

# ÉDULCORANTS SYNTHÉTIQUES, ÉDULCORANTS NATURELS

## Perspectives d'avenir

P. DUPAIGNE\*

EDULCORANTS SYNTHÉTIQUES, EDULCORANTS NATURELS

Perspectives d'avenir

P. DUPAIGNE (IFAC)

*Fruits*, Jan. 1973, vol. 28, n°1, p. 51-64.

**RÉSUMÉ** - Cet article ne prétend pas fournir une comparaison entre les avantages et les inconvénients respectifs des édulcorants naturels et des édulcorants synthétiques, ni donner des résultats scientifiques originaux permettant d'opter pour l'une ou l'autre classe de produits ; c'est seulement une mise au point rendue nécessaire, depuis la parution dans cette revue d'un exposé d'introduction, en septembre 1970, par le grand nombre de travaux parus au cours des dernières années. En effet, l'interdiction d'emploi de certains édulcorants synthétiques en alimentation humaine par de nombreux pays, à la suite des Etats-Unis, a posé brusquement le problème du remplacement de ces produits par d'autres. Comme on le verra à la lecture de cet article, les avis restent très partagés ; il semble pourtant que si certains édulcorants de constitution protéinique ou gluco-protéinique, extraits de végétaux, se révèlent d'une production et d'un emploi acceptables et satisfaisants aux essais toxicologiques en cours, ces produits ont toutes chances de s'imposer dans quelques années.

Après deux articles destinés à attirer l'attention sur l'intérêt théorique et peut-être pratique de l'emploi des édulcorants naturels par rapport aux édulcorants synthétiques les plus courants, nous avons réuni une abondante bibliographie qui complètera celle qui était adjointe à ces articles, et en même temps reçu une quantité importante de lettres et de visites relatives à ceux-ci.

D'après cet intérêt porté sur les édulcorants depuis peu d'années et même de mois, c'est donc une question d'actualité. Il faut dire que le retentissement de l'interdiction des cyclamates dans les conserves et boissons, prise par les Etats-Unis en 1970, puis par de nombreux pays, a eu immédiatement un effet de stimulation pour la recherche et la mise au point industrielle des nouveaux produits à goût sucré. Par ailleurs, on sait qu'après des périodes de surproduction du sucre, les cours de ce dernier sont en hausse constante indiquant une relative pénurie qui ne fera que s'accroître si la consommation des peuples en voie de développement se porte sur les aliments sucrés.

Enfin, en ce qui concerne les pays développés où l'alimentation est pléthorique, il est certain qu'ils ne sont pas

prêts à abandonner les aliments à goût sucré, au contraire, ce qui les incitera à utiliser plus d'édulcorants non glucidiques (ou non caloriques) ; il s'agit donc de nutrition, d'équilibre dans la ration alimentaire : lorsque les habitudes alimentaires sont déséquilibrées, comme c'est le cas pour beaucoup de travailleurs urbains risquant l'obésité et les accidents cardio-vasculaires, il est facile à la presse de grande vulgarisation de lancer une attaque contre le sucre et les produits qui en contiennent « trop riches en calories », faisant ainsi une publicité indirecte à des aliments contenant des édulcorants beaucoup plus chers, vendus comme produits pharmaceutiques ou diététiques.

Si l'on passe de la nutrition à la thérapeutique, il est connu depuis longtemps que certains diabétiques ne peuvent supporter qu'une dose limitée de sucre : d'où l'intérêt des édulcorants non glucidiques utilisables par ces malades.

Pendant longtemps, et encore maintenant, on a employé dans ce but la saccharine, qui a cependant l'inconvénient d'avoir un arrière goût amer. Maintenant on sait masquer cet arrière goût par des mélanges divers ; mais des efforts sont réalisés avec d'autres édulcorants, synthétiques ou naturels, pour présenter aux diabétiques des aliments dont le goût paraît normal ; en effet le dépistage du diabète a permis de déceler un pourcentage important de malades qu'un régime

(\*) - Institut français de Recherches fruitières Outre-Mer (IFAC)  
6, rue du Général Clergerie - 75116 PARIS.

trop strict rebute s'il change complètement les habitudes alimentaires.

C'est donc l'ensemble de ces raisons qui peut expliquer l'intérêt grandissant que l'opinion publique, et ceux qui la préparent, portent aux édulcorants, aussi bien pour en prôner l'utilisation que pour en dénoncer l'abus ou la toxicité.

C'est principalement ce dernier point qui fera l'objet de ce rapport, dans lequel nous rappellerons, sans les citer tous, les principaux édulcorants anciens ou nouveaux pour lesquels nous avons reçu des renseignements après la parution de nos articles de 1970 (47, 48, 49). Pour rester impartial, les travaux seront simplement analysés dans l'ordre alphabétique, ou chronologique.

## TRAVAUX GÉNÉRAUX SUR LE GOÛT SUCRÉ, OU TRAITANT DE PLUSIEURS ÉDULCORANTS

### Articles anonymes.

Un court rapport de la FAO (2) a précisé les doses quotidiennes admissibles pour l'homme, en divers colorants et édulcorants non nutritifs utilisés dans beaucoup de pays. Un article allemand (15) rappelle quels sont les principaux produits non dangereux mais faiblement caloriques, considérés comme nouveaux : les baies tropicales redécouvertes par INGLETT, le mélange saccharine - dextrose, le maltol, le xylol, la glycyrrhizine et les peptides, les dihydrochalcones de l'hespéridine.

Dans *Food Technology*, publication connue par sa tenue scientifique, une revue des édulcorants faiblement caloriques montre que le problème du remplacement des cyclamates n'est pas simple (7) ; on propose en attendant, des mélanges afin d'atténuer les inconvénients de certains produits ; par exemple une saccharine rendue moins amère par une addition de glycine et de gomme d'acacia, un mélange de gluconate et de citrate d'ammonium, un sirop de maïs enrichi en fructose par isomérisation enzymatique, le sorbitol et la glycyrrhizine.

Nous avons trouvé dans un périodique australien l'annonce d'un symposium qui avait lieu à l'initiative des producteurs de sucre britanniques (22) ; effectivement cette réunion, qui groupait des spécialistes du goût sucré, semblait intéressante, au vu des résumés envoyés par l'organisation puisqu'elle envisageait les aspects législatifs des additifs synthétiques (P.S. ELIAS), la discrimination entre produits naturels et synthétiques (L.F. GREEN), la psychologie de la sensation de sucré (R.H. WHATSON), les produits naturels édulcorants (G.E. INGLETT), la théorie du goût sucré (R.S. SHALLENBERGER), le métabolisme des cyclamates (A. COLLINS) les bases physiques de la réponse à la sensation (R.M. BEIDLER) les bases chimiques des étalons à goût sucré (C.G. BIRCH, C.K. LEE), l'évaluation organoleptique du goût sucré (H.W. SPENCER) enfin les édulcorants tirés de l'amidon (K. SELBY).

Le dernier article non signé est très récent, 15 septembre 1972 (30) ; il résume les discussions sur les édulcorants de synthèse entre spécialistes de la nutrition ou de la diététique appartenant au corps médical. Les conclusions n'ont pas toujours été pessimistes, mais les recherches en cours doivent être poursuivies en ce qui concerne la saccharine et les dihydrochalcones ; par contre, la dulcine a prouvé sa toxicité ;

celle-ci s'expliquerait du fait que la paraphénétol-urée est métabolisée par l'organisme en urée et aminophénol. De même, les cyclamates transformés en cyclohexamine pour lesquels la controverse continue, comme on va le voir, mais dont l'abus entraîne certainement des désordres et que la *Food and Drug Administration* a eu raison de limiter. En France, la demande d'autorisation des cyclamates dans les aliments ne date que de 1966, et des études ont rapidement prouvé un effet néfaste sur la croissance du rat, une altération de la paroi intestinale, des effets cancérigènes et tératogènes et des troubles psychiques. Sans pouvoir expliquer clairement ces effets, on constate seulement que la cyclohexamine se rapproche de la benzédrine hydrogénée facilitant la libération des catécholamines.

### Travaux signés.

Comme ils sont ici classés par ordre alphabétique, il faut citer d'abord ceux de BIRCH, un spécialiste anglais.

Accompagné de quelques autres co-auteurs, il a d'abord publié en septembre 1970 une étude expérimentale effectuée dans le but de vérifier ou infirmer la théorie de SHALLENBERGER, décrite dans notre article de 1970, sur le mécanisme physico-chimique de l'action des corps à goût sucré et amer (36).

Ce procédé est plus complexe que le schéma proposé par cette théorie ; ainsi deux glucosides possédant soit une, soit deux molécules de glucose liées à l'aglycone peuvent présenter la même intensité édulcorante, mesurée par des contrôles physiologiques.

En décembre 1970 (37), il reprenait la théorie de SHALLENBERGER, modifiée en conséquence, sur l'intensité mesurable des sensations de sucré et d'amer.

De plus, il était chargé de l'édition, au début de cette année, du compte rendu du Symposium sur les édulcorants ayant eu lieu en 1971 au National College of Technology de Weybridge que nous venons de détailler ; ce compte rendu fournit des articles provenant de la plupart des spécialistes anglo-saxons mais, à vrai dire, il apporte moins d'idées originales que les articles déjà connus de ces spécialistes (38).

Très récemment, J.L. CLOCHE (42) a publié une revue synthétique sur l'ensemble des produits à goût sucré ; bien qu'elle néglige certains points, elle apporte des renseignements sur certains édulcorants synthétiques (diterpénoïdes, triazoles et tétrazoles) (fig. 1 et 2) qui n'ont guère de chance d'être autorisés, en raison de leur structure chimique, mais qui pourraient au moins faire l'objet d'essais de toxicité à court ou à long terme ; un diterpénoïde mis au point au Japon présenterait un pouvoir sucrant important.

Ensuite nous citerons le nom du Dr HERAUD, bien connu pour ses travaux sur le sucre et le diabète.

En octobre 1970, il a publié une étude documentée sur les sucres et alcools utilisables chez le diabétique (56). Le métabolisme de ces produits et leur catabolisme est expliqué par des schémas et de plus une table très complète fournit les teneurs habituelles de nombreux fruits en divers sucres.

La valeur calorifique du fructose (fig. 3), est, rappelons le la même que celle du glucose ; mais si une partie, le tiers environ, est transformée au cours de la digestion, le reste est converti rapidement en lipides pour le diabétique ; cependant, en cas de déficience grave en insuline, il ne présente pas d'avantage. L'administration du fructose en petites

doses plusieurs fois par jour, en particulier par l'absorption de 25 g par jour sous forme de fruits, semble le plus profitable.

Le **D-xylose** (fig. 4) qu'on trouve dans la pomme et qui est produit à partir des xylanes du maïs n'utilise pas, non plus, d'insuline pour être métabolisé ; mais son pouvoir sucrant est inférieur à celui du saccharose et son élimination par voie digestive est importante ; d'autre part, son abus entraîne une diarrhée osmotique, et même chez le rat une cataracte expérimentale, ce qui fait qu'il n'est pas utilisé.

Le **sorbitol** (fig. 5) n'est pas seulement un précurseur du fructose, mais il a une action particulière sur le foie ; il est laxatif à faible dose, et son pouvoir sucrant ne dépasse pas la moitié de celui du saccharose, aussi est-il peu utilisé et ne peut remplacer que 10 g par jour de sucre.

La transformation d'un autre alcool, le **xylitol** (fig. 6) est complexe ; il n'élève guère la glycémie et n'utilise pas d'insuline bien que son action sur les îlots de Langerhans soit stimulante. Son pouvoir sucrant est celui du sucre, et il est sans doute digne d'intérêt, surtout parce qu'il peut être produit à partir de déchets de bois (126, 127).

Le second travail du Dr HERAUD est un exposé assez complet sur quelques édulcorants non glucidiques végétaux tirés de *Dioscoreophyllum cumensii*, *Thaumatococcus daniellii*, *Stevia rebandiana*, *Synsepalum dulcificum* et *Glycyrrhiza glabra* ; il souligne l'inconvénient de stéviolside (fig. 7) en raison de ses effets endocriniens et met l'accent sur le risque de toxicité de la réglisse, fournissant dans ce but une bibliographie récente (57).

Enfin nous avons eu communication d'un troisième travail sur les acides aminés à saveur sucrée, qui est en cours de parution (58). Il s'agit donc d'une catégorie particulière de produits, dont le goût est connu depuis longtemps. Seul parmi les acides simples, le D-tryptophane serait intéressant en raison d'un pouvoir édulcorant de 25, mais il pourrait provoquer des effets secondaires gênants, en raison de la sérotonine produite.

Par contre certains dipeptides auraient un avenir, comme nous le verrons plus loin, en particulier l'ester méthylique de l'aspartylphénylamine qui possède un pouvoir édulcorant de 100 ou 200 ; sa toxicité est à l'étude, mais sa stabilité par exemple dans les boissons n'est pas excellente.

Voici maintenant un travail de HOFMANN (60) exposant clairement ce qu'est le sens du goût chez l'être humain : anatomie du système gustatif, expériences sur l'étude des phénomènes de perception, transmission des perceptions ; l'article est étayé par de très nombreuses références et des schémas et formules mathématiques, mais s'appuie sur des travaux sur la saveur sucrée, la mieux connue.

Un autre article de HOFMANN, en français cette fois, étudie les édulcorants artificiels du point de vue toxicologique, en mettant l'accent, une fois de plus, sur le danger des cyclamates (61).

Il convient de citer un ouvrage d'INGLETT, paru en mai 1970, sur la recherche des nouveaux édulcorants. Cette brochure apporte, malgré sa relative ancienneté, quelques renseignements bibliographiques peu connus en France (65) ; également un article de TURNER (95) sur la nécessité de trouver des édulcorants peu caloriques (ou à basse teneur en éléments calorigènes, ce qui est une mauvaise traduction du terme low-calorie) et leur rôle dans l'alimentation ; en-

fin une étude documentée de VIGNE (97) sur la réglementation française des aliments diététiques et de régime, qui constituent un débouché habituel aux édulcorants faiblement caloriques synthétiques ou naturels.

## CONTROVERSES ET TRAVAUX SPECIFIQUES SUR LES CYCLAMATES

Ainsi que nous l'avons souligné dans nos articles de 1970, la décision prise par les Etats-Unis d'interdire l'utilisation des cyclamates dans les produits alimentaires courants, effective depuis le début de 1970 a eu un grand retentissement, non seulement chez les fabricants et utilisateurs de ces produits aux Etats-Unis, mais dans le monde entier. Ses effets négatifs ont été, outre un préjudice certain pour les industriels, la difficulté pour les consommateurs de trouver sur le marché des produits équivalents pour leur satisfaction immédiate ; les effets positifs sont certainement d'éviter à ces consommateurs des accidents de santé en cas d'usage habituel de doses excessives, mais nous y voyons aussi une stimulation de la recherche de nouveaux édulcorants non toxiques qui ne peut que rendre service à tous.

### Articles anonymes.

Ceux-ci sont très nombreux et de valeur très différente ; tantôt une simple information, tantôt un développement sur les dangers d'une alimentation synthétique répondant simplement aux désirs d'une partie importante des lecteurs, tantôt enfin un travail original ou non, mais vraiment étayé par des bases scientifiques. Nous n'en citerons que quelques-uns.

En juin 1969 (1) un article synthétique indiquant que l'efficacité des antibiotiques administrés à des patients pouvait être réduite des trois quarts après l'absorption de cyclamates, utilisés comme édulcorants dans les sirops médicamenteux et les pilules (rappelons que l'usage des cyclamates a toujours été interdit en France pour l'alimentation courante, mais qu'elle reste admise en pharmacie dans les conditions bien définies de réglementation et d'étiquetage).

Par contre, nous trouvons encore un article en 1970 (3) concluant qu'après une série d'enquêtes et de tests, l'Allemagne de l'ouest estime que ces produits sont sans danger, tout au moins pour l'homme.

En mai 1970, un travail original montre que l'ingestion de cyclamates sensibilise la peau aux brûlures du soleil (6) ; d'où le danger de boire certains sodas sur la plage !

Tout le problème de la toxicité ou du danger potentiel des cyclamates est repris en octobre 1970, tel qu'il apparaissait à cette époque que ce soit aux Etats-Unis ou en France, pouvoir tératogène et pouvoir cancérogène en particulier (14).

Enfin à titre de curiosité, rappelons que les industriels américains fabricants ou utilisateurs de cyclamates ont exercé un recours contre le Ministère de l'Agriculture, qui, par l'intermédiaire de la **Food and Drug Administration**, a obtenu en quelques mois l'interdiction de ces produits en alimentation courante (23) ; les estimations du préjudice subi, varient entre 120 et 600 millions de dollars ; mais ce recours est sans précédent et il est peu probable qu'il soit pris en considération.

### Articles signés.

Comme toujours, il est délicat de faire un partage entre les travaux sérieux et les simples controverses reprenant une seule face de la question, mais le fait qu'ils engagent leurs auteurs leur donne plus de poids.

On sait que le facteur cancérigène n'est pas un cyclamate (fig.8), mais la cyclo-hexamine (fig. 9) qui est une impureté de fabrication et qui, malheureusement, peut se former dans le catabolisme du produit. BERRY en mars 1970 (33) expose le principe d'une méthode d'analyse utilisant l'auto-analyseur et permettant donc d'effectuer des contrôles en série.

En France, BOUDENE depuis 1969 (39, 40) a exprimé son avis et celui de co-auteurs bien connus, sur les travaux français et étrangers, concluant au danger d'une consommation importante et surtout régulière de l'édulcorant, justifiant ainsi la position traditionnelle de l'Administration et du Conseil supérieur d'Hygiène.

Le travail de COLLIN, de l'Université de Louvain, est aussi en langue française (44). Il s'agit de recherches sur la forme de chromosomes illustrée par des karyogrammes de cellules médullaires ou de leucocytes, prélevés chez le rat et chez l'homme ; l'effet cytogénétique est indiscutable, aussi bien avec le cyclamate de sodium qu'avec le cyclohexanone et le cyclohexanol, ce qui donne une base à l'effet tératogène et cancérigène observé à plusieurs reprises.

Les recherches analytiques de FAZIO (51, 52), ont permis de mettre au point une méthode de dosage de la cyclohexamine dans les boissons, et de publier une enquête sur les teneurs en cyclohexamine des aliments contenant l'édulcorant.

En janvier 1970, HERTZ (59) s'interroge sur les conséquences pour la technologie des aliments de l'interdiction pratique aux Etats-Unis de l'usage massif et croissant du produit. Rappelons l'article en français de HOFMANN apportant le point de vue d'un hygiéniste (60) ; par contre, ceux de HOTZEL sont plus nuancés et rappellent les avantages technologiques de l'édulcorant (63, 64).

Quant au travail de LE DAIN, c'est une mise au point très complète, comportant 123 références qui, publiée en juin 1971 (72) fait vraiment le tour de la question. Le métabolisme, la toxicité générale et à long terme, l'action embryotoxique et tératogène, l'action sur la croissance et la reproduction, l'action cancérigène et cytotoxique sont étudiées à la fois pour les cyclamates et pour la cyclohexamine, ainsi que les méthodes de dosage et d'identification dans les aliments et les tissus animaux. On remarquera que tous ces effets délétères ont été observés chez l'animal, l'expérimentation sur l'homme étant évidemment beaucoup plus rare et moins dangereuse en raison des doses absorbées plus modestes.

L'effet tératogène avait été constaté par LEDERER (73) chez le rat et la souris. Avec MURATORI (78) nous retrouvons une controverse sur le danger des cyclamates, mais PRICE (83) fournit des résultats expérimentaux sur le cancer de la vessie provoquée par la cyclohexamine administrée à des rats, il est vrai à haute dose. La même année un article de ROE concluait que cette activité cancérigène était nulle (85) ; cependant RUDALI, à la Fondation Curie (87, 88), tout en admettant qu'il ne faut transposer qu'avec prudence les résultats obtenus par l'expérimentation anima-

le au plan de la pathologie humaine, en tire la conclusion que les faits suffisent à justifier de sérieuses réserves à l'utilisation de certains produits dans l'alimentation humaine.

Pour terminer, citons deux travaux de mise au point de technique analytique ; le premier de SATURLEY (89) indiquant que la méthode courante de l'AOAC pour le dosage des cyclamates est perturbée par la présence de SO<sub>2</sub> ; autrement dit, dans une boisson sulfitée légèrement, on risque de trouver toujours des cyclamates. Le second de VALDEHITA (96) fournit les méthodes pratiques de dosage des édulcorants synthétiques classiques. Notons que la dernière édition (1972) du Recueil des Méthodes d'Analyses de la Fédération internationale des Jus de Fruits donne aussi le détail de la recherche par chromatographie en couche mince de ces produits.

### LA SACCHARINE

Faute de pouvoir utiliser les cyclamates dans la plupart des pays, les fabricants d'aliments ou de boissons à pouvoir calorifique se sont tournés de nouveau vers la saccharine, dont l'usage n'a pas, même en période de pénurie de sucre, provoqué de graves inconvénients sur la santé ; cependant, elle présente certains inconvénients bien connus au point de vue de son utilisation, en raison de son pouvoir sucrant relativement faible et de son arrière goût amer. De plus, elle est sérieusement étudiée au point de vue toxicologique, en raison d'une suspicion générale contre tout ce qui est synthétique, et on a effectivement déjà constaté qu'elle n'est pas totalement inoffensive, au moins à forte dose et chez l'animal. C'est pourquoi on voit se multiplier les articles de controverse et les études sur la saccharine (fig. 10) depuis deux ans environ.

#### Articles anonymes.

En 1970, une revue américaine (10) annonçait le mélange de saccharine et de deux ingrédients, non désignés, afin de faire disparaître l'arrière goût amer bien connu ; mais cet article était précédé, 50 pages auparavant, d'une opinion d'allure scientifique sur l'innocuité de ce produit, étant donné qu'il a été découvert en 1879 et que le cancer constaté dans la vessie des souris n'avait pu se développer que par une injection directe à dose massive (9).

Cependant, l'année suivante (19), le Ministère d'Agriculture américain proposait de limiter la dose utilisable par l'homme à 1 g par jour, par conséquent de mentionner obligatoirement la teneur des aliments par un étiquetage approprié. Rapidement, une revue française reprenait ce chiffre en indiquant qu'il correspond à la consommation de 25 verres par jour, ce qui est plus que suffisant et que la saccharine reste bien l'édulcorant idéal (21). La même revue explique, en février 1972 (26) que la saccharine prend la succession des cyclamates dans des circonstances difficiles.

#### Brevets.

L'objet principal des brevets pris récemment est toujours de masquer ou de supprimer l'arrière goût amer, par des adjonctions de produits très divers.

Par exemple un brevet canadien de YUEH propose d'ajouter des ribonucléotides et ribonucléosides, qui sont d'ailleurs

des renforçateurs de goût (102) ; un autre produit à goût sucré bien connu est le D-tryptophane, utilisable en proportions variables avec la saccharine selon un brevet français de la Société **Ajinomoto** (103) ; encore deux brevets français de mars 1971 pris par la Société **Squibb et Sons** qui fait intervenir cette fois, pour masquer l'arrière-goût, des dipeptides dont les formules possibles sont données (104, 105) ; enfin, un brevet américain (106) déposé dans le même but par la **Cumberland Packing Co.**

Les brevets proposant l'addition à la saccharine d'autres édulcorants ou simplement de corps rendant son arrière-goût moins perceptible sont certainement beaucoup plus nombreux ; notons qu'un produit, le méthoxy - 1 - dihydroxy 3,5 - benzène (fig. 11), est utilisé à raison de 1,3 p. cent dans la saccharine iodée, dans une spécialité destinée aux diabétiques pour corriger ses inconvénients et augmenter son pouvoir sucrant.

#### Articles signés.

Ces travaux sont beaucoup moins nombreux que ceux qui concernent les cyclamates : d'une part la saccharine n'est pas l'objet d'une suspicion semblable, en raison d'une innocuité au moins basée sur une longue expérience, d'autre part aucun gouvernement n'a pris de mesure d'interdiction, dans les secteurs où son emploi est possible. On sait que son usage en France est réservé aux produits pharmaceutiques ou thérapeutiques, ainsi que tout autre édulcorant artificiel dont le pouvoir sucrant est supérieur à celui du saccharose, depuis un décret du 5 octobre 1950 ; elle était par contre autorisée dans les aliments et les boissons pendant les périodes des hostilités.

C'est pourquoi, il est bon de connaître les méthodes modernes de dosage. Un travail de **CONACHER** de 1970 (45), expose une méthode rapide par chromatographie du dérivé méthylé permettant d'effectuer une enquête sur les teneurs en saccharine des boissons américaines faiblement caloriques ; il en a trouvé entre 30 et 90 mg par flacon de 280 ml. En somme, la dose de 1 g par jour à ne pas dépasser semble très suffisante. **KURST** en 1971 indique comment utiliser la saccharine dans les boissons, et les quantités à employer suivant les qualités (69).

Le travail de **PRICE** publié en 1970 est souvent cité depuis dans les articles généraux sur la toxicité des additifs (83). Nous l'avons déjà analysé lorsque l'un de ses essais ne concerne que la cyclohexamine ; mais dans un autre, les rats ont reçu pendant 2 ans un mélange, à vrai dire très riche, de cyclamate et de saccharine (2,6 g/kg) ; le résultat a été que certains rats ont, dans les deux cas, contracté des cancers de la vessie, ainsi qu'**ALLEN** l'avait constaté après implantation directe de saccharine dans la vessie de souris.

Le fait est incontestable ; cependant les doses extraordinairement élevées utilisées pour provoquer le cancer n'autorisent pas à penser que la saccharine est automatiquement cancérigène pour l'homme qui en absorberait 1 g par jour, même pendant longtemps.

**RUDALI**, déjà cité pour ses travaux sur les cyclamates (88) rapporte pourtant qu'il est probable que la saccharine favorise l'apparition des lymphosarcomes chez le rat.

#### DULCINE

La dulcine (fig. 12), qui était utilisée en Allemagne et au

Japon voici quelques années a été interdite en alimentation ; cependant sa recherche reste nécessaire car elle pourrait avoir été introduite avec des produits importés ou frauduleusement. **RUDALI** rappelle qu'elle a été éliminée car des travaux déjà anciens montraient qu'elle était l'agent causal d'adénomes pulmonaires chez le rat.

Sa détection, en même temps que d'autres édulcorants synthétiques, a été décrite dans l'édition 1972 du Recueil des Méthodes d'Analyses de la FIJU, par chromatographie en couche mince puis éclaircissement en lumière de **WOOD** (24). Une méthode de dosage avait permis à **EYRICH** (50) d'en trouver entre 28 et 105 mg par litre de limonade en 1970, en Allemagne ; il serait intéressant d'effectuer une enquête analogue en France.

#### ACIDES AMINÉS ET DIPEPTIDES

C'est une voie qui semble prometteuse puisque beaucoup de chercheurs s'y engagent. En effet, qu'ils soient obtenus par synthèse ou par extraction, on peut dire qu'ils sont en général présents naturellement dans les aliments.

Le fait d'être naturels n'en rend pas automatiquement la consommation massive inoffensive ; par exemple **HERAUD** en 1971, dans son étude générale sur l'effet sucrant des acides aminés, rappelle qu'une dose de 3 g par jour de D.L. tryptophane (fig. 13), dont le pouvoir sucrant est voisin de celui des cyclamates, peut provoquer des troubles sans doute par production de sérotonine (fig. 14) et de métabolites toxiques (58). Mais quelques dipeptides, dont le pouvoir sucrant approche celui de la saccharine (100 à 200), sont plus intéressants, et leur catabolisme semble sans danger.

Ainsi que nous l'avions signalé en 1970, l'aspartyl-phénylalanine - méthylester découvert fortuitement en 1965 est édulcorant sous forme d'isomère L-L, les autres isomères n'étant pas sucrés. L'acide aspartique semble nécessaire, mais le pouvoir sucrant est très variable avec d'autres dipeptides et disparaît parfois pour faire place à l'amertume.

#### Brevets.

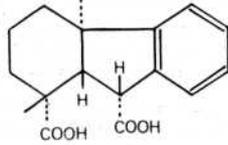
Un brevet français de 1970 couvre les propriétés édulcorantes du L-aspartyl-L-phénylglucinate de méthyle et ses sels (109) bien que ce corps soit classé dans les produits amers par **HERAUD** ; mais il s'agit peut-être d'une configuration stéréochimique différente.

La société **Ajinomoto** a pris un brevet britannique relatif aux esters alkyliques de l'aspartyl-phénylalanine (110) et la société **Takeda** un brevet français (108) concernant une série de dipeptides dérivés de l'acide L-aspartique, de même que **Squibb et Sons** (107) en précisant que le carbone qui établit la liaison entre les 2 acides aminés a toujours la configuration L.

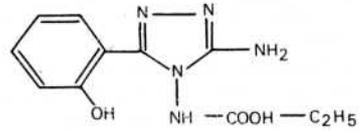
Rappelons aussi que certains brevets relatifs à l'adjonction d'un produit pouvant masquer l'arrière-goût amer de la saccharine portent sur des dipeptides ou des acides aminés.

#### Anonymes.

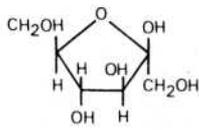
Les informations concernent uniquement les retentissements de la découverte de l'aspartyl-phénylalanine-méthylester (8, 12, 13) (fig. 15) ; son pouvoir sucrant est évalué à 150 fois celui du saccharose.



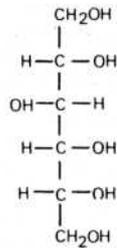
1. DITERPÉNOÏDE À GOÛT SUCRÉ



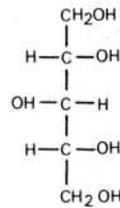
2. TRIAZOLE



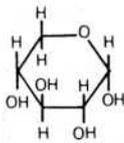
3. FRUCTOSE



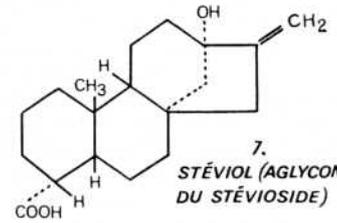
5. SORBITOL



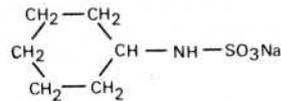
6. XYLITOL (XYLITE)



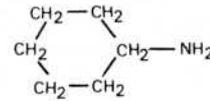
4. XYLOSE



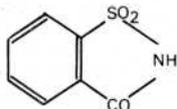
7. STÉVIOL (AGLYCONE DU STÉVIOSIDE)



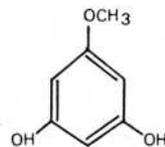
8. CYCLAMATE DE SODIUM



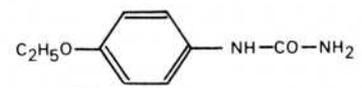
9. CYCLOHEXYLAMINE



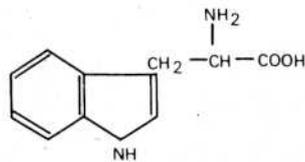
10. SACCHARINE



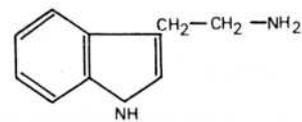
11. MÉTOXYDIHYDROXY-BENZÈNE



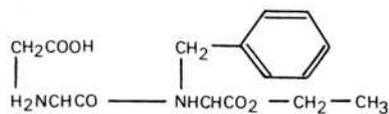
12. DULCINE



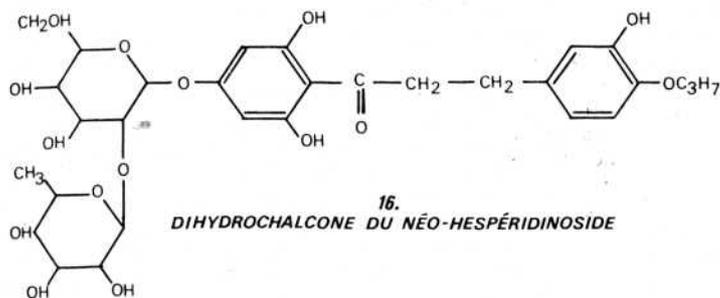
13. TRYPTOPHANE



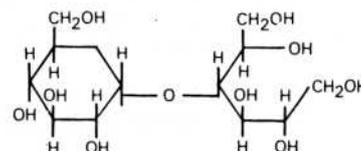
14. SEROTONINE



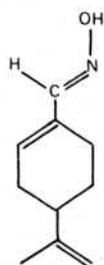
15. ASPARTYL-PHÉNYLALANINE-MÉTHYL-ESTER



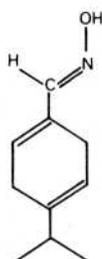
16. DIHYDROCHALCONE DU NÉO-HESPÉRIDINOSIDE



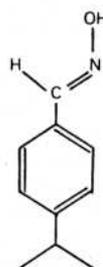
17. MALTITOL



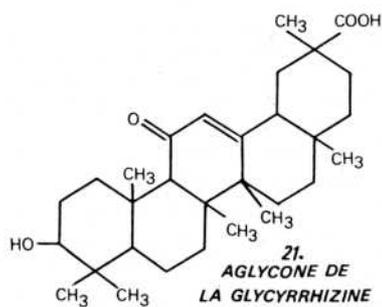
18. PÉRIILLARTINE



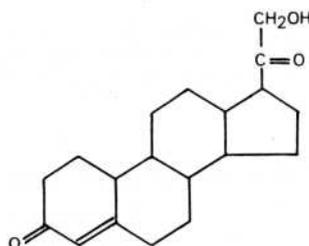
19. AUTRE COMPOSÉ A SAVEUR SUCRÉE



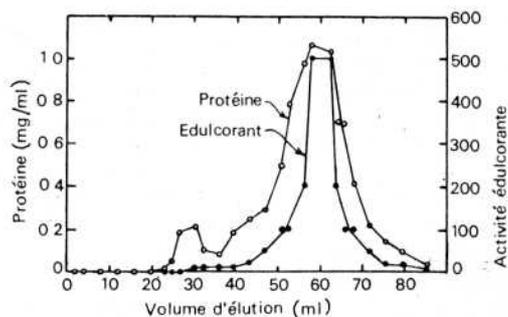
20. COMPOSÉ VOISIN NON SUCRÉ MAIS AMER



21. AGLYCONE DE LA GLYCYRRHIZINE



22. DÉSOXYCORTICOSTÉRONE



24. (d'après MORRIS, 1972)

### Articles signés.

Ils ne sont pas très nombreux, en dehors de la revue complète sur la question effectuée par HERAUD (58) ; deux jeunes femmes ont présenté en 1970 le dipeptide comme édulcorant susceptible de remplacer la saccharine (43) et MAZUR par un travail expérimental publié en 1969 a établi quelques intensités relatives de l'effet sucrant de dipeptides puis proposé pour l'industrie des boissons le nouveau produit (75, 76).

### DIHYDROCHALCONES (fig. 16)

Ces produits de semi-synthèse avaient été décrits par notre exposé de 1970 à Palerme ; au même Symposium, V.P. MAIER (74) les a présentés comme sous-produits éventuels de l'industrie du citron en Californie. Ils ont constitué également le sujet d'une conférence récente de BIELIG (35). En 1971 CLARK en a montré les avantages aux fabricants américains de boissons, tout en soulignant que leur emploi n'est pas possible avant une autorisation de l'Administration (41). Leurs inventeurs, HOROWITZ et GENTILINI, ont décrit leurs utilisations possibles dans l'ouvrage de BIRCH (62) et par ailleurs précisé le réactif qui permet de les identifier lors d'une recherche chromatographique. Mais aucune donnée nouvelle concernant leur innocuité ou leur toxicité éventuelle n'est parvenue à notre connaissance. En ce qui concerne la saveur, BIELIG (34) a pu constater, comme l'avait fait leurs inventeurs, un net arrière-goût de réglisse, pour les solutions assez concentrées ; il est curieux de rapprocher ce fait d'autres observations analogues effectuées sur des composés naturels de structure fort différentes ; pourra-t-on un jour expliquer les arrière-goûts par une théorie physico-chimique ?

De plus, la persistance du goût sucré, sans doute par la stabilité d'une liaison avec les protéines des papilles de la langue, est un certain inconvénient pour son utilisation en alimentation (42).

### INTÉRÊT DES PRODUITS NATURELS

Il est presque impossible de trouver une ligne de démarcation nette entre produits de synthèse et produits naturels : par exemple les dihydrochalcones sont obtenues en traitant l'hésperidine ou la naringine, composés flavonoïques extraits des agrumes, par une solution fortement alcaline à chaud ; ce sont des produits dont la synthèse est simple et qui utilisent des matières premières naturelles. Un brevet japonais (112) prévoit l'obtention d'édulcorants nouveaux par hydrogénation de polysaccharides ; un brevet allemand (111) décrit la production du maltitol (fig. 17), ou 4-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-D-sorbitol, dont le pouvoir sucrant n'atteint pas celui du saccharose, mais qui est présenté comme a-calorique.

La revue de HERAUD (56) sur les sucres et alcools pour les diabétiques analysée plus haut, montre qu'un traitement après extraction est une synthèse, puisqu'on obtient de nouveaux produits : cependant les matières premières les plus complexes sont naturelles.

L'article de HENNECKE présente la **xylite** comme un édulcorant sans danger, que l'on peut obtenir de la cellulose (55).

Le **fructose**, dont le pouvoir sucrant dépasse celui du saccharose, est intéressant pour les diabétiques ; malheureusement, s'il est très répandu dans les fruits, sa séparation d'avec les autres sucres n'est pas facile, ou onéreuse (enzymes). Un chercheur indien voit dans le suc des feuilles d'agave une source intéressante de ce sucre (93).

### Anti-oxime du périllaldéhyde.

Bien que de structure très simple, c'est un corps existant naturellement dans l'essence de la *Perilla arguta* (LABIEE), ou obtenu à partir de l'aldéhyde périllique qui existe naturellement dans quelques huiles essentielles ; on pourrait aussi par une synthèse simple le produire à partir de limonène, le terpène le plus répandu dans les essences d'orange ou de citron, et dont les usages sont limités, donc le prix abordable.

Un brevet de la Société **Colgate-Palmolive** (113) prévoit son utilisation avec le chlorure de méthylène et un hydrocarbure perfluoré dans les compositions pour bains de bouche ou dentifrices auxquels il donne une saveur sucrée agréable «simulant celle du chloroforme».

Bien que la puissance édulcorante soit une des plus importantes, et le seuil de toxicité relativement bas chez l'animal, il ne semble pas que le produit suscite de nombreuses recherches, du moins publiées, soit sur sa production, soit sur ses effets physiologiques. Nous n'avons relevé que trois références pour les dernières années.

Les plus intéressantes, du point de vue de l'influence de la structure chimique sur le goût d'une série d'oximes de constitutions voisines de la périllartine, viennent de l'Institut de Recherches de Stanford (31, 32).

On savait que le goût sucré ne provenait que d'un isomère du périllaldéhyde, ACTON et son équipe ont montré qu'en réalité le produit non sucré était un chlorure formé lors de l'extraction ; puis ils se sont attachés à examiner une série de composés voisins afin de comparer leur saveur, éventuellement l'intensité de leur saveur sucrée.

Parmi 23 composés examinés, dont la structure est bien définie ; la périllartine (fig. 18, 19, 20) reste le produit soluble le plus sucré ; un corps dont la constitution est semblable avec une double liaison placée différemment, est encore plus sucrée mais avec un goût mentholé et épicé ; un autre peu différent n'est absolument pas sucré mais amer.

ACTON conclut qu'une étude systématique est nécessaire, mais qu'il ne faut pas considérer seulement le pouvoir sucrant comme seul critère d'intérêt : la solubilité et les arrière-goûts sont à étudier en même temps.

Le troisième travail original, dont nous n'avons pu lire qu'un résumé, est de SHUTOV (91) ; il traite des modifications biochimiques induites par les rayons ionisants du Cobalt 60, à la dose de 1 à 5 krad et pendant deux semaines, sur la plante elle-même ; mais le résumé ne dit pas si l'aldéhyde périllique a été transformé en oxime.

### Glycyrrhizine.

Cette saponine extraite facilement de la réglisse *Glycyrrhiza glabra* (Légumineuse) suscite actuellement un intérêt accru, en raison de l'ancienneté de l'industrie d'extraction et de préparations diverses, de la controverse sur une toxicité possible pour les gros consommateurs, des sources d'approvisionnement qui peuvent être variées comme nous le

souffrances en 1970.

Par exemple, la liane Corail (*Abrus precatorius*), malgré l'inconvénient de la présence dans ses graines rouges et noires d'un violent poison du sang, pourrait facilement par ses tiges et ses feuilles fournir de grandes quantités de glycyrrhizine à bon compte ; de même la sapotille (*Achras sapota*), fruit excellent d'autre part, dont on pourrait récolter aussi les feuilles et les tiges.

Quant à la réglisse, sauvage ou cultivée dans le bassin méditerranéen, elle fait l'objet d'une industrie d'extraction de la glycyrrhizine traitant en France 1.200 tonnes de racines ; la consommation totale des boissons à base de concentré ou poudre aromatisée dépasse celle des jus de fruits puisqu'elle s'élève à 2,5 millions d'hectolitres par an : c'est donc un facteur économique et social d'importance.

#### Brevets.

De nouveaux dérivés de l'acide glycyrrhétinique comprenant une molécule d'acide glycuronique (et non deux, ce qui diffère de la glycyrrhizine) et dont trois hydroxyles peuvent être substitués par des radicaux alcoxy et même, pour l'un d'eux, un groupe amino substitué ou non ont été couverts par un brevet français de mai 1969 (115) ; mais leur effet est anti-inflammatoire et non édulcorant ; d'ailleurs les propriétés anti-inflammatoires, anti-ulcéreuses et anti-spasmodiques de la réglisse elle-même sont utilisées depuis longtemps (132). On trouve même des spécialités pharmaceutiques à base de réglisse dont l'édulcorant a été retiré.

Un autre brevet, américain cette fois (114) se contente de préconiser l'emploi de la glycyrrhizine comme édulcorant dans une boisson d'agrumes ; la saveur est agréable et le pouvoir calorifique total réduit par rapport à une boisson sucrée ordinaire.

#### Travaux signés.

COOK, en décembre 1970, dans une revue spécialisée, rappelle que le sel d'ammonium de l'acide glycyrrhizique (comme d'ailleurs le sel de sodium) est facilement soluble et plus utilisable que la glycyrrhizine directement extraite (46).

C'est ce sel, puisqu'on peut le trouver dans les boissons, que dose par chromatographie gazeuse LARRY en 1970 et 1972 (70, 71) ; en effet les méthodes chimiques d'identification et dosage ne sont pas faciles à mettre en oeuvre, par extraction de l'acide glycyrrhétique formé après hydrolyse et colorimétrie.

La question d'une toxicité éventuelle se pose surtout depuis que l'on connaît la constitution de la molécule de glycyrrhizine, car la réglisse elle-même, considérée comme plante officinale, contient aussi des flavonoïdes (liquiritoside) et des stéroïdes oestrogènes ; l'édulcorant seul est un anti-cancéreux pour l'estomac, mais son usage prolongé risque de provoquer des oedèmes par rétention du sodium et une paralysie transitoire due à une hypokaliémie, comme après l'administration de desoxy-corticostérone (68, 79) ; ces faits sont rappelés par INGLETT et PATHE (65, 82) ; l'hypertension liée à l'absorption de quantités excessives de glycyrrhizine semble bien établie, si c'est un usage régulier, et PATHE, comme d'ailleurs HERAUD, concluent que la glycyrrhizine est un excellent produit, à condition de n'en pas abuser (par exemple ne pas dépasser 250 mg par litre de boisson et non 2 ou 4 fois plus) et bien entendu de

l'interdire aux hypertendus.

Le rapprochement entre les configurations de l'aglycone (fig. 21 et 22), triterpène pentacyclique de la famille des  $\beta$ -amyriines, et les corticoïdes serait à faire également avec les stéroïdes oestrogènes ; cependant si l'activité de la réglisse elle-même est comparable à la poudre d'ovaire (81), il ne semble pas que la glycyrrhizine seule ait jamais donné le même effet ; or les extraits en vente pour la confiserie et les boissons ne sont pas faits avec la réglisse, mais la glycyrrhizine ; s'ils sont correctement préparés, on peut dire qu'ils répondent à un besoin qu'il serait illogique de décourager.

#### Stévioside.

Bien que de constitution différente, le stévioside possède un pouvoir édulcorant un peu plus élevé (300) et une saveur qui rappelle celle de la réglisse ; c'est ce que dit HERAUD (57) en notant qu'il se rapproche des stéroïdes hormonaux par sa structure chimique et par ses effets sur l'homme ; il est donc à rejeter ; c'était d'ailleurs là notre conclusion en 1970.

#### Glycoprotéines et protéines végétales.

Ces composés naturels seront ici classés ensemble, comme édulcorants ; en 1970, nous établissions une distinction entre édulcorants naturels et produits améliorants ou modificateurs de goût ; à vrai dire, il s'agit de produits dont l'intensité édulcorante est telle qu'elle peut soit modifier, soit « éblouir » pour un certain temps le sens gustatif.

Ce sont les produits les plus intéressants, mais d'une extraction et d'un emploi difficiles, à l'heure actuelle, car nous connaissons à peine les méthodes de purification au laboratoire, d'évaluation et de stabilisation temporaire des principes édulcorants ; elles sont différentes selon les extraits.

Comme on pouvait s'y attendre, la lyophilisation directe ou indirecte, c'est-à-dire après le transport des fruits sous forme surgelée, nous a permis de conserver intact le pouvoir édulcorant des fruits récoltés dans nos plantations expérimentales et de commencer l'étude des conditions les plus intéressantes d'extraction et d'utilisation ; mais au total peu de travaux originaux sont parus au cours des années dernières.

#### *Richardella dulcifica*.

C'est le nom botanique qui semble convenir au fruit miracle le plus connu, que l'on désigne souvent par *Synsepalum dulcificum*. Depuis sa mise en vedette par INGLETT et une société américaine, ce fruit continue à être cité dans des articles d'information (4, 5, 17, 28) par INGLETT lui-même (65, 66) et par SOKOLOV (92).

Quelques brevets sont parvenus à notre Centre de Documentation décrivant certains procédés d'extraction à partir de la pulpe, ou d'utilisation possible en alimentation (116).

Les travaux sur la purification des principes édulcorants, en vue de mieux connaître la molécule de glucoprotéine, sont de nouveau cités par INGLETT en 1970 (65). L'action physiologique sur les bourgeons gustatifs a été exposée dernièrement par ZOTTERMAN (101, 131), pour qui les fibres nerveuses transmettant l'influx au cerveau ne seraient

que relativement spécifiques aux saveurs, la même fibre pouvant transmettre par exemple, à la fois l'acide et le sucré ; la sensation acide disparaîtrait au profit du sucré en présence de miraculine, tout en fournissant une saveur sucrée proportionnelle à la concentration en acide.

Par contre, la saveur d'une boisson acide réapparaîtrait après imprégnation des bourgeons du goût avec l'acide gymnémique (de *Gymnema sylvestre*), connu depuis longtemps en physiologie comme supprimeur temporaire du goût.

D'après notre expérience, la saveur sucrée persistante occasionnée par la mastication de baies pourrait disparaître rapidement par le contact d'huile comestible ; mais ce procédé n'est guère utilisable dans la pratique ...

A titre de curiosité, la figure 23 est le fac simile du plus ancien ouvrage mentionnant les propriétés curieuses du Fruit Miracle.

*Thaumatococcus danielli.*

Cette fois, des travaux importants sur l'isolement et la purification de l'édulcorant contenu dans ce fruit dans le but d'élucider la structure nous permettent de constater que ce n'est pas une glucoprotéine, mais une protéine pure dont le pouvoir sucrant est important (1.600 fois celui du saccharose) d'un poids moléculaire voisin de 20.000 et formé par 17 acides aminés, les plus importants étant l'acide aspartique et la thréonine (98). Par chromatographie sur gel de silice VAN DER WEL a pu séparer quatre fractions, dont deux présentant le caractère sucré qu'il a appelé thaumatine I et II ; encore une fois, la saveur sucrée intense est accompagnée d'un arrière-goût léger de réglisse, avec une saveur fraîche peu notable.

Le goût sucré disparaît si la protéine est chauffée à 75°C, ou à des pH très acides ou très basiques.

On peut l'obtenir par précipitation à l'alcool ou au sulfate d'ammonium à 80 p. cent sans perte de pouvoir sucrant, et elle est stable au réfrigérateur entre pH 2 et pH 10, ce qui est un avantage pour son extraction dans la pratique.

Bien que le fruit ait été confondu avec le fruit miracle, il semble qu'il s'agisse seulement d'un fruit dont le pouvoir sucrant est très important, sans qu'il soit nécessaire de préciser si le goût acide est vraiment changé en goût sucré.

*Dioscoreophyllum cumensii.*

Nous avons décrit les travaux d'INGLETT sur la nature de l'édulcorant de ce fruit ; depuis 1969, rien n'était publié bien qu'il ait semblé à cette époque qu'il s'agissait de l'édulcorant idéal ; sans doute les laboratoires qui désiraient travailler sur ce fruit avaient-ils de grandes difficultés pour se procurer une matière première fraîche en quantité suffisante.

Cependant nous avons appris que deux équipes de chercheurs au moins s'occupaient de ce fruit ; elles ont publié presque simultanément des résultats intéressants, car ils complètent, en les contredisant parfois, ceux d'INGLETT :

Le principe sucrant purifié, par MORRIS et CAGAN au laboratoire Monell de Philadelphie, a un pouvoir d'environ 3.000 fois celui du saccharose ; il a été nommé monelline ; c'est une protéine pure que l'on peut conserver facilement à 4°C (77) fig. 24 (128).

VOYAGE  
DU  
CHEVALIER  
DES MARCHAIS  
EN GUINÉE,  
ISLES VOISINES,  
ET A CAYENNE,  
Fait en 1725, 1726 & 1727.

Contenant une Description très exacte & très étendue de ces Pais, & du Commerce qui s'y fait.

Enrichi d'un grand nombre de Cartes & de Figures en Tailles douces.

Par le R. Pere LABAT, de l'Ordre des Freres Prêcheurs.

TOME II.  
A PARIS,

Chez SAUGRAIN, Quay de Gefvres, à la Croix Blanche.

M. DCCXXX.  
Avec Approbation, & Privilège



Fig. 23 (d'après un document de la Bibliothèque Nationale, Paris)

Celui qu'a isolé VAN DER WEL (99, 100) au laboratoire Unilever de Vlaardingen, dans la même période, semble un peu moins puissant : 2.000 fois le saccharose ; mais il est difficile de comparer deux produits provenant de fruits dont l'origine est différente. Son poids moléculaire est de l'ordre de 10.000 ; nous sommes loin des 200.000 annoncés par INGLETT. L'auteur l'a nommé unileverine puis, ayant appris que CAGAN l'avait étudié en même temps, il a adopté le nom de monelline.

Les deux premières publications, celle de MORRIS et celle de VAN DER WEL, sont parues à un mois de différence, après plus de 6 mois de travail ; cette coïncidence n'est d'ailleurs pas unique dans l'histoire de la recherche.

CONCLUSION

Nous n'avons pas d'information récente sur deux plantes qui ont sans doute aussi leur intérêt dans ce domaine :

- *Sphenocentrum jollyanum* dont les fruits laissent dans la bouche une saveur sucrée persistante, et *Bumelia dulcifica* qui, paraît-il, est un modificateur de goût (47). Il est certain que certaines plantes à saveur sucrée sont à écarter

d'une alimentation normale, telle que *Stevia rebaudiana* qui, bien que ne présentant pas d'inconvénients technologiques dans l'extraction de son principe actif, en a sur le plan physiologique puisque celui-ci exerce une action hormonale anti-androgène, due à la structure chimique de l'aglycone. Nous avons examiné aussi le cas de la glycyrrhizine, édulcorant très utile (par exemple dans les cures de désintoxication alcoolique) mais dont il ne faut pas abuser.

Le cas des grosses molécules de miraculine (P.M. 44.000) de thaumatococine (20 et 21.000) et de monelline (10.000) semble le plus intéressant, en raison du fait que ce sont des protéines ou glucoprotéines comportant un grand nombre d'acides aminés, mais qu'elles ne sont pas cependant d'un poids moléculaire énorme ; la seule garantie de leur innocuité est l'usage qu'en font les Africains depuis longtemps,

sans inconvénient semble-t-il.

Mais nous avons souligné aussi que l'utilisation pratique de produits purifiés dont le pouvoir édulcorant dépasse le taux de 1.000 n'est pas facile, surtout dans le cas de la miraculine, et que la conservation de ces protéines dans les aliments préparés n'est pas simple.

Pour terminer, bien que ce ne soit pas un édulcorant, rappelons un principe extrait des graines et de l'écorce de *Eugenia jambolana*, le jambolan (qui produit un fruit délicieux) est un hypoglycémiant aussi efficace que les biguamides et les sulfamides, capable d'abaisser le taux de sucre sanguin du rat rendu artificiellement diabétique ; c'est ce que vient de démontrer RATSIMAMANGA (80, 84) en attendant d'en déterminer le mécanisme d'action et peut-être par la suite de l'expérimenter sur l'homme.

#### BIBLIOGRAPHIE

Remarque : les titres sont parfois condensés ; seuls les premiers auteurs sont cités.

##### ANONYMES.

- 1 - Incompatibilité entre cyclamates et antibiotiques.  
*Sucrierie française*, juin 1969, 110, 6, 264.
- 2 - Evaluation toxicologique de divers aromatisants et de certains édulcorants non nutritifs. FAO Rome.  
*Ind. agr. alim.*, dec. 1969, 80, 12, 1594.
- 3 - Non-lieu pour les cyclamates en Allemagne fédérale.  
*Chimie actualités*, 13 février 1970, 1403, p. 32.
- 4 - Sweet berry.  
*Ghana Farmer*, 1970, 14, 2, 57-73.
- 5 - Sweetening agents.  
*Nutrit. Rev.*, mai 1970, 28, (5), 95-97.
- 6 - Les cyclamates peuvent sensibiliser la peau aux UV.  
*Nutrit. Rev.*, mai 1970, 28, 5, 122-124.
- 7 - Cyclamates ban creates headaches.  
*Food Techn.*, juin 1970, 24, (6), 74-75.
- 8 - Edulcorant à base d'acides aminés.  
*Rev. Cons.*, juin 1970, 27, 6, 132.
- 9 - Nat. Council Research approves Saccharin.  
*Food Eng.*, sep. 1970, 42, (9), 19.
- 10 - Non calorie sweetner.  
*Food Eng.*, sep. 1970, 42, (9), 69.
- 11 - Low cost substituents for cyclamates.  
*Food Eng.*, oct. 1970, 42, (10), 56.
- 12 - Edulcorants synthétiques au Japon.  
*Choc. Conf. F.*, oct. 1970, 265, 30.
- 13 - Nouvel édulcorant : l'aspartylphénylalanine.  
*Conc. méd.*, 1970, 92, 15, 3348.
- 14 - Problèmes de toxicologie des cyclamates.  
*Suc. Franc.*, 1970, 111, 10, 443-5.
- 15 - Die Entwicklung neuer Kalorienarme Süßstoffe.  
*Riechst. Arom.*, feb. 1971, 21, 2, 68-9.
- 16 - Non nutritive sweeteners.  
*Canad. F. Ind.*, 1971, 42, 3, 31-48.
- 17 - The miracle berry.  
*Int. Fruit world*, 1971, (3), 133-135.
- 18 - Glace de consommation pauvre en calories.  
*Nouv. de Naarden*, Jul. 1971, p. 7.
- 19 - Saccharin taken off Gras.  
*Food Eng.*, août 1971, 43, 8, 13.
- 20 - Saccharin curb imposed by US.  
*Food Proc.*, sep. 1971, 40, 479, 11.
- 21 - La saccharine en question ; un édulcorant idéal.  
*Gazette médicale de France*, 29 oct. 1971, 78, 32, 5390.
- 22 - Symposium on sweeteners.  
*Austr. Citr. News*, nov. 1971, 47, 7.
- 23 - Back cyclamate request.  
*Food Eng.*, nov. 1971, 43, 11, 13-14.
- 24 - Détection des agents édulcorants.  
in : Recueil des méthodes d'analyse.  
*FIJU*, Paris 1972.
- 25 - Edulcorants de synthèse : nouveaux méfaits, nouveaux produits.  
*Rev. Praticien*, fev. 1972, 22, 6, 753.
- 26 - Saccharine : succession malheureuse.  
*Gaz. Méd. de France*, 25 février 1972, 79, 8, 1128.
- 27 - Diététique.  
*Les Informations*, 24 avril 1972, n°1406, p. 67.
- 28 - Put an african berry in the tea.  
*Evening Press*, Dublin, 1er mars 1972.
- 29 - Sweet taste of wheat.  
*Food Proc. Pack.*, sep. 1972, 41, 491, 80.
- 30 - Les édulcorants de synthèse.  
*Gaz. Méd. Fr.*, sep. 1972, 79, 26, 4335-4340.
- 31 - ACTON E.M. et STONE H.  
Perillartine and some derivatives.  
*Experiencia*, 1970, 26, 5, 473-476.

- 32 - ACTON E.M. et LEAFFER M.A.  
Structure taste relationship in oximes related to Perrillartine.  
*J. Agr. Fd-Chem.*, 1970, 18, 6, 1061-1068.
- 33 - BERRY C.T. et CROSSLAND R.J.  
Méthodes automatisée pour le dosage de la cyclohexylamine dans les cyclamates.  
*Analyst*, mars 1970, vol. 95, p. 291-295.
- 34 - BIELIG J.  
Matières édulcorantes à base d'agrumes.  
*C.R. 14e Sympos. internat. CIIA*, oct. 1972.
- 35 - BIRCH G.G., COWELL N.D. et EYTON D.  
Quantitative investigation of Shallenberger's sweetness hypothesis.  
*J. Food Techn.*, sep. 1970, 5, 3, 277-280.
- 36 - BIRCH G.G. et LEE C.  
Organoleptic effect of sugar structures.  
*J. Sci. Fd Agr.*, dec. 1970, 21, 12, 650-653.
- 37 - BIRCH G.G., GREEN L.F. et COLSON C.B.  
Sweetness and sweeteners.  
*Applied Sci. Pub. Ltd*, London 1971, 167 p.
- 38 - MORRIS J.  
Sweet taste - basic research with practical applications  
*Manuf. Confection*, 1972, 52, 7, 38-116.
- 39 - BOUDENE C. et GOUNELLE M.  
Point de vue français sur l'introduction du cyclamate dans l'alimentation.  
*7e Symp. Studiengr. Europ. Ernährungswiss.*, 1969, (11), 30-38.
- 40 - BOUDENE C. et FERRANDO R.  
Toxicologie des cyclamates.  
*Ann. Hyg. Langue Franc.*, avril 1971, tome 7, n°2, p. 75-83.
- 41 - CLARK J.P.  
Dihydrochalcone sweeteners.  
*Am. Soft Drink J.*, avril 1971, 126, 4, 30-33.
- 42 - CLOCHE J.L.  
Les substances sucrantes.  
*Sci. Techn. Pharm.*, jul. 1972, 1, 6, 293-314.
- 43 - CLONINGER R.M. et BADDWIN R.E.  
Aspartylphenylalanine ester, low calorie sweetener.  
*Science*, oct. 1970, 170, 3953, 81-82.
- 44 - COLLIN J.P.  
Effect cytogénétique du cyclamate de soude, de la cyclohexanone et du cyclohexanol.  
*Le Diabète*, oct. 1971, 19, 4, 215-221.
- 45 - CONACHER H.B. et O'BRIEN R.C.  
Saccharin in soft drink.  
*J. AOAC*, nov. 1970, 53, 6, 1117.
- 46 - COOK M.K.  
Ammoniated Glycyrrhizin.  
*Flav. Ind.*, dec. 1970, 1, 12, 831-2.
- 47 - DUPAIGNE P.  
Sur les produits végétaux, doués de propriétés remarquables relativement à la saveur.  
*Note IFAC inédite*, 4 juin 1970.
- 48 - DUPAIGNE P.  
Problèmes nouveaux pour les boissons diététiques à base de fruits.  
*Fruits*, oct. 1970, 25, 9, 625-647.
- 49 - DUPAIGNE P.  
Les modificateurs naturels du goût.  
*Rev. Cons.*, dec. 1970, 27, 12, 85-91.
- 50 - EYRICH W.  
Nachweis und Bestimmung von Dulcin in Kunst-Limonade  
*D. Lebensm. Rds.*, juin 1970, 66, 6, 192-3.
- 51 - FAZIOT T. et HOWARD J.W.  
Method for cyclohexamine in Cyclamates in beverages.  
*J. of AOAC*, jul. 1970, 53, 4, 701-704.
- 52 - FAZIO T. et HOWARD J.W.  
Survey of cyclohexamine content of food products containing cyclamates.  
*J. AOAC*, nov. 1970, 53, 6, 1120-1128.
- 53 - FEY D.  
A new low-caloric natural sweetener.  
*News Univ. Pennsylvania*, 24 février 1972, Philadelphie.
- 54 - GENTILINI B. et HOROWITZ R.M.  
Chromato. of dihydrochalcone sweeteners.  
*J. AOAC*, dec. 1971, 54, 2, 467-470.
- 55 - HENNECKE H.  
Xylit. Edulcorant sans danger, tiré de la cellulose.  
*D. Lebensm. Rdsch.*, 1970, 66, 10, 329-331.
- 56 - HERAUD G.  
Sucres et alcools utilisables chez le diabétique.  
*Gaz. Med. Fr.*, oct. 1970, 77, 26, 5505-15.
- 57 - HERAUD G. et DUPAIGNE P.  
Edulcorants d'origine végétale.  
*Cah. Nutrit. diététique*, 1972, 7, 2, 139-143.
- 58 - HERAUD G.  
Acides aminés à saveur sucrée ; dipeptides à saveur sucrée.  
*Le Diabète*, (en cours 1972).
- 59 - HERTZ K.O.  
Cyclamate ban.  
*Food. Techn.*, jan. 1970, 24, 1, 14-15.
- 60 - HOFMANN H.  
Le sens du goût de l'être humain.  
*Dragoc. Rep.*, 1971, 2, 19-27.
- 61 - HOFMANN H.  
Les édulcorants artificiels considérés au point de vue pharmacologique-toxicologique.  
*Annales d'Hygiène de langue française*, 1970, 6, 4, 71-77.
- 62 - HOROWITZ R.M. et GENTILINI B.  
Dihydrochalcone sweeteners.  
in : Birch, Sweeteners.  
*Applied Sci Ltd*, 1971, p. 69-80.
- 63 - HOTZEL D. et SULTEMEIER J.  
Zyclamate : Verwendung, Stoffwechsel, Toxikologie.  
*Ernährungs Umschau*, 1968, 15, 6, 189-192.
- 64 - HOTZEL D. et SULTEMEIER J.  
Zyclamate : Verwendung, Stoffwechsel, Toxikologie.  
*Ernährungs Umschau*, 1968, 15, 7, 232-235.
- 65 - INGLETT G.E.  
Recent sweeteners research.  
*Botanicals*, jan. 1970, Peoria, III, 61614.
- 66 - INGLETT G.E.  
Intense sweetness of natural origin.  
in : Birch, Sweetness and Sweeteners,  
*Applied Sci. Ltd.*, London 1971.
- 67 - KORBELAK T. et BARTLETT J.N.  
La séparation et l'identification de quatre édulcorants synthétiques par chromatographie sur couche mince.  
*J. Chromatogr. Netherl.*, 1969, 41, 1, 124, 6 ref.

- 68 - KRAUS S.D.  
Desoxycorticostene mimetic action of glycythzin in rats.  
*J. exp. med.*, 1957, 106, 3, 415-422.
- 69 - KURST E.A.  
Sweetness values of Saccharin in soft drink flavor.  
*Amer. Soft Drink J.*, 1971, 126, 3, 99-101.
- 70 - LARRY D.F. et HARRILL P.G.  
Quantitation of NH<sub>4</sub> Glycyrrhizinate by GLC.  
*J. AOAC*, jul. 1970, 53, 4, 698-700.
- 71 - LARRY D.  
Quantit. determination of NH<sub>4</sub> Glycyrrizinate.  
*J. AOAC*, mai 1972, 55, 3, 530-3.
- 72 - LE DAIN.  
Cyclamates et cyclohexamine : métabolisme, toxicité, identification, dosage.  
*Rev. Santé Armées*, juin 1971, 12, 3, 313-343.
- 73 - LEOLERER J. et POTTIER A.M.  
Effet toxique et tératogène du cyclamate sur le rat et la souris.  
*Jour. Diabétolog. Hôtel Dieu, Paris* 1970, 331-342.
- 74 - MAIER V.P.  
California Lemon juice industry.  
*Rapp. Comm. Sci. FIJU, Palerme*, 1970, 15-26.
- 75 - MAZUR R.H. et SCHALTER J.M.  
Structure taste relationships of dipeptides.  
*J. Am. Chem. Soc.*, mai 1969, 91, 10, 2484-91.
- 76 - MAZUR R.H. et CRAIG T.  
A new sugar Substitute.  
*Ann. Soft Drink J.*, 1971, 126, 3, 94-5.
- 77 - MORRIS J.A. et CAGAN R.H.  
Purification of Monellin, the sweet principle of *Dioscoreophyllum cumensii*.  
*Biochim. Biophys. Acta*, 1972, ser. G, 271, 114-122.
- 78 - MURATORI R.  
Azione tossica dei ciclamate.  
*Ind. Sacc. It.*, 1970, 19, 5, 79-80.
- 79 - MURAVIEV I.A. et POMONAREV I.  
L'acide glycyrrizinique dans les nouvelles drogues.  
*Med. Prom. SSSR*, 1962, 16, 8, 11-18.
- 80 - NIA P.C. et RATSIMAMANGA A.R.  
Régression de la cataracte et de l'hyperglycémie chez le rat des sables par l'extrait d'*Eugenia jambolana*.  
*C.R. Acad. Sci.*, jan. 1972, 274, 254-257.
- 81 - PARIS R.R. et MOYSE M.  
Précis de matière médicale.  
*Masson*, 1967, t. II, 366-375.
- 82 - PATHE G., VOVAN L. et LE GALL Y.  
Dosage des boissons à la réglisse.  
*Cah. Nutrit. diét.*, 1970, 5, 2, 21-24.
- 83 - PRICE J.M. et BIAVA L.G.  
Bladder tumors in rats fed cyclohexamine on high doses of a mixture cyclamate saccharin.  
*Science*, 20 fev. 1970, 167, 1131-1132.
- 84 - RATSIMAMANGA A.R. et CONTENSOU C.L.  
Action du principe retiré d'écorce de *Eugenia jambolana* sur l'hyperglycémie du rat.  
*C.R. Acad. Sci.*, août 1972, 275, D, 913-915.
- 85 - ROE F.  
Activité cancérigène du cyclamate et saccharin.  
*Food Cosmet. Toxicolog.*, fev. 1970, 8, 2, 135-145.
- 86 - ROTHER H.  
Dietetische Kalorienarme Getränke.  
*Flüss. Obst*, nov. 1970, 37, 11, 480-1.
- 87 - RUDALI G. et COEZY E.  
Recherche sur l'action cancérigène du cyclamate de soude chez les souris.  
*C.R. Ac. Sci.*, 1969, 269 D, 19, 1910-1912.
- 88 - RUDALI G.  
Les risques de concréscence chez l'homme par les édulcorants de synthèse.  
*La Presse médicale*, mars 1971, n°13, p. 569-572.
- 89 - SATURLEY B.A.  
Interference of SO<sub>2</sub> in the det of cyclamates by AOAC method.  
*J. AOAC*, nov. 1971, 54, 6, 1449.
- 90 - SATURLEY B.A.  
Colorimetric determination of cyclamate in soft drinks.  
*J. AOAC*, jul. 1972, 55, 4, 892-4.
- 91 - SHUTOV A.A.  
Influence des rayonnements sur la composition biochimique de la pépille.  
*IRA*, 8, 5, 1970, 118.
- 92 - SOKOLOV R.A.  
Testing pills that tricks taste buds.  
*NY Times*, 10 juin 1971, 38.
- 93 - SRINIVASAN M. et RAO M.  
Agave as a potential source of fructose.  
*Symp. Intern. Food Sci.*, London 1962, Proc.4, 645-652.
- 94 - STONE H. et OLIVER S.M.  
Measurement of relative sweetness of selected sweeteners.  
*J. Food Sci.*, mars 1969, 34, 2, 215-222.
- 95 - TURNER C.N.  
Role of and need for low caloric foods.  
*Food Techn. Austral.*, jan. 1971, 23, 1, 14-17.
- 96 - VALDEHITA H. et ALCADÉ M.  
Recherche des édulcorants synthétiques de boissons : saccharine, dulcine et cyclamates.  
*Anal. Bromatol.*, 1970, 22, 255.
- 97 - VIGNE L.  
Etat actuel de la réglementation des aliments diététiques et de régime.  
*Alim. Vie*, 1972, 60, 1, 4-7.
- 98 - VAN DER WEL H.  
Thaumatococcus, the sweet tasting principle of *Thaumatococcus daniellii*.  
in : *Olfaction and Taste*, IV, p. 226-233.  
*Schneider, Stuttgart*, 1972.
- 99 - VAN DER WEL H.  
Isolation and characterization of the sweet principle from *Dioscoreophyllum cumensii*.  
*FEBS Letters*, mars 1972, 21, 1, 88-90.
- 100 - VAN DER WEL H. et BROUWER J.N.  
Sweet tasting and sweetness inducing proteins from the fruits of African plants (présenté par H. de IONGH).  
*C.R. 14e Symp. intern. CIIA, Sarrebrück*, 1972.
- 101 - ZOTTERMAN Y.  
Effect of Miraculin on taste buds in man and in monkey.  
*C.R. 14e Symp. CIIA, Sarrebrück* 1972.
- 102 - M.N. YUEH - Artificial sweeteners.  
*Brev. Can.* 857.277.
- 103 - 2.075.612 - 15 janvier 1971.  
Composition édulcorante et son procédé de préparation.

- 104 - 2.087.842 - 25 mars 1971.  
Compositions édulcorantes.
- 105 - 2.087.843 - 25 mars 1971  
Compositions édulcorantes.
- 106 - Br. US. 3.625.711  
M.E. EISENSTADT.  
Artificial sweetener containing saccharin whose bitter aftertaste has been eliminated.
- 107 - 2.073.345 - 13 novembre 1970.  
Peptides édulcorantes.
- 108 - 2.117.384 - 3 décembre 1971  
Nouveaux esters de dipeptides.
- 109 - 2.077.486 - 22 janvier 1970.  
Nouveau peptide, sa préparation et les compositions qui le contiennent.
- 110 - Brit. Pat. 1.243.169  
AJINOMOTO.  
Artificial sweeteners.
- 111 - Brev. Allem. 1.903.075  
M. MITSUHASHI.  
Edulcorant pour aliments et boissons.
- 112 - Jap. Pat. 9220/71  
Artificial sweeteners.
- 113 - 2.096.683 - 3 juin 1970.  
Composition sialagogue.
- 114 - U.S. Pat. 3.585.044  
KOSKI D.M. et KOSKI J.B.  
Licorice citrus beverage.
- 115 - 2.009.173 - 21 mai 1969  
Nouveaux dérivés de l'acide glycyrrhétinique, procédé pour leur préparation et leurs applications.
- 116 - Dr. UK 1.260.020 - 6 août 1969.  
Flavouring agents (*Synsepalum*).
- 117 - Canada Pat. 8.77.019 - 17 mars 1970.  
Artificially sweetened fruits.
- 118 - 1.305.340 - 4 juillet 1961.  
Edulcorants, procédés et applications.
- 119 - U.S. Pat. 3.506.453  
Mc CARRON F.H.  
Low caloric aggregates, cold water solubl.
- 120 - Brit. Pat. 1.294.551.  
R.M. HERBST  
L-Aspartyl L ( $\beta$  cyclohexyl) alan ine.

## REFERENCES SUPPLÉMENTAIRES POUR 1972.

- 121 - Anon.  
Mise en oeuvre du fructose dans les produits diététiques.  
*Symp. Int. Prod. sucrés diététiques*. Solingen, nov. 1972.
- 122 - DALZIEL J.  
Détermination of cyclamate in soft drinks.  
*Analyst*, 1972, 97 (1158) 719-722.
- 123 - HERRMANN K.  
Der Geschmack des Lebensmittel.  
*Ernährungs Umschau*, 1972, 19, 7, 251-256.
- 124 - HIERMANN H.  
Quantitative Schnellbestimmung aktueller Süssstoffe  
*Ost. Apoth.*, Z.1972, 26 (20), 337-338.
- 125 - ICHIBASE H.  
Studies on synthetic sweetening agents metabolism.  
*Chem. Pharm. Bull.*, 1972, 20, 1, 175-180.
- 126 - KAMMERER F.X.  
Xylit, der moderne Zuckeranstauchstoff.  
*Süsswaren*, 1971, 21, 887-890.
- 127 - KAMMERER F.X.  
Zuckeranschtstoffe bei der Süßwaren Herstellung  
*Kakao, Zucker*, 1972, 2, 183-192.
- 128 - MORRIS J.  
Protein discovery aids search for new sweetness.  
*Candy and Snack Ind.*, 1972, 8, 18-24.
- 129 - VOLKNER M.  
Sorbitol, Mannitol, Maltitol.  
*Symp. int. Prod. sucrés diététiques*, Solingen, nov. 1972.
- 130 - VAN EIJK A.  
Austach von Zucker duch Zuckererzatzstoffen.  
*Ernährungs wissenschaft.*, 1972, 6, 410-416.
- 131 - ZOTTERMAN Y. et DIAMANT H.  
The effect of Miraculine on the taste buds of man, monkey and ra  
in : *Olfaction and Taste*, IV, p. 241-244.  
*Schneider, Stuttgart*, 1972.
- BREVETS**
- 132 - SCHLATTER J.M.  
Artificial Swettenen.  
U.S. Pat. 3.642.491
- 133 - Anon.  
Préparation de l'acide 3-acétyl-18 $\beta$  glycyrrhétinique et ses sels  
comme anti-ulcéreux et anti-inflammatoires.  
*Br. Fr.*, 2.108.908.

