fluorosulfonyl

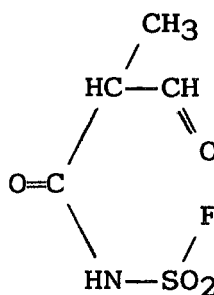
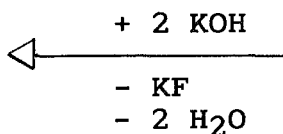


N-fluorosulfonylcarbamoyl  
-acétoacétique tertio-butyl  
ester

chauffage doux



ACESULFAME DE POTASSIUM



N-fluorosulfonyl  
acétoacétique amide

### III.2 PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.

Selon l'arrêté du 11 mars 1988,

- description : poudre cristalline blanche, inodore, ayant un goût sucré prononcé,
- teneur : pas moins de 99% de  $C_4H_4NO_4SK$  et pas plus de 101%, calculée sur la matière sèche,
- perte à la dessiccation : pas plus de 1% (105°C, 2 heures),
- sélénium : pas plus de 30 mg/kg,
- fluorures : pas plus de 30 mg/kg,
- arsenic : pas plus de 3 mg/kg,
- métaux lourds : pas plus de 10 mg/kg.

#### III.2.1 Solubilité de l'acésulfame de potassium.

L'acésulfame de potassium se dissout facilement et rapidement dans l'eau à 20°C. On peut dissoudre environ 270 g dans 1 l d'eau. Cette solubilité augmente avec la température, ainsi à 100°C on peut dissoudre plus de 1000 g dans 1 l d'eau.

L'acésulfame de potassium est peu soluble dans l'éthanol pur. Le tableau V donne les différentes solubilités de l'acésulfame de potassium dans les solvants organiques.

Tableau VI : Solubilité de l'acésulfame de potassium en g / 100 ml dans les solvants organiques. (24)

solvants	solubilité à 20°C	solubilité au point d'ébullition du solvant
Méthanol	1,0	2,4
Ethanol	0,4	1,3
Acétone	0,08	0,16

### III.2.2 Stabilité de l'acésulfame de potassium.

L'acésulfame de potassium est caractérisé par sa bonne stabilité. Stocké sous forme solide, à l'abri de la lumière et de l'humidité, l'acésulfame de potassium est stable durant plusieurs années, ceci à température ambiante, l'aspect et la saveur demeurant inchangés.

La stabilité de l'acésulfame de potassium en solution aqueuse est excellente à pH 3 et au-delà. Il faut remarquer que cette zone de pH est celle des boissons rafraîchissantes usuelles. Le goût sucré demeure inchangé durant des mois.

Les solutions concentrées présentent une bonne stabilité.

La stabilité de l'acésulfame de potassium à la chaleur est bonne. Aucun phénomène d'hydrolyse ou de décomposition ne sont observés en cas de cuisson au four à plus de 200°C, de plus le goût sucré reste intact. L'acésulfame de potassium pourra donc être utilisé dans les pâtisseries.

Les aliments édulcorés avec de l'acésulfame de potassium pourront être pasteurisés ou stérilisés sous réserve que le pH soit supérieur à 3. (53)

### III.2.3 Métabolisme de l'acésulfame de potassium.

Il n'est pas métabolisé dans l'organisme et il est éliminé par les urines. De ce fait il ne s'accumule pas.

Il n'est ni décomposé, ni transformé. Il n'a donc aucune valeur calorique.

L'acésulfame de potassium n'influe pas sur le métabolisme glucidique des diabétiques.

L'acésulfame de potassium n'est pas assimilé par les bactéries de la cavité buccale. Ainsi, il ne favorise pas l'apparition de caries dentaires.

### III.3 ETUDES TOXICOLOGIQUES.

L'innocuité de l'acésulfame de potassium a fait l'objet de travaux nombreux. Ces travaux effectués selon les méthodes internationales usuelles, visent à démontrer l'innocuité de l'acésulfame de potassium chez l'homme et l'animal.

Ils ont montré que l'acésulfame de potassium est inoffensif pour la santé à des concentrations dépassant largement celles normalement utilisées pour édulcorer des aliments ou boissons.

L'acésulfame de potassium n'est pas cancérigène.

Après des essais approfondis, le Comité mixte d'experts de l'Organisation Mondiale pour la Santé et de la F.A.O. a estimé que l'acésulfame pouvait être utilisé dans les aliments. (53)

En tant qu'additif alimentaire, il sera alors soumis à la législation sur les produits alimentaires.

Il est également utilisable comme édulcorant de table.

La Dose Journalière Admissible est de 9 mg/kg de poids corporel, soit l'équivalent de 80 à 125 g de sucre chez un adulte de 70 kg. (6)



La dose létale 50 (DL 50) est supérieure à 7g/kg.

La toxicité au long cours de l'acésulfame de potassium est faible ou nulle.

### III.4 AVANTAGES / INCONVENIENTS.

#### III.4.1 Avantages.

Un gramme d'acésulfame de potassium a un pouvoir sucrant égal à 180-200 grammes de saccharose.

Ce pouvoir sucrant est voisin de celui de l'aspartame, il est inférieur de plus de 50% à celui du saccharinate de sodium.

Le goût sucré de l'acésulfame de potassium est rapidement perceptible. Il ne dure pas trop longtemps et ne laisse pas d'arrière-goût désagréable persistant.

Aux concentrations habituellement utilisées pour obtenir un goût sucré moyen, il y a absence de goût parasite. L'acésulfame de potassium pourra donc être utilisé comme édulcorant unique dans de nombreux aliments ou boissons.

L'acésulfame de potassium peut être utilisé en tant qu'additif alimentaire pour "sucrer" tous les aliments, que ce soit à l'échelle industrielle ou artisanale.

Il peut également être employé dans la fabrication d'édulcorants en comprimés, en solutions ou en poudres.

L'avantage spécifique de l'acésulfame de potassium est sa stabilité. (53)

Cette bonne stabilité s'est montrée intéressante lors de son association avec d'autres édulcorants moins stables, comme l'aspartame. (15)

L'acésulfame de potassium peut être utilisé en mélange avec des sucres ou d'autres édulcorants. Ceci présentant des avantages économiques ou autres (amélioration du goût, de la stabilité, augmentation du pouvoir sucrant).

En effet on observe un phénomène de synergie entre les différents édulcorants. Cet effet de synergie se traduit par une augmentation de l'intensité de l'effet sucrant lors de l'association de deux édulcorants ou plus. Ceci permet alors de réduire la quantité globale d'édulcorants, de diminuer les coûts et l'apparition de saveurs parasites. (53)

L'effet de synergie entre l'acésulfame de potassium et la saccharine est très faible voire nul; en revanche il est extrêmement prononcé avec le cyclamate et avec l'aspartame.

La synergie est maximale lorsque les édulcorants sont mélangés de manière inversement proportionnelle à leur pouvoir sucrant. Il sera recommandé de mélanger l'acésulfame de potassium avec le cyclamate (au pouvoir sucrant de 50) dans la proportion de 1 : 4, et avec l'aspartame (au pouvoir sucrant de 200) dans la proportion de 1 : 1.

Le mélange de plusieurs édulcorants permettra en outre d'améliorer la qualité gustative des différents édulcorants.

#### III.4.2 Inconvénients.

Ce pouvoir sucrant diminue lorsque la concentration augmente. Dans des cas extrêmes, le pouvoir sucrant pourra descendre jusqu'à des valeurs de 130 à 100.

A des concentrations élevées (lorsque l'acésulfame de potassium est utilisé seul pour l'obtention d'un goût sucré prononcé), on observera éventuellement une certaine amertume.

III.5 METHODES DE DOSAGE (en tant que matière première, dans les aliments et/ou les médicaments).

III.5.1 Identification de l'acésulfame de potassium par C.C.M.

L'isolement de l'acésulfame de potassium à partir d'aliments peut être réalisé par passage sur résine anionique.

L'acésulfame de potassium est identifié par Chromatographie sur Couche Mince par rapport à des étalons.

Cette C.C.M. se fait sur support en polyamide. Le liquide de migration est un mélange de xylol, de n-propanol et d'éther. On emploie particulièrement le mélange suivant qui est favorable à la migration : xylol (5) + n-propanol (5) + éther. (52)

Comme il n'existe pas de révélateur spécifique pour l'acésulfame de potassium, on ajoute au support un indicateur fluorescent, la fluorescéine méthanolique.

La révélation est réalisée par des vapeurs de brome dans l'éosine. L'acésulfame de potassium apparaît alors sous forme de taches claires, le support étant rose. (24)

Le Rf de l'acésulfame de potassium est alors de 0,43.

Cette méthode permet également identifier l'acésulfame de potassium dans des systèmes contenant d'autres édulcorants comme la saccharine dont le Rf est alors de 0,72.

La C.C.M. ne permet d'obtenir que des résultats qualitatifs.

III.5.2 Identification et dosage de l'acésulfame de potassium par H.P.L.C.

L'acésulfame de potassium peut être dosé quantitativement par Chromatographie Liquide Haute Performance (34) (53) et ceci même en présence d'autres édulcorants.

L'H.P.L.C. se révèle comme la meilleure méthode, elle permet de faire une analyse rapide et quantitative.

La phase stationnaire est constituée de Lichrospher 60 RP-select B (125-4).

La taille des particules est de 5  $\mu\text{m}$ .

La détermination se fait à température ambiante.

Le flux est de 1 ml par minutes.

Le détecteur U.V. est fixé à 227 nm.

La phase mobile a pour composition :

\* eau,

\* acétonitrile,

dans les proportions 90 / 10.

La limite de détection est de 0,5  $\mu\text{g}$ .

Cette méthode permet de mesurer des concentrations d'acésulfame de potassium allant de 0,5 à 250  $\mu\text{g}$  / g.

III.6 SPECIALITES SUR LE MARCHE.  
(Liste non exhaustive)

KARA : Aspartame et acésulfame de potassium.

Cette association permet d'améliorer de façon très intéressante les performances gustatives et technologiques de chacun des édulcorants pris séparément.

KARA est composé de chacun des deux édulcorants dans la proportion aspartame/acésulfame de potassium de 2/1.

Poudre et comprimés.

LIGNE : Sucre, acésulfame de potassium et aspartame.

Morceaux et poudre.

1 morceau = 1 morceau de sucre.

1 morceau = 10,4 calories.

SUNETT : Acésulfame de potassium.

TUTTI-FREE : Acésulfame de potassium.

Morceaux et poudre.

III.7 CONCLUSION.

Les études réalisées sur l'acésulfame n'ont révélé aucun effet mutagène, tératogène ou cancérigène.

L'acésulfame est utilisable dans de nombreux produits, boissons chaudes et froides, confiseries, produits laitiers, préparations pharmaceutiques.

L'acésulfame peut également entrer dans la composition de préparations culinaires même préparées à haute température.

C O N C L U S I O N

Les édulcorants de synthèse, saccharine, aspartame et acésulfame de potassium, à défaut de prouver leur innocuité, n'ont pas encore donné de résultats significatifs sur leur toxicité : est-ce là une raison suffisante pour en banaliser l'usage et voire en abuser ?

L'abus de glucides dans l'alimentation est une erreur alimentaire qui ne peut être combattue que par une meilleure éducation nutritionnelle.

La consommation de saccharose (en nature ou caché) représente journallement 520 calories, soit 16 % des calories totales, alors que les nutritionnistes estiment que les glucides rapides ne doivent pas dépasser 10 % des calories totales.

Ainsi il faut considérer que remplacer le sucre naturel consommé en excès par des sucres synthétiques n'est pas s'attaquer au fond du problème.

Les substances édulcorantes intégrées à un régime correct devraient permettre une transition entre une situation nutritionnelle inacceptable pour la santé et un retour progressif à un équilibre alimentaire harmonieux.

Dans ce cas, le rôle des édulcorants serait un peu identique à celui des anorexigènes ou des substances de ballast qui, dans le traitement de l'obésité, ne doivent représenter qu'une étape passagère et non une solution définitive.

La loi du Gouvernement Français du 5 Janvier 1988 sera-t-elle bénéfique à cette "rééducation alimentaire" qui semble nécessaire à tous ?

L'étude des trois principaux édulcorants de synthèse montre que l'aspartame qui tend à détrôner-la saccharine, sera prochainement détrôné à son tour par l'acésulfame de potassium.

En effet toutes les études menées sur cet édulcorant laissent espérer qu'il sera l'édulcorant idéal de "l'an 2000".

B I B L I O G R A P H I E



- (1) ANDERSON (H), LEITER (L.A.), SARAVIS (S), SCHACHAR (R), ZLOTKIN (S)  
Aspartam : Effects on learning, behavior, and mood.  
Pediatrics, 1990, 86, 75-83.
- (2) ARKY (A), BRANDT (K), KNOPP (R.H.)  
Effects of aspartame in young persons during weight reduction.  
Journal of Toxicology and Environmental Health, 1976, 2, 417-428.
- (3) BAKER (L), DONNEL (J.E.), FILER (L.J.), STEGINK (L.G.)  
Effect of aspartame loading upon plasma and erythrocyte amino acid levels in phenylketonuric heterozygotes and normal adults subjects.  
J. Nutr., 1979, 109, 708-717.
- (4) BAKER (G.L.), FILER (L.J.), STEFINK (L.D.)  
Effect of aspartame and aspartate loading upon plasma and erythrocyte free amino acid levels in normal adult volunteers.  
J. Nutr., 1977, 107, 1837-1845.
- (5) BEAUCHENE (F)  
Le sucre : sa consommation en France - Peut-on le remplacer par des édulcorants de synthèse dans les boissons rafraichissantes?  
Thèse Pharmacie, Paris, 1987.
- (6) BERNIER (J.J)  
Les édulcorants.  
Méd. et Nut., 1986, 22, N°6, 379-386.
- (7) BLEICHER (S.J.), FLORES (A), GOMBOS (G), RECITAS (D), SHU (J), STERN (S.B.)  
Administration of aspartame in non insulin dependent biabetics.  
Journal of Toxicology and Environmental Health, 1976, 2, 429-439.
- (8) BLEICHER (S.J.), STERN (S.B)  
Tolerance of aspartame by diabetics subjects.  
University Roslyn Heights, N.Y., New Orleans.  
Document fourni par NutraSweet.

- (9) BLIN (P.S)  
Les vrais atouts du faux sucre.  
Centre d'études du sucre (CEDUS)  
1989, 17-18.
- (10) BLUM (R.B.), JANUSZ (J.M.), RILEY (C.M.), YOUNG (P.A.)  
High potency dipeptide sweeteners. 2.  
L-aspartylfuryl-, thienyl-, and imidazolylglycine  
esters.  
J. Med. Chem., 1990, 33, 1676-1682.
- (11) BURKES (R.V.), ESTELLE (A.F.), GARDLIK (J.M.), JANUSZ  
(J.M.), RILEY (C.M.), STOLL (S.J.), YOUNG (P.A.)  
High potency dipeptide sweeteners. 1.  
L-aspartyl-D-phenylglycine esters.  
J. Med. Chem., 1990, 33, 1052-1061.
- (12) C.F.  
Le point sur les édulcorants.  
Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 1985,  
N°1665, 17-19.
- (13) DITTE (C)  
Les édulcorants synthétiques et hemi-synthétiques.  
Thèse Pharmacie, Lille II, 1988.
- (14) DOROZYNSKI (A)  
Un faux sucre organique : l'aspartame.  
Science et vie, Juin 1980, 54-55.
- (15) DOUCET (J)  
Le saviez-vous: stabilité des édulcorants intenses  
(Aspartame, Acésulfame, Saccharine).  
Méd. et Nut., 1990, 26, N°2, 98-100.
- (16) FREY (G.H.)  
Long term tolerance of aspartame by normal adults,  
normal children and adolescents.  
Miamaville Ohio.  
Document fourni par NutraSweet.
- (17) FREY (G.H.)  
Use of aspartame by apparently healthy children and  
adolescents.  
Journal of Toxicology and Environmental Health, 1976,  
2, 401-415.

- (18) FRICKER (J)  
Les édulcorants sont-ils vraiment anodins?  
La Recherche, 1989, 214, 1260-1263.
- (19) GAUDENTI (O)  
Les édulcorants .  
Thèse Pharmacie, Lille II, 1988.
- (20) MCGINN (T), HOFFMAN (S), ROMANO (F)  
Short terme tolerance of aspartame by obese adults.  
Staten Island Hospital.  
Document fourni par NutraSweet.
- (21) GRAS (D)  
Les édulcorants naturels et de synthèse.  
Lyon Pharmaceutique, 1982, 33, N°6, 429-433.
- (22) GRAS (D)  
Les édulcorants naturels et de synthèse (2° partie).  
Lyon Pharmaceutique, 1983, 34, N°1, 29-36.
- (23) HOFFMAN (R), ROMANO (F)  
Long term tolerance of aspartame by obese adults.  
Staten Island Hospital.  
Document fourni par NutraSweet.
- (24) ILLOUZ (J.L)  
Edulcorants de synthèse faiblement caloriques :  
Aspartam- Acésulfame.  
Thèse pharmacie, Paris XI, 1986.
- (25) JEANBLANC (A), GIRON (F), PUDLOWSKI (G), PONCHELET (H)  
Eloge du goût.  
Le point, 1990, 953.
- (26) JOLIVET (A)  
Aspartam (Canderel R).  
Lyon Pharmaceutique, 1980, 31, 5, 303-304.
- (27) JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE.  
18 mars 1988, 3665.

- (28) KOCH (R), PETERSON (R.M.), SCRIVER (R)  
Short tolerance of aspartame by adults phenylketonuric (PKU) heterozygotes.  
University of Los Angeles, San Diego, Montreal.  
Document fourni par NutraSweet.
- (29) KOCH (R), PETERSON (R.M.), WOLFINGER (H.L.)  
Long term tolerance of aspartame by adult phenylketonuric (PKU) heterozygotes.  
University of Los Angeles, San Diego.  
Document fourni par NutraSweet.
- (30) KOCH (R), SHAW (K)  
Tolerance of loading doses of aspartame by normal adolescents.  
Children's Hospital of Los Angeles.  
Document fourni par NutraSweet.
- (31) KRIER (L.B.)  
A molecular theory of sweet taste.  
J. Phar. Sci., 1972, 61, 1394.
- (32) LACOMERE (R), LAMBERT (J), PACCALIN (J)  
L'aspartame : une nouvelle génération d'édulcorants.  
Cah. Nut. Diét., 1980, XV, 1, 41-48.
- (33) LANGLOIS (K.J.)  
Short term tolerance of aspartame by normal adults.  
Hill Top Research, Cincinnati, Ohio.  
Document fourni par NutraSweet.
- (34) LEBENSM (Z)  
Analyse von Acésulfame-K durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie.  
Unters. Forsch., 1980, 171, 41-43.
- (35) LEDERER (J).  
Le problème de la saccharine.  
Méd. et Nut., 1977, 13, n°1, 23-32.
- (36) LERAY (G)  
Les édulcorants:l'esprit de synthèse.  
Facing, 1988, 1, 8-10.

- (37) McMAHON (F.G.), MULDOON (E), OPPERMANN (J.A.), RANNEY (R.E.)  
Comparative métabolism of aspartame in experimental animals and humans.  
Journal of Toxicology and Environmental Health, 1976, 2, 441-451.
- (38) MAZUR (R.H.)  
Aspartam : a sweet surprise.  
Journal of Toxicology and Environmental Health, 1976, 2, 243-249.
- (39) MOLARD (F), MEDARD (A), LHERITIER (J) et BLANC (F)  
Mise au point galénique d'un nouvel édulcorant: l'aspartame.  
Labo-Pharma, Probl. Tech., 1981, 310, 475-478.
- (40) MOUSSOU (M)  
Etude générale des édulcorants de synthèse à travers celle de l'aspartame (nouvel édulcorant acalorigène).  
Thèse médecine, Bordeaux II, 1980, 88-121.
- (41) MULDOON (E), OPPERMANN (J.A.), RANNEY (R.E.)  
Metabolism of aspartame in monkeys.  
The Journal of Nutrition, 1973, 103, N°10, 1454-1459.
- (42) ROUZAUD (P)  
Les édulcorants de synthèse.  
Informations Chimie, 1984, 247, 145-148.
- (43) SCHMITT (J)  
Produits allégés: le nouveau culte.  
Le point, 1990, N°935, 52-58.
- (44) TEULIERE (P)  
Le point sur les édulcorants.  
Le journal des pharmacies et des laboratoires, 1989, 6 février, 1-8.
- (45) VILLANUA (L) et VILLANUA (M.P)  
Toxicité des édulcorants artificiels.  
Labo-Pharma, Probl. Tech., 1981, 310, 486-494.

PUBLICATIONS NON OFFICIELLES

- (46) Aspartame : compte-rendu d'étude bibliographique.
- (47) Centre d'Etudes et de documentation du Sucre.  
Mémo statistique 1989.
- (48) Centre d'Information de la Pharmacie d'Officine.  
Mémo des produits de diététique pour l'adulte.  
1987.
- (49) Etablissements A. ARNAUD.  
NutraSweet - Aspartame (A.P.M.)  
1989.
- (50) Etablissements A. ARNAUD.  
NutraSweet : fiches informatives.  
1989.
- (51) Etablissements A. ARNAUD.  
NutraSweet : dossier technique.  
1990.
- (52) Fédération Départementale des Pharmaciens du  
Pas-de-Calais.  
Les édulcorants de synthèse.  
Objectif santé, 1989, 1, 18-20.
- (53) Laboratoires Hoechst.
- Avec le Sunnet on obtient un goût sucré en toute  
sécurité.  
1990, 1-12.
- Quantitative determination of Sunett (acésulfame K) in  
foods and beverages.  
Février 1991, 1-2.
- (54) Laboratoires Human-Pharm.  
Les édulcorants, dossier technique.  
1990, 1-27.

- (55) Laboratoires Pierre Fabre.  
La nouvelle génération D-SUCRIL, à saveur gourmandise.  
1989.
  
- (56) Laboratoires Pierre Fabre.  
Le conseil et les substituts du sucre.  
1989.
  
- (57) Service d'information NutraSweet.  
Aspartame : la dose journalière admissible.
  
- (58) Service d'information NutraSweet.  
Avec NutraSweet réduisez votre apport calorique.
  
- (59) Service d'information NutraSweet.  
L'aspartame et la dicétopipérazine (DCP).



A U T O R I S A T I O N    D ' I M P R E S S I O N

De la Thèse dont l'intitulé est :

**LES EDULCORANTS de SYNTHESE A FORT POUVOIR SUCRANT  
(Saccharine, aspartame - acésulfame de potassium)**

CANDIDAT : Mademoiselle Cécile BOUSSARD

VU

GRENOBLE, le 10.9.1991

  
Le Président du Jury

Professeur J. ALARY

VU

GRENOBLE, le 17/09/1991

Le Président de l'Université  
Joseph FOURIER GRENOBLE I  
Sciences. Technologie. Médecine

Le Président de l'Université  
Joseph-Fourier - Grenoble I

  
A. NEMOZ



NOM : BOUSSARD

PRENOM : Cécile

TITRE : Les édulcorants de synthèse à fort pouvoir sucrant  
Saccharine - Aspartame - Acésulfame de potassium.

NATURE : Thèse de Docteur en Pharmacie. GRENOBLE 1991.

RESUME : La consommation d'édulcorants synthétiques est en pleine évolution. En effet depuis le 5 Janvier 1988, ils entrent dans la composition de produits alimentaires tels que yaourts, jus de fruits, crèmes glacées...

En France les trois édulcorants autorisés en tant qu'additifs alimentaires sont :

- \* la saccharine,
- \* l'aspartame,
- \* l'acésulfame de potassium.

La toxicité de ces trois édulcorants n'a jamais été clairement démontrée.

Après un bref rappel sur la perception du goût sucré, les monographies des trois édulcorants nommés ci-dessus sont présentées.

Notre attention a été attirée par le problème de l'usage abusif des édulcorants.

MOTS CLES : Acésulfame de potassium - Aspartame - Edulcorants  
Pouvoir sucrant - Saccharine - Sucre.

JURY : Madame le Professeur J. ALARY, Président du Jury  
Madame A. VILLET, Maître de conférences  
Madame F. MARECHAL, Pharmacien d'Officine.

Date de Soutenance : 13 Décembre 1991.