U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

Faculté de Pharmacie

****

Année 1992

Thèse n°54

LES SULFITES : UNE POPULATION ASTHMATIQUE SENSIBLE, UNE DOSE JOURNALIERE ADMISSIBLE. ENQUETE ALIMENTAIRE ET CALCULS D'INGESTION.

T H E S E

pour le Diplôme d'Etat de **Docteur en pharmacie**

présentée et soutenue publiquement le
7 Décembre 1992

par **Nathalie MARINEAU**
née le 14 janvier 1966, à Argenton-Sur-Creuse (Indre)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur HABRIOUX.....président
Madame DESMAISON, *Maître de conférences*.....juge
Madame BORDAS, *Pharmacien*.....juge

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E P H A R M A C I E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professseur **RABY**

- ASSESSEURS : Monsieur le Professseur **GHESTEM** (1er Assesseur)
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Monsieur le Professeur HABRIOUX
Professeur de Biochimie à la Faculté de Pharmacie de Limoges.
Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements pour l'intêret que vous m'avez porté.

A Madame DESMAISON

Maître de conférences de Biochimie à la Faculté de Pharmacie de Limoges.

Vous m'avez proposé le sujet de cette thèse et aidée lors de sa mise en forme.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame BORDAS

Pharmacien à Limoges.

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

A tous ceux que je porte dans mon coeur.

P L A N

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : les sulfites

1/ Présentation
2/ Chimie
  2.1 dioxyde de soufre
  2.2 sels de sodium
  2.3 sels de potassium
  2.4 sels de calcium
  2.5 critères de pureté
        - critères généraux
        - critères spécifiques
3/ Propriétés
  3.1 propriétés antibactériennes
  3.2 action au niveau du brunissement
4/ Sources
  4.1 alimentaire
        - nomenclature
        - conditions d'emploi
        - étiquetage
        - dosage des sulfites dans les denrées alimentaires et boissons
        - teneurs réelles en sulfites dans les produits alimentaires
  4.2 médicamenteuse
  4.3 atmosphérique
5/ Législation
  5.1 la législation française
        - décret du 15 Avril 1912 : le principe des listes positives
        - décret du 12 Février 1973
        - décret du 18 septembre 1989 : le nouveau dispositif en matière d'additifs alimentaires
  5.2 la législation européenne
        - directive du 5 Novembre 1963 relative aux conservateurs
        - directive du 21 Décembre 1988 : l'harmonisation
  5.3 Les travaux internationaux
6/ Réactions d'intolérance aux sulfites

DEUXIEME PARTIE : une population asthmatique sensible aux sulfites

1/ L'asthme : rappel
- 1.1 définition
- 1.2 modes d'expression
- 1.3 mécanisme

2/ Epidémiologie
- 2.1 fréquence
- 2.2 caractéristiques de la population
  - données générales
  - sensibilité à l'acide acétyl salicylique
  - candidoses à Candida albicans
- 2.3 cas dans la littérature

3/ Diagnostic : étude type
- 3.1 l'interrogatoire
- 3.2 les tests de provocation orale
  - protocole
  - interprétation des résultats
  - protocole au CHU de Limoges
- 3.3 les tests cutanés
- 3.4 valeur diagnostique des tests
  - l'interrogatoire
  - le test de provocation orale
  - le test cutané

4/ Mécanismes d'action
- 4.1 réflexe vagal
  - l'inhalation de sulfites
  - le système parasympathique
- 4.2 déficit en sulfite oxydase
- 4.3 mécanisme réaginique

5/ Conduite à tenir
- 5.1 exclusion diététique
  - les aliments
  - les médicaments
- 5.2 traitement médicamenteux

TROISIEME PARTIE : la dose journalière admissible (DJA)

1/ Historique

2/ Définitions
- 2.1 DJA
- 2.2 DJA temporaire
- 2.3 DJA sans limite
- 2.4 DJA spécifiée

2.5 DJA sans réserve, DJA sous réserves
2.6 DJA de groupe
2.7 cas particuliers :
- DJA non fixée
- A ne pas utiliser
- décision différée
- doses tolérables

3/ Mode de détermination
3.1 étude sur l'animal
- matériel
- méthode
- résultats

3.2 extrapolation à l'homme
- méthode
- commentaires

3.3 DJA des sulfites

4/ Respect de la DJA : évaluation de la consommation journalière
4.1 données internationales :
- estimation
- le point de vue du JECFA
- concept de la méthode du budget

4.2 en France :
- estimation
- la situation actuelle
- l'avenir

4.3 étude personnelle
- protocole
- population étudiée
- résultats
- conclusion

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

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

Les sulfites sont utilisés depuis l'antiquité, les Grecs employaient l'anhydride sulfureux (SO_2) pour désinfecter leurs habitations; les Romains l'utilisaient dans les récipients destinés à contenir le vin (25).

Ils sont toujours utilisés de nos jours comme additifs alimentaires et médicamenteux, la réglementation française les définit ainsi (36) : *"on entend par additif : toute substance qui n'est pas normalement consommée en tant qu'aliment ou qui n'est pas normalement utilisée comme ingrédient caractéristique d'une denrée alimentaire et dont l'addition intentionnelle à une denrée ou à une boisson destinée à l'alimentation de l'homme dans un but technologique, ou organoleptique, ou nutritionnel, entraîne ou peut entraîner, directement ou indirectement, son incorporation ou celle de ses dérivés dans la denrée."*

Leurs effets sur la sphère pulmonaire sont soupçonnés depuis les années 50, en 1955 Lawther (33) rapporte des signes de bronchospasme sévère, après inhalation de 2 parties par million (p.p.m.) de SO_2, chez un volontaire suspecté sensible.

L'observation d'un certain nombre de cas d'intolérance à ces composés conduit à s'interroger sur le caractère inoffensif de ces additifs, en particulier dans la population asthmatique sensible.

Leur utilisation, tant au niveau alimentaire que médicamenteux, pose le problème des doses cumulatives et amène à se demander si la dose journalière autorisée n'est pas dépassée.

PREMIERE PARTIE :

les sulfites

1/ PRESENTATION (38)

On regroupe sous la dénomination de sulfites un certain nombre de composés du soufre :

* l'anhydride sulfureux ou dioxyde de soufre SO_2,

* les formes inorganiques capables de libérer SO_2, on exprime leur concentration en équivalent SO_2 :

sulfite de sodium	Na_2SO_3
bisulfite de sodium ou sulfite acide de sodium	$NaHSO_3$
disulfite de sodium ou métabisulfite de sodium	$Na_2S_2O_5$
disulfite de potassium ou métabisulfite de potassium	$K_2S_2O_5$
bisulfite de potassium ou sulfite acide de potassium	$KHSO_3$
disulfite de calcium ou métabisulfite de calcium	CaS_2O_5
sulfite de calcium	$CaSO_3, 2H_2O$
bisulfite de calcium	$Ca(HSO_3)_2$

Le choix d'un composé sulfite particulier repose sur des critères pratiques, en effet ils sont chimiquements équivalents et dérivent les uns des autres par des réactions d'équilibres acido-basique :

$$SO_2 + H_2O \longleftrightarrow \underset{pK_a=1,81}{H_2SO_3} \longleftrightarrow \underset{pK_a=6,91}{HSO_3^-} \longleftrightarrow SO_3^{--} + 2H^+$$

$$pH = C + 1/2pK_a + 1/2\log(base/acide)$$

A pH acide, la formation de H_2SO_3 est favorisée ainsi que la libération de SO_2.

2/ CHIMIE (14) (54)

2.1 dioxyde de soufre

Gaz non inflammable, incolore, à odeur suffocante. Il se liquéfie à -10°C.

2.2 sels de sodium

- le sulfite de sodium : PM=126,1
  Poudre blanche soluble dans 3,2 parties d'eau et légèrement soluble dans l'alcool.
  Facilement oxydable en sulfate, il libère du gaz sulfureux.

- le bisulfite de sodium : PM=103,9
  Poudre cristalline blanche, à odeur de SO_2.
  Soluble dans l'eau chaude et l'alcool.
  Conservé à l'état de solution

- le disulfite de sodium : PM=190,2
  Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores, à odeur de SO_2.
  Soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

2.3 sels de potassium

- le disulfite de potassium : PM=222,31
  Cristaux incolores ou poudre blanche cristalline.
  Soluble dans 2 parties d'eau froide.

- le bisulfite de potassium : PM=120,2
  Solution incolore obtenue par barbotage de SO_2 dans une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium.

2.4 sels de calcium

- le disulfite de calcium : PM=184,3
  Poudre blanche ou fragments légèrement jaunâtres.

- le sulfite de calcium : PM=156,1
  Cristaux blancs ou poudre cristalline blanche.
  Soluble dans 800 parties d'eau.
  Cristallisé il est soluble dans 4000 parties d'eau.

- le bisulfite de calcium : PM=202,3
  Solution aqueuse jaune-verdâtre, à odeur de SO_2.

2.5 les critères de pureté

critères géneraux :

Ils sont représentés par les teneurs maximales tolérées en métaux, tels que le plomb, l'arsenic, le cuivre, le zinc..., dont les quantités sont fixées selon l'additif et la toxicité du métal concerné. Certains métaux lourds ne doivent pas être retrouvés, même à l'état de traces dosables, le cadmium et le mercure par exemple.

critères spécifiques :

Chaque additif est défini explicitement par sa formule chimique ou sa définition, son aspect, le pourcentage maximal toléré d'impuretés, la teneur maximale de substances précises risquant de se trouver dans l'additif.

L'arrêté du 14 Octobre 1991 (30) porte établissement des critères de pureté spécifiques pour les agents conservateurs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine.
Annexe 1.

3/ PROPRIETES (34)

Les sulfites possèdent 2 propriétés essentielles :

- antibactérienne
- inhibitrice du brunissement.

L'industrie alimentaire les utilisent pour cette double activité, alors que l'industrie pharmaceutique recherche préférentiellement une activité antibactérienne.

3.1 propriété antibactérienne

Les conservateurs chimiques doivent assurer :

* l'innocuité du produit en inhibant le développement de microorganismes pathogènes éventuellement présents (salmonelles, clostridium, staphylocoques, moisissures diverses);

* la stabilité organoleptique du produit, qui résulte de l'inhibition des microorganismes d'altération.

Par exemple, l'adjonction de sulfites au vin empêche que celui-çi ne "se pique".
Annexe 2.

3.2 action au niveau du brunissement

Les sulfites possèdent un effet protecteur à l'égard d'un processus qu'est le brunissement.
Le brunissement est un phénomène aboutissant à la formation de pigments bruns ou noirs et souvent aussi à des modifications favorables, ou au contraire indésirables, de l'odeur, de la saveur des aliments.
Il s'opère soit par voie enzymatique, soit par voie non enzymatique.

Un exemple de modification favorable est le brunissement du pain lors de la cuisson.
Un exemple de modification indésirable est l'aspect brunâtre des pommes épluchées.

Le brunissement non enzymatique est dû à une réaction, dite "réaction de Maillard", provoquée par la rencontre entre l'amine d'un acide aminé et la fonction aldéhyde ou cétone d'un sucre ou d'un produit d'oxydation d'un acide gras.
La réaction est fortement accélérée par la température, les pH alcalins, le taux d'humidité du produit, la nature et le taux des sucres.
Les sulfites réagissent avec les composés carbonylés et protègent ainsi les protéines.

Remarque :

Aux Etats-Unis, les restaurateurs pulvérisaient de l'anhydride sulfureux sur des aliments, tels que les salades, pour préserver l'apparence de fraîcheur.
Cette pratique, jamais autorisée en France, a été interdite à la suite d'accidents mortels chez des asthmatiques (22).

4/ SOURCES

4.1 alimentaire

Nomenclature :

Dans l'alimentation, les sulfites sont répertoriés selon la nomenclature européenne de E220 à E228 (E=Européen) :

anhydride sulfureux	E220
sulfite de sodium	E221
bisulfite de sodium	E222
disulfite de sodium	E223
disulfite de potassium	E224
disulfite de calcium	E225
sulfite de calcium	E226
bisulfite de calcium	E227
bisulfite de potassium	E228

Conditions d'emploi :

Chaque additif est assorti de ses autorisations d'emploi dans les denrées alimentaires et les boissons. Ces autorisations peuvent être générales (pour toutes denrées et boissons), ou au contraire être très restrictives (pour un seul produit).

De plus, chaque additif est assorti d'une dose résiduelle maximale dans le produit. Elle peut être faible ou importante, précise ou plus générale, ou non définie précisement.
En France, les denrées alimentaires et boissons pouvant contenir des sulfites sont nettement définies, ainsi que la teneur en équivalent de SO_2 présent dans un aliment au moment de la vente qui ne doit pas excéder 1g/kg.

La dernière mise à jour des autorisations d'emploi des sulfites et des doses maximales autorisées dans les aliments et boissons date du 14 Octobre 1991 (30).

Toutes ces données sont résumées dans le **Tableau n°1.**

Tableau n°1 : SULFITES ALIMENTAIRES et DOSES MAXIMALES AUTORISEES

Les aliments :
.....

1000 mg/kg
Fruits secs
Légumes secs
Morue
Poissons et produits de la pêche séchés
Pâtes salées d'ail, d'échalotes, d'oignons

500 mg/kg
Moutarde

150 mg/kg
Griottes destinées à la patisserie

100 mg/kg
Pommes de terre déshydratées en flocons
Pommes de terre épluchées sous vide

60 mg/kg
Fruits destinés à être confits

50 mg/kg
Fruits destinés à la confection de confitures, gelées, marmelades sauf "extra"

30 mg/kg
Conserves de crabe
Crevettes cuites
Langoustines cuites

20 mg/kg
Raisins frais
Sirop de glucose

10 mg/kg
Champignons pour conserve
Litchis
Marrons et autres fruits à coque destinés à la confection de crèmes

1 mg/kg
Noix

Les liquides :
.....

300 à 400 mg/l
Blancs liquoreux

210 à 260 mg/l
Vins blancs
Vins rosés

200 à 250 mg/l
Mousseux

160 à 210 mg/l
Vins rouges

175 mg/l
Cidres et poirés

100 mg/l
Bières
Boissons alcoolisées à base de raisin ou de pomme
Hydromels
Jus de citron pour assaisonnement
Jus de légumes

10 mg/l
Jus de citron et de limette
Jus de fruits (ananas, pamplemousse, pomme, orange, raisin)

D'après l'arrêté du 14 Octobre 1991 relatif aux additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine (30).
Annexe 3.

Etiquetage :

La présence de sulfites est mentionnée obligatoirement pour certaines catégories d'aliments telles que les confitures, la moutarde.
Les vins sont dispensés de l'étiquetage car ils répondent à une législation particulière.

L'article 10 du décret du 18 septembre 1989 (29) prévoit les règles d'étiquetage pour les additifs. **Annexe 4.**

Ils seront identifiables grâce à la nomenclature européenne, et lorsque l'aliment contient plusieurs additifs ils seront notés dans la composition par ordre décroissant quant à la quantité présente pour chacun.

Les additifs ne sont pas toujours soumis à l'inscription, c'est le cas pour ceux dont la présence dans une denrée alimentaire est uniquement dûe au fait qu'ils sont contenus dans un ou plusieurs ingrédients de cette denrée et sous réserve qu'ils ne remplissent aucune fonction technologique dans le produit fini (1). Ceci concerne par exemple les fruits confits que l'on ajoute dans un cake.

Dosage des sulfites dans les denrées alimentaires et boissons : (37)

Il a été vu précédemment que les quantités d'additif autorisées dans le produit final sont indiquées de façon précise.
Un dosage pourra être effectué pour vérifier le non dépassement de ces doses.

Le dioxyde de soufre est introduit dans les liquides alimentaires sous forme de gaz sulfureux qui se combine aux sucres, à l'éthanol et aux matières colorantes.
Il reste toujours une fraction libre responsable de l'odeur caractéristique et de l'action antiseptique.

Après chauffage de l'échantillon et addition d'eau et d'acide phosphorique, la mise en évidence de SO_2 peut se faire de deux manières :

- par l'odeur,
- par voie chimique en présentant une bandelette de papier amidonné et imprégné de potassium. En présence de SO_2, le papier prend une teinte bleue qui disparait si on prolonge la durée du test.

Après la mise en évidence, on pourra utiliser plusieurs techniques de dosage :

* pour les produits liquides, la méthode est basée sur l'oxydation du SO_2 par l'iode.
Le SO_2 libre est directement dosé par l'iode en milieu acide.
Par contre, le SO_2 combiné n'est pas oxydé par l'iode à froid en milieu acide, il est donc nécessaire de le déplacer par distillation et de le titrer par l'iode.

* pour les produits semi liquides et solides, le SO_2 réagit avec l'eau oxygénée pour former de l'acide sulfurique qui est ensuite dosé à l'aide d'une solution alcaline titrée.

Teneurs réelles en sulfites dans les produits alimentaires :

Des analyses ont été effectuées sur 122 produits provenant de rayons divers (55), il en résulte :

* pommes de terre épluchées cuites sous vide : 6 des 7 produits analysés annonçaient l'utilisation de sulfites, un seul était présenté comme "sans additif, sans conservateur" ce qui ne l'empêche pas d'en contenir 59 mg/kg.
La dose maximale autorisée (100mg/kg) n'est pas dépassée, mais pour une marque les doses varient d'un échantillon à l'autre allant même jusqu'à dépasser la dose maximale (14mg/kg pour l'un, 255mg/kg pour l'autre), mauvaise maîtrise du processus de trempage ou disparition au cours du temps ?
L'eau ne débarrasse pas les pommes de terre des sulfites, la cuisson à la poêle en diminue la teneur.

* purée de pommes de terre en flocons : 10 purées ont été testées. La dose maximale autorisée est de 100mg/kg.
2 échantillons dépassent cette dose (103 et 144mg/kg), 4 purées ne contiennent pas de sulfites.

* plats cuisinés à base de pommes de terre : hachis parmentier, brandade de morue, gratin dauphinois ne bénéficient pas d'autorisation spécifique pour les sulfites.
Pourtant d'après les analyses, ces préparations en contiennent presque toutes sans qu'aucune ne mentionne la présence de sulfites (la purée en flocons utilisée est considérée comme un ingrédient).

Certains industriels ont décidé de faire figurer l'emploi de sulfites sur les nouveaux étiquetages.

* les fruits secs : 14 paquets de fruits secs ont été testés, la dose maximale autorisée en sulfites est de 1000mg/kg.
Les raisins secs et les cocktails apéritif présentent des doses très inférieures au maximun. Par contre sur les 6 marques d'abricots étudiées 4 dépassent très largement les doses autorisées (environ 2500mg/kg soit un peu plus du double de la valeur maximale), il paraitrait que la dose maximale autorisée ne permet pas d'obtenir une couleur stable dans le temps ce qui "oblige" à quelques dépassements.
Les 2 autres produits ne contiennent pas de sulfites. Ces abricots sans sulfites sont plus foncés mais tout aussi savoureux !
Il est à noter que la consommation de 3 ou 4 abricots entraîne un dépassement de la dose journalière admissible chez un adulte d'environ 60kg.

* conserves de crevettes : 7 marques sont étudiées, aucun dépassement n'a été observé.

* jus de citron pour assaisonnement : sur les 3 jus testés 2 ne contenaient pas de sulfites, pour le troisième on a un léger dépassement (103mg/l au lieu de 100mg/l qui est la valeur autorisée) mais un faible quantité de jus est consommée à chaque fois.

* confitures et jus de fruits pasteurisés : aucun de ces produits analysés ne contient de sulfite.

* les vins : peu de dépassements de la dose maximale autorisée en sulfites ont été observés (2 sur les 20 vins étudiés).

* fruits et légumes : crus, cuits, surgelés, l'emploi de sulfites est interdit sauf dans certains pays d'europe, il a semblé intéressant d'en tester une vingtaine.
Les méthodes d'analyse utilisées en France ne donnent pas de résultats probants. On a quand même pû relever entre 18 et 24mg/kg de sulfites dans des champignons surgelés alors que l'usage n'est pas encore autorisé.

En conclusion on peut dire que les industriels ne pratiquent pas le sulfitage systématique et restent, la plupart du temps, en dessous des maximuns autorisés.
Pourquoi maintenir des autorisations d'emploi quand certains produits peuvent se passer des sulfites ? C'est le cas des confitures, jus de fruits pasteurisés, purées que certains industriels mettent au point sans addition de sulfite, mais aussi des abricots secs et raisins secs pour lesquels l'utilisation des sulfites n'a pas d'autre but que de flatter l'oeil du consommateur.

A cette source alimentaire s'ajoute une source médicamenteuse qui peut venir augmenter la consommation journalière de sulfites.

4.2 médicamenteuse

La Pharmacopée Française prévoit une concentration maximale de 1 pour 1000 en anhydride sulfureux contenue dans les préparations médicamenteuses (39).

Les sulfites sont retrouvés dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques.
A partir de l'édition 1977 du dictionnaire Vidal la composition intégrale des spécialités est indiquée dans les monographies, principes actifs et excipients sont mentionnés alors qu'auparavant seuls les composantes actives étaient indiquées.

Le support informatique CD-ROM VIDAL* a permis d'effectuer une recherche des spécialités contenant des sulfites, à partir de l'édition du dictionnaire Vidal 1992 (12). **Tableau 2.**
La liste n'est pas exhaustive compte tenu des informations des laboratoires quelquefois incomplètes.

Tableau n°2 : SPECIALITES RENFERMANT DES SULFITES

Adrénaline 0,025% inj
Aiglonyl
Alphacaïne N
Alphacaïne-SP
Amiklin 50 mg/ml
Anahelp
Anakit 1mg/ml
Anorex
Antibiophillus
Aphlomycine
Apokinon
Azonutril 25
Bactrim forte IM
Bactrim perf
Bécilan
Béprane LP 160
Betnésol inj
Bristamox
Bristopen VO
Calcium corbière
Céfaperos
Célestène inj 20mg/5ml
Célestène inj 4mg/1ml
Célestène inj 8mg/2ml
Cémaflavone
Cépévit K comprimés
Cirkan comprimés
Dafalgan 500 gélules
Danatrol
Débékacyl
Déxapolyfra
Di-actane 100 et 200
Di-antalvic gélules
Diarlac
Diclocil
Dicynone
Dinintel
Dobutrex 250mg/20ml
Dopamine 200 lucien
Dopamine fabre
Doxium
Duranest
Dyspné-inhal
Effortil
Estracyt
Eusaprim fort IM
Eusaprim perf IV
Extovyl
Feldène gélules
Fiboran
Fluisédal
Gélucystine
Gélumaline
Gentalline
Gentamicine
Gentasone
Gentogram
Géro comprimés
Glaucadrine
Glauposine
Glucantime
Hamaméliode P

Hémodex
Hiconcil
Hordenol
Hypéramine 20, 25, 30
Icacine
Indocid collyre
Indusil T
Inocor IV
Intesticarbine
Isoptine 120
Isorythm 100
Isorythm LP
Isuprel inj
Jonctum
Kamycine inj
Kétoderm crème
Lactéol fort gélules
Langoran LP gélules
Largactil
Lasilix retard
Librium
Lipanor
Luostyl
Lysocline
Magné-B6 buvable
Malgis
Marcaïne
Météoxane
Microdoïne
Modopar
Muciclar
Multène
Nanbacine gél.et suppo
Natulan
Nebcine
Néosyncarpine 1-1
Néosyncarpine 2-5
Néphramine
Nétromicine
Nétux
Nifluril gélules
Nivaquine
Nootropyl
Novantrone
Nozinan
Nubain 20mg/2ml
Nutrilamine
Oracéfal
Oracilline
Oralgan
Otofa
Pentasa 1g
Périfazo
Phénergan
Phénoro Roche
Piportil
Plébé
Ponstyl
Posicycline
Pragmarel
Pré-par
Primpéran
Procaïne Biostabilex
Procaïne Lavoisier
Propine 0,1%
Protinutril
Quinoforme
Résivit
Rifadine VO
Rifamycine Chibret
Rifocine 5%
Rifocine collutoire

Rimactan
Rocmaline buvable
Rythmodan gélules
Sédarène gélules
Sérécor
Sinéquan
Sisolline
Skénan LP
Soker gélules
Soludécadron inj
Sthénorex
Stratène
Sulfo-thiorine panthoténique
Surmontil
Télébrix hystéro
Tercian
Terfluzine
Terramycine solu-retard IM
Théralène
Théralène pectoral
Théralène pectoral nourrisson
Thiobanzyme
Tialidon
Tigason
Tofranil
Topfen LP gélules
Topfen gélules
Totamine
Totapen
Transbilix
Triflucan
Trinitran LP
Tripervan
Trophigil
Trophysan glucidique
Tussisédal sirop
Ultra-levure
Urosolvan 200
Uvicol
Vadilex inj
Vagostabyl Monin
Vagran 50
Velerbé
Valinor
Vansil
Vasocet
Végétosérum enfants
Vintène
Vira-MP gel
Viscéralgine forte
Viscotiol gélules
Vitamine C Aguettant
Vogalène
Voldal
Voltarène inj
Xanthium unidose
Xénid
Xylocaïne
Xylocaïne adrénaline
Zarontin 250

D'après l'édition du dictionnaire Vidal 1992 (12).

En outre toutes les enveloppes de gélules contiennent des sulfites mais les quantités sont minimes et l'apport de SO_2 est alors négligeable.

En effet les dérivés soufrés sont utilisés comme conservateurs de la gélatine, constituant de l'enveloppe des gélules, dans une proportion de 50 parties par million (ppm).

4.3 atmosphérique (32)

L'anhydride sulfureux SO_2 n'existe normalement qu'à l'état de traces dans l'atmosphère, mais il en va autrement dans les régions volcaniques et dans les zônes industrielles (combustion du charbon, du pétrole, des huiles minérales).

La quantité de gaz sulfureux libérée dans l'atmosphère fait l'objet de contrôle dans certaines grandes villes.
La CEE fixe la valeur limite de SO_2 à ne pas dépasser, la directive 80/779/CEE du 15 Juillet 1980 donne une valeur de 80µg/m³ d'anhydride sulfureux.

L'apport de sulfites exprimé en SO_2 peut donc avoir 3 origines:

- alimentaire
- médicamenteuse
- atmosphérique.

5/ LEGISLATION (36)

En France, la première loi de base de la législation actuelle date de 1905.
Par ailleurs, la Communauté Economique Européenne (CEE) crée peu à peu une législation communautaire appelée à devenir la législation de chaque Etat membre.
Enfin, au niveau international, la Food and Agricultural Organization (FAO) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), depuis 1962, sont chargés du Codex Alimentarius qui regroupe des normes pour les produits alimentaires dans le but de simplifier les échanges internationaux.

5.1 législation française

Ce n'est qu'au début du XX^{e} que la nécessité de lutte contre les tromperies commerciales et contre l'usage abusif de produits chimiques a conduit le législateur à l'adoption de la loi du 1er Août 1905 sur la répression des fraudes.

Cette loi qui s'attache à réprimer particulièrement la falsification des denrées alimentaires, la vente des produits falsifiés, corrompus ou toxiques, a confié aux Pouvoirs Publics le soin de statuer, par des décrets pris après avis du Conseil d'Etat, sur la fabrication et le commerce des marchandises, notamment des aliments.

Cependant, le principe de l'emploi de substances chimiques n'est pas expressément prévu dans le texte de la loi de 1905.

Il faut attendre les premiers décrets d'application de cette loi -décrets du 28 Juillet 1908 sur les bières, cidres, sirops, vinaigres- pour voir préciser que le recours aux produits chimiques n'est possible que si leur emploi est prévu dans les textes réglementaires.

Les premiers décrets, concernant des denrées alimentaires ou des boissons particulières, décrivent et définissent les produits, précisent les opérations licites de fabrication et fixent les conditions de mise en oeuvre des additifs et des auxiliaires de fabrication au cours de leur élaboration.

le décret du 15 Avril 1912 : le principe des listes positives.

Dès 1912, la France a adopté le système dit des "listes positives" pour les produits chimiques pouvant être ajoutés aux aliments.

En effet à l'article 1er du décret il était stipulé : *"il est interdit de détenir en vue de la vente, de mettre en vente ou de vendre toutes marchandises et denrées destinées à l'alimentation, lorsqu'elles ont été additionnées, soit pour leur conservation, soit pour leur coloration, de produits chimiques ou de matières colorantes autres que ceux dont l'emploi est déclaré licite, par des arrêtés pris de concert par les ministres de l'Intérieur, de l'Agriculture et du*

Commerce et de l'Industrie, sur l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et de l'Académie Nationale de Médecine".

En conséquence, l'utilisation de produits chimiques pour la coloration ou la conservation des aliments était interdite sauf si une autorisation d'emploi avait été accordée suivant la procédure indiquée.

Il est à noter que, de la période s'étendant de 1912 à 1960, le principe des listes positives a été étendu à la plupart des substances chimiques.

le décret du 12 Février 1973 :

Ce décret pris au début de 1973 a confirmé, d'une manière juridique plus formelle et plus complète, le principe de l'autorisation préalable obligatoire pour les additifs.

Le système des listes positives est étendu sans ambiguïté à tout produit employé en alimentation. Par ailleurs, ce texte établit une distinction entre les produits chimiques permanents, dénommés maintenant "additifs", et les produits chimiques qui interviennent à titre transitoire qui ont été désignés ultérieurement par les termes : "auxiliaires technologiques".

Toutefois, ces deux types de produits chimiques sont soumis aux mêmes obligations : ils doivent faire l'objet d'une autorisation d'emploi délivrée par un arrêté ministériel pris après consultation de deux instances scientifiques, l'Académie Nationale de Médecine (ANM) et le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF).

L'arrêté interministériel ayant pour but d'autoriser l'additif en cause est élaboré par la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de le Répression des Fraudes (DGCCRF).

Ces arrêtés précisent les conditions et les doses d'emploi des substances chimiques ajoutées et édictent des règles concernant l'étiquetage ainsi que les caractéristiques et les critères de pureté.

le décret du 18 Septembre 1989 : le nouveau dispositif en matière d'additifs alimentaires (29).

Annexe 4.

A l'approche de l'Europe de 1993, il a été indispensable de moderniser les dispositions nationales régissant la commercialisation et la mise en oeuvre d'additifs lors de la préparation des aliments. C'est ainsi qu'un nouveau texte relatif aux additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine a été publié.

Ce texte a un double objectif puisque, d'une part il transcrit dans le droit national les dispositions de la directive du Conseil des communautés européennes en date du 21 Décembre 1988, d'autre part il modernise la procédure applicable à l'octroi d'autorisations d'emploi d'additifs.

Le nouveau décret, s'il conserve le principe de base selon lequel les additifs ne peuvent être utilisés que lorsqu'ils sont inscrits sur une liste positive établie après l'avis d'instances scientifiques,

modifie néanmoins notablement la procédure applicable à l'établissement de cette liste.

Les demandes d'autorisation d'emploi de nouvelles substances sont soumises pour avis, à l'ANM et au CSHPF qui examinent toutes les informations scientifiques disponibles sur l'additif en cause en vue d'évaluer son innocuité, à la Commission de technologie alimentaire (CTA) qui procède à l'évaluation du besoin technologique.
La CTA a été créée en 1989, son rôle est de déterminer si l'adjonction d'un additif donné dans une denrée alimentaire correspond à un besoin réel, et, éventuellement, si l'objectif recherché ne peut être atteint par d'autres procédés économiquement et techniquement réalisables.

Pour les demandes d'extension d'emploi d'additifs figurant déjà sur la liste positive, seuls la CTA et le CSHPF doivent être consultés. En effet, pour ces additifs dont l'évaluation toxicologique a déjà été réalisée, le CSHPF vérifie si le nouvel usage requis ne risque pas de conduire à une augmentation des quantités ingérées, par le consommateur, susceptible d'entraîner un dépassement de la Dose Journalière Admissible (DJA).

Le décret prévoit qu'un arrêté général fixe la liste des additifs autorisés dans les aliments, les denrées alimentaires auxquelles ces additifs peuvent être ajoutés ainsi que les conditions dans lesquelles ces adjonctions doivent être effectuées.
Une mise à jour périodique est prévue afin d'insérer les nouveaux usages admis, ou d'introduire dans le droit français les nouvelles dispositions communautaires

5.2 la législation européenne

La communauté économique européenne (CEE) instituée par le traité de Rome le 25 Mars 1957 et qui comprend 12 Etats membres, a estimé nécessaire, pour que les aliments puissent circuler librement, qu'ils soient soumis aux mêmes règles de définition, de composition, d'étiquetage, etc. L'harmonisation se fait par le moyen de directives ou de réglements décidés par le Conseil, sur proposition de la Commission et après avis du Parlement européen et du Comité économique et social.

la directive du 5 Novembre 1963 (23 fois modifiée) relative aux conservateurs (52)

Elle fixe la liste des substances que les Etats membres peuvent autoriser, dans leur pays, comme additifs de conservation aux denrées alimentaires, à l'exclusion de toute autre substance.
Des précisions concernant l'étiquetage de ces additifs figurent dans cette directive.

Cependant l'harmonisation n'est pas complète puisque, si les Etats membres ne peuvent autoriser d'autres produits d'addition que ceux qui sont inscrits au niveau communautaire, ils sont libres de déterminer les modalités de leur emploi, ce qui ne facilite pas réellement les échanges de denrées alimentaires.

la directive du 21 Décembre 1988 :

La commission des Communautés européennes a défini des domaines prioritaires en matière d'harmonisation. C'est ainsi qu'elle a adopté une directive fin 1988 destinée à définir les principes généraux devant présider à la mise en place de dispositions en matière de commercialisation et d'utilisation d'additifs alimentaires.

Ce texte prévoit l'élaboration d'une directive globale, pour fixer la liste des additifs admissibles et des denrées alimentaires dans lesquelles ils pourront être ajoutés, pour déterminer les modalités de ces adjonctions, et pour établir des dispositions diverses concernant, notamment, les critères d'identité et de pureté des additifs autorisés.

Les principes qui devront être pris en compte lors de l'admission d'un nouvel additif peuvent être résumés ainsi :

- les additifs ne doivent présenter aucun danger pour la santé des consommateurs aux doses proposées,
- leur emploi ne doit pas induire le consommateur en erreur,
- un besoin technologique suffisant doit être démontré.

5.3 les travaux internationaux

En 1962, la Food and Drug Administration (FDA) décida d'organiser une conférence sur la législation alimentaire dans le but de répondre au programme ambitieux de la CEE, mais surtout pour établir une

harmonisation mondiale sans laquelle les échanges commerciaux internationaux seraient peu facilités.

Le Comité du Codex alimentarius sur les additifs alimentaires et les contaminants, et le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires ont été institués par l'OMS et l'Organisation des Nations Unies (ONU) pour l'alimentation et l'agriculture.

le Comité mixte d'experts ou JECFA (Joint Expert Committee on Food Additive) a pour mandat :

- d'évaluer les données toxicologiques concernant les additifs en recommandant notamment des doses journalières admissibles,
- d'établir des normes d'identité et de pureté pour ces mêmes additifs.

Le Comité du Codex, quant à lui, a les attributions suivantes:

- fixer des teneurs maximales en contaminants,
- examiner les normes de pureté et d'identité des additifs,
- programmer les demandes d'avis du JEFCA.

Les résultats des travaux sont consignés dans des rapports publiés par la FAO et l'OMS.
Il a été proposé aux gouvernements des Etats membres (128 pays en 1985) de les aider à mettre en place des systèmes d'évaluation simples des niveaux d'ingestion des additifs, mais un long chemin reste encore à parcourir.

6/ Réactions d'intolérance aux sulfites

L'anhydride sulfureux et les sulfites peuvent provoquer des troubles divers chez certains consommateurs (40). En premier lieu on peut citer des réactions à type de bronchospasme ou, plus grave, des réactions de type anaphylactoïde. Ont aussi été décrites des réactions cutanées, digestives (nausées), des maux de tête, ces dernières étant peu fréquentes.

Les troubles dûs à une sensibilité aux sulfites ont été très étudiés ces dernières années, ils intéressent essentiellement une population asthmatique sensible.

DEUXIEME PARTIE :

une population asthmatique sensible aux sulfites

On parle de sensibilité, d'hypersensibilité, d'intolérance aux sulfites, le terme d'allergie n'est pas approprié (26).

1/ L'asthme : rappels

1.1 définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 1974, définit l'asthme selon ces termes :
" *l'asthme est une affection caractérisée par des crises de dyspnée déclenchées par différents agents ou par l'exercice, accompagnées par des signes cliniques d'obstruction totalement ou partiellement réversibles entre les crises. Cette obstruction correspond à un accroissement subit, des résistances des voies aériennes, lié à des mécanismes immunologiques ou non.* "

Il existe 4 types d'asthme selon la classification de Charpin, l'hypersensibilité aux sulfites est à l'origine, en général, de crises d'asthme de type IV c'est-à-dire un asthme à dyspnée continue (32).

1.2 modes d'expression (7)

Les différents aspects cliniques de l'asthme sont faits :

* de manifestations aigües :

- la crise d'asthme correspond à une dyspnée aigüe sibilante, vespérale.

- l'attaque d'asthme avec des crises d'asthme survenant plusieurs jours de suite.
- l'état de mal asthmatique avec une dyspnée intense, évoluant vers l'insuffisance respiratoire aigüe.

* d'une manifestation chronique :

- l'asthme à dyspnée continue qui se manifeste par une dyspnée permanente majorée par des accès sibilants. Il évolue vers une insuffisance respiratoire chronique.

1.3 physiopathologie (7)

Le point d'impact des mécanismes physiopathologiques en cause dans l'asthme est la bronche.
Il y a association d'une réduction du calibre bronchique et d'une hypersecrétion d'un mucus épais et visqueux, il en résulte une gêne à l'écoulement du flux aérien.

Ces phénomènes sont régis par des mécanismes encore imparfaitement connus.
Ils reposent sur :

- le déséquilibre du système nerveux autonome,
- la libération de médiateurs chimiques,
- l'hyperréactivité bronchique.

On sait depuis plusieurs années que les sulfites représentent une des étiologies de la crise d'asthme chez l'asthmatique sensible. Quelles sont les caractéristiques de cette population concernée ?

2/ Epidémiologie

2.1 fréquence

A partir de différentes études, on peut chiffrer la sensibilité de l'asthmatique à l'égard des sulfites.

En 1977, Freedman (23) observe que sur 272 asthmatiques 30, soit 11 %, ont une réaction après ingestion d'une boisson à l'orange contenant des sulfites.

En 1981, Stevenson et Simon (50) puis en 1986 Bush et coll. (4) rapportent que 5 à 10 % des asthmatiques sont sensibles aux sulfites.

En 1987, Kemp (31) étudie les réactions des asthmatiques après ingestion de sulfites. Sur 29 enfants 66 % réagissent aux sulfites en solution, 37% de ces enfants ont des antécédents de difficultés respiratoires dûs aux sulfites alimentaires.

En 1989, Fisher (20) fait état d'une étude américaine qui révèle que 450 000, soit 5 %, des 9 millions d'asthmatiques américains seraient sensibles aux sulfites.

Les accidents dûs aux sulfites ne concernent qu'une faible partie des asthmatiques.

Dans cette population asthmatique sensible, on peut se demander s'il se dégage un profil commun à toutes ces personnes qui réagissent aux sulfites.

2.2 caractéristiques de la population

données générales :

De nombreux auteurs se sont intéressés aux liens qui peuvent exister entre les asthmatiques sensibles aux sulfites.

Sokol et Hydick (49) ont fait la synthèse de 7 études de cas particuliers effectuées entre 1976 et 1986, il en résulte :

* les femmes sont plus touchées que les hommes avec 6 femmes sur les 7 patients, soit 86 %;
* la moyenne d'âge est d'environ 40 ans;
* les patients présentent un asthme corticodépendant, en effet 5 malades sur 7 prennent des corticoïdes, soit 71 %.

Drouet et coll., en 1985, réalisent une étude épidémiologique après l'observation de cas d'intolérance aux sulfites (15). Il conclut que :

* il y a une répartition égale entre les sexes.
* l'âge des patients varie entre 18 et 50 ans, les jeunes étant les plus touchés.

Les résultats sont variables d'une étude à l'autre, les accidents sont indépendants de facteurs d'âge ou de sexe.

De plus il a été observé une relation entre l'intolérance aux sulfites et :

- la sensibilité à l'acide-acétyl-salycilique (AAS),
- les candidoses à Candida albicans.

La sensibilité à l'AAS et l'intolérance aux sulfites :

En 1986 Drouet et coll. (16) rapportent une intolérance aux sulfites dans 44,5 % des asthmes intolérants à l'AAS.

En 1987, ce travail a été repris sur un plus grand nombre de cas (19), il en résulte un chiffre de 58 % de cas d'intolérance conjointe aux sulfites et à l'AAS.

De ces observations découle une hypothèse quant au mécanisme d'action des sulfites. On pourrait envisager qu'il existe une anomalie du métabolisme de l'acide arachidonique comme pour l'AAS.

Les candidoses à Candida Albicans et l'intolérance aux sulfites : (44)

A la suite d'observations cliniques Sabbah et coll. évoquent, pour la première fois en 1987, l'hypothèse de l'aggravation, chez des patients sensibles, de leurs réactions aux sulfites, par une candidose digestive à Candida albicans. En effet ils présentent une majoration significative de leur symptômatologie lors de poussées de Candida.

Si l'homme est très peu capable de réduire les sulfates naturels, en particulier dans l'atmosphère, en sulfites, les levures, elles, possèdent l'équipement enzymatique approprié pour réaliser cette réduction.

Sabbah et coll. ont donc émis l'hypothèse que les patients qui présentent une candidose sont capables de produire, par l'intermédiaire du Candida albicans, de grandes quantités de sulfites, d'où une sévérité accrue de leur asthme.
Il sera donc nécessaire de rechercher une possible candidose à Candida albicans chez les patients sensibles aux sulfites.

De plus il faut noter que ces patients sont très souvent traités par antibiothérapie et/ou corticothérapie, ces deux thérapies favorisant le développement des candidoses, les patients se trouvent alors dans un cercle vicieux.

2.3 cas dans la littérature

Il semble intéressant d'énoncer quelques cas d'intolérance aux sulfites relevés dans la littérature.

Maria Y. et coll.(34) rapporte 2 observations : elles sont intéressantes à 2 titres, le premier est qu'elles font état des risques alimentaires et médicamenteux, le second est qu'elle montre que les sulfites ne sont pas soupçonnés en premier.

* n°1 : une femme de 35 ans présente depuis 5 ans une maladie asthmatique. L'asthme est en très nette aggravation depuis 2 ans, nécessitant l'emploi répété et à fortes doses de corticoïdes.
En décembre 1986, à l'occasion d'une bronchite, la patiente doit recevoir une antibiothérapie par voie intraveineuse, une doxycycline avec présence de sulfites.

Dans la minute qui suit la première injection du traitement prévu, la patiente décrit une dyspnée brutale, avec impression de mort imminente, suivie d'une perte de connaissance imposant un transfert en service de réanimation. La patiente est admise cyanosée et comateuse.
Un traitement énergique évitera la ventilation contrôlée et permettra un retour à la conscience en 20 minutes.
La patiente est revue 3 mois plus tard, pour le diagnostic d'une allergie médicamenteuse suspectée à la doxycycline.
L'interrogatoire apprend que la patiente présente, depuis quelques années, une intolérance aux alcools. En effet, l'ingestion d'un verre de vin est suivie, quelques minutes plus tard, d'un érythème du visage, d'une rhinorrhée aqueuse, d'une toux quiteuse précédant une crise d'asthme.
La patiente a pris par la suite de la doxycycline en comprimés, sans noter une recrudescence de la dyspnée.
L'intolérance aux sulfites a été démontrée par la suite.

* n°2 : une femme de 33 ans présente un asthme depuis l'enfance. Il existe une composante allergique connue, aux acariens des poussières de maison et aux pollens des graminées.
En octobre 1981, une fibroscopie bronchique est réalisée. Au cours de l'anesthésie locale, à base de XYLOCAINE* adrénalinée avec présence de sulfites, la patiente présente, dans la minute qui suit, une perte de connaissance en relation avec un état de mal asthmatique suraigu nécessitant l'intubation et la ventilation assistée.

A l'époque la cause de cet état de mal n'est pas comprise. Il faut attendre 1985 pour que soit suspectée une intolérance aux sulfites, confirmée par la suite.

Les cas rapportés sont nombreux, ils sont tous à peu près semblables. Stevenson et Simon en 1981 (50), Schwartz en 1983 (45), Sokol et Hydick en 1990 (49) en ont étudié plusieurs.

Les corticoïdes utilisés lors de crises d'asthme sévère sont parfois à l'origine, chez les sujets sensibles aux sulfites, d'une aggravation de celles-ci car ils contiennent des sulfites dans leur formule, c'est le cas du CELESTENE* injectable et du SOLUDECADRON* injectable (42).

Aucun bronchodilatateur commercialisé en France ne contient de sulfites à l'exception du DYSPNEE-INHAL* et de spécialités dont la forme galénique est la gélule, telle que l'ARMOPHYLLINE*, mais dont l'apport en sulfites est négligeable (35).

3/ Diagnostic : étude type

Le diagnostic de sensibilité aux sulfites repose sur 3 moyens d'investigations:

- l'interrogatoire du patient,
- les tests de provocation orale,
- les tests cutanés.

3.1 l'interrogatoire

Il est important et il a une grande valeur s'il est conduit correctement. Il va amener à la mise en évidence d'une participation des sulfites dans la symptômatologie asthmatique.
Le patient permet, par la description d'une clinique évocatrice, la suspiçion d'une sensibilité aux sulfites.

L'interrogatoire sera complété par une enquête alimentaire basée sur le relevé des aliments, boissons, médicaments absorbés pendant 15 jours, en régime libre (18).
Elle permet d'établir une corrélation entre l'absorption d'un aliment et un symptôme clinique, en principe un additif est suspecté s'il est consommé plus de 2 fois par semaine.

3.2 Les tests de provocation orale

Ils vont confirmer ou infirmer les résultats obtenus par l'interrogatoire du patient.
Le but est de faire apparaître une réponse bronchique infraclinique, à type de bronchospasme, à la prise orale de sulfites, en milieu hospitalier.

protocole:

Les patients sont testés s'ils répondent à un historique clinique d'asthmatique, et sur la suspiçion de sensibilité aux sulfites établie lors de l'interrogatoire.

Bush et coll. (4) ont établi un protocole qui sert de référence à la plupart des études actuelles, il s'établit comme suit, en simple ou en double aveugle.

les sujets devront interrompre tout traitement suivi pour lutter contre leur asthme:

- le cromoglycate de sodium (DCI) antiallergique antiasthmatique et les bronchodilatateurs $\beta_2$mimétiques, type VENTOLINE*, seront stoppés environ 8 heures avant le test;
- les antihistaminiques seront stoppés 12 heures avant.

L'étude des réactions de sensibilité aux sulfites se fait par mesure de 2 paramètres, à l'expiration :

- le volume expiratoire maximal seconde VEMS.
- le débit expiratoire maximum médian ou DEMM.

Des mesures du VEMS et du DEMM auront été effectuées pour chaque personne, avant le test, pour avoir une valeur témoin.

Certains patients recevront un placebo (sucre en poudre) administré en capsules identiques aux capsules contenant des sulfites.
Les autres vont ingérer des capsules de disulfite de potassium $K_2S_2O_5$.
Les doses sont données comme suit :
1mg-5mg-10mg-25mg-50mg-100mg, maximum 200mg.
Les capsules sont données à 30 minutes d'intervalle, on stoppe dès que l'on a une réponse.

Si aucune réponse n'est obtenue on recommencera le test en donnant le disulfite de potassium sous forme de solution (mélangé à de l'eau sucrée) à des concentration de 1mg-10mg-25mg.

Interprétation des résultats : (4)

- Le test est positif si le VEMS et/ou le DEMM diminue de 20% par rapport à la valeur témoin.

- Le délai d'apparition du bronchospasme par rapport à la prise orale de la capsule de sulfites doit être court, de l'ordre de quelques minutes.

- Si les résultats sont limites, s'ils sont discutés ou discutables, on pourra réitérer les tests un autre jour.

Protocole au CHU de Limoges :

Les tests de provocation orale sont réalisés dans le service de Physiologie et Explorations Fonctionnelles Respiratoires de Monsieur le Professeur Chassain.
Je remercie Madame Antonini pour m'avoir communiqué le protocole.

* Matériel :
Le produit utilisé est le métabisulfite de sodium à dilutions croissantes dans de l'eau distillée, préparé extemporanément.
Les dilutions ingérées par le patient sont de 5 - 10 - 25 - 50 et 100 mg/l.
Le placebo est de l'eau distillée.

* Mesures :
On effectuera 2 mesures : le volume expiratoire maximal seconde (VEMS), la résistance des voies aériennes (RVA) qui mesure l'obstruction bronchique.

* Conditions d'entrée dans l'étude :
Les patients suspendront la prise de $\beta_2$mimétiques et d'atropiniques le jour du test.
Ils prendront des repas sans sulfite.
Ils doivent être en période stable et avoir une fonction ventilatoire correcte.
Seront exigés :
- une auscultation pulmonaire pratiquement normale,
- un VEMS supérieur ou égal à 50% de la valeur théorique
- des résistances aériennes inférieures ou égales à 3,5 cm $H_2O.l^{-1}.s$.

* Déroulement du test :
L'étude se déroule en double aveugle selon un ordre aléatoire.
Les 2 épreuves sont réalisées aux mêmes heures de la journée, à 24 heures d'intervalle.

A l'état basal sont mesurés le pouls, la tension artérielle (TA), le VEMS et les RVA, on effectue en plus une auscultation pulmonaire.

Les patients ingèrent des doses successivement croissantes, sous un volume constant (1ml), de métabisulfite de sodium ou du placebo, à des intervalles de temps définis, selon le protocole admis. La durée maximale du test est d'environ 6 heures.
A partir de la dose 25 mg/l on effectuera plusieurs mesures dans le temps, avant de passer à la concentration supérieure, en raison d'un possible bronchospasme retardé.

TEST AU METABISULFITE

Date de l'examen :
NOM - Prénom :

Date de Naissance :

	To	5 mg	T 30		10 mg	T 30	
Auscultation							
pouls							
TA							
Rva cm H2O.L-1S							
VEMS L-1.S							

	T 0	25 mg	T 30	T 60	50 mg	T 30	T 60
Auscultation							
pouls							
TA							
Rva cm H2O.L-1S							
VEMS L-1.S							

	T 0	100 mg	T 30	T 60	T 1 H 30	T 2 H	
Auscultation							
pouls							
TA							
Rva cm H2O.L-1S							
VEMS L-1.S							

On stoppera le test lorsque la valeur de la RVA aura doublée par rapport à la valeur témoin, le VEMS sera quant à lui diminué.

3.3 Les tests cutanés (48)

On effectue une cutiréaction avec incision de 5mm, au niveau de l'avant-bras, où l'on déposera une solution aqueuse de sulfite à 1mg/ml.
Les résultats reposent sur le diamètre de la papule, et sur l'importance du prurit qui est une notion très subjective.
Les résultats sont comparés à un témoin.
Ce dernier test n'a pas un grand intêret.

3.4 Valeur diagnostique des tests

Marie-Christine Ernoult (19) étudia la valeur de tous ces tests après avoir effectué une étude sur la relation pouvant exister entre la sensibilité à l'AAS et la sensibilité aux sulfites, chez 62 personnes présentant une symptômatologie respiratoire à type de bronchospasme ou d'asthme.

L'interrogatoire :

Sur 23 cas ayant une clinique évocatrice établie après interrogatoire, 13 ont un test de provocation orale positif, soit 60% des cas.
On peut donc conclure qu'un interrogatoire bien conduit permet déjà d'orienter le diagnostic de sensibilité aux sulfites.

Le test de provocation orale :

On trouve 13 tests positifs, sur les 23 cas suspectés après interrogatoire, soit 56% des cas.
Ce test est donc fiable dans plus de la moitié des cas suspectés.

Le test cutané :

On ne retrouve que 11 tests positifs, alors que le test de provocation orale en dénombre 13.
Ce type de test n'est donc pas à retenir comme un bon élément diagnostic.

4/ MECANISMES D'ACTION

Ce domaine représente la partie la plus mal connue dans l'étude sur l'intolérance aux sulfites.
Trois mécanismes possibles sont avancés :

- le réflexe vagal,
- le déficit en sulfite oxydase,
- le mécanisme réaginique.

Une possible anomalie du métabolisme de l'acide arachidonique a été avancée par Drouet et coll. en 1990 (17). Ils pensent, comme c'est le cas avec l'aspirine et étant donné qu'il semble exister une sensibilité croisée entre l'aspirine et les sulfites, qu'il y aurait blocage de la cyclo-oxygénase d'où une diminution des prostaglandines E2 à l'origine d'une perte de tonus bronchodilatateur, et une augmentation des leucotriènes à effet bronchoconstrictif.

4.1 le réflexe vagal

C'est peut-être l'explication la plus valable.
Les sulfites inhalés seraient à l'origine d'une bronchoconstriction réflexe par mise en jeu de la branche parasympathique (nerf X) du système nerveux autonome.

inhalation des sulfites :

Les sulfites dissous dans une solution acide dégagent de l'anhydride sulfureux.
En 1984, Delohery et coll. (10) administrent des sulfites en solution directement dans l'estomac par l'intermédiaire d'une sonde naso-gastrique ce qui ne provoque pas de bronchospasme.
Par contre lorsque la solution de sulfites est administrée en bain de bouche et ensuite recrachée, ou lorsqu'elle est absorbée par voie orale, un bronchospasme se produit.
Si les sujets avalent la solution en bloquant leur respiration, le bronchospasme n'apparaît plus.

Tout ceci suggère bien que la réaction aux sulfites est consécutive à l'inhalation d'anhydride sulfureux dégagé au moment de l'absorption buccale.
Que penser de l'ingestion de sulfites sous forme de capsules comme c'est le cas dans les tests de provocation orale.
Stevenson et Simon, en 1984 (51), avancent l'hypothèse d'une libération d'anhydride sulfureux dans l'estomac, libération favorisée par le pH acide du liquide gastrique, et l'inhalation du gaz à l'occasion du reflux du contenu gastrique.

Cependant, ils n'ont pu détecter la présence du gaz dans le pharynx, même après éructation.

le système parasympathique :

Boushey H.A , en 1982 (3), parvient à prévenir le bronchospasme chez l'animal après section des nerfs vagues, ou par la prémédication d'atropine.
Simon et coll., en 1984 (47), reproduisent la prémédication chez les asthmatiques sensibles aux sulfites, 1 à 4mg d'atropine nébulisée bloque partiellement ou totalement la bronchoconstriction déclenchée par l'ingestion de sulfites.
Ces arguments sont en faveur d'un mécanisme réflexe médié par le système sympathique.

4.2 le déficit en sulfite oxydase

Les sulfites sont rapidemment convertis dans l'organisme par la sulfite oxydase qui permet la transformation de l'ion sulfite en ion sulfate.
Cet enzyme a pour premier rôle de neutraliser les sulfites produits par le métabolisme des acides aminés soufrés et en particulier la cystéine (24).

Jacobsen et Simon (1984) (28) ont découvert, dans des cultures de fibroblastes effectuées à partir de biopsies de la peau d'asthmatiques sensibles aux sulfites, un taux significativement réduit de sulfite oxydase par rapport aux sujets normaux et par rapport aux sujets asthmatiques non sensibles aux sulfites.
Ceci permettrait d'expliquer que les sulfites absorbés au niveau de la muqueuse gastrique ne soient pas rapidement et totalement transformés en sulfates, ils parviendraient ainsi au niveau de la muqueuse

bronchique où ils stimuleraient des récepteurs afférents de système parasympathique, on en revient à l'hypothèse d'un réflexe vagal.

Ce déficit en sulfite oxydase permettrait d'apporter une explication, plus tangible que la précédente, à une hypersensibilité aux sulfites ingérés sous forme de capsules.

4.3 le mécanisme réaginique

Ce mécanisme est le plus contesté de tous.
L'existence d'anticorps IgE antisulfite n'a jamais pu être démontrée de façon directe.
La plupart des auteurs ont constatés des tests cutanés négatifs et l'absence d'histamino-libération in vitro (25).

Prenner et Stevens en 1976 (40) ont été les premiers a rapporter des tests cutanés au bisulfite de sodium positifs.

Plus récemment, Simon et Wasserman en 1986 (48) rapporte l'observation de tests intradermiques aux sulfites positifs, reproductibles, chez une patiente dont les tests de provocation orale sont positifs.

L'hypothèse d'un mécanisme réaginique est probablement vraie dans un nombre restreint de cas.

5/ CONDUITE A TENIR

Lorsque le diagnostic d'intolérance aux sulfites est établi, le patient devra être vigilant et évincer de lui-même tout produit, alimentaire ou médicamenteux, contenant des sulfites.
Une aide thérapeutique pourra lui être proposée en cas d'accidents, ou pour prévenir le bronchospasme déclenché par l'ingestion de sulfites.

5.1 exclusion diététique

les aliments :

Le patient devra systématiquement se référer à l'étiquette des produits consommés, en principe il connaît la plupart des aliments qu'il doit éviter. La présence de sulfites est mentionnée de façon clair, il suffit de connaître la nomenclature européenne.

On peut regretter qu'en France la présence de sulfites ne soit pas toujours mentionnée comme pour le vin, et pour tout produit considéré comme ingrédient et dont on ignore les additifs qu'il peut renfermer (par exemple les fruits confits des cakes).
Des laboratoires ont commercialisé des réactifs permettant de détecter les sulfites dans les aliments.
L'intêret que peuvent porter les laboratoires à l'égard du phénomène d'intolérance aux sulfites montre que nous sommes face à un problème non négligeable.

Giffon et coll. ont étudié ce moyen de dépistage des sulfites en 1987 (24), ils apportent des renseignements sur le mécanisme d'action de ces tests, et sur leur fiabilité.
Il s'agit d'une méthode de détection semi-quantitative avec 2 techniques :

* une méthode directe qui consiste à appliquer directement la bandelette au contact de l'aliment, l'apparition d'une coloration allant du rose au rouge atteste la présence de sulfites;

* la méthode indirecte, utile pour les aliments interférant avec la réaction colorée (le vin rouge par exemple), consiste à placer la bandelette à une faible distance de l'aliment en respectant un délai plus long de lecture.

Les bandelettes doivent permettre de détecter 10 mg/l de sulfites.
Ces méthodes de dépistage comportent de nombreux faux négatifs, plus de 50 % sur 20 aliments testés.
Il est donc dangereux de conseiller l'utilisation de ces bandelettes aux patients intolérants aux sulfites.

S'il est indispensable de supprimer complètement les sulfites de l'alimentation de sujets qui ont présenté des signes aigus d'intolérance après absorption d'un repas riche en sulfites, on peut se demander si un tel régime d'exclusion doit être également prescrit aux sujets asthmatiques, sensibles aux sulfites lors des tests de provocation orale, mais sans histoire clinique évocatrice.

Un étude a été effectuée par Taylor et coll. en 1988 (53), 8 sujets asthmatiques, diagnostiqués comme sensibles aux sulfites à la suite de tests de provocation orale, ont été soumis à des tests de provocation alimentaire.
Les aliments choisis, contenant des sulfites, étaient : crevettes, abricots secs, jus de raisins blancs, pommes de terre déshydratées, champignons.
4 des patients n'ont présenté aucune réaction après l'absorption des aliments. Aucun n'a réagi après l'absorption de crevettes.
Tous les asthmatiques sensibles aux sulfites ne réagissent donc pas obligatoirement après ingestion d'aliments contenant des sulfites.
La nature de l'aliment, sa teneur en sulfites, et surtout le degré de sensibilité du patient interviennent probablement dans la survenue de la réaction. Peut-être peut-on mettre en cause le mécanisme responsable de la sensibilité aux sulfites?

On peut se poser une question à propos de ces régimes d'exclusion, peuvent-ils améliorer l'asthme des sujets concernés ? Peu de données sont disponibles sur ce sujet.

les médicaments :
"""""""""""""""""

Le dépistage est plus facile puisqu'à l'heure actuelle la présence de sulfites est non seulement mentionnée sur les monographies du dictionnaire Vidal, mais aussi dans la notice des spécialités médicamenteuses ce qui permet à la personne sensible de pouvoir effectuer un contrôle personnel.

Comme pour les allergies médicamenteuses, le sujet devra toujours mentionner qu'il est intolérant aux sulfites, ceci permettra d'éviter des accidents inévitables seulement si on ignore son hypersensibilité aux sulfites.
En effet on ne peut pas faire de tous les asthmatiques des personnes sensibles aux sulfites, seul les tests de provocation orale et une histoire clinique permettent d'affirmer le diagnostic d'intolérance aux sulfites.

Les laboratoires pharmaceutiques cherchent, de plus en plus, à exclure les sulfites de la formulation de leurs spécialités médicamenteuses, ou à restreindre leurs utilisations suite à des enquêtes de pharmacovigilance.

Prenons l'exemple de la spécialité VIBRAVEINEUSE* (doxycycline (DCI)), en Décembre 1988 (41) la Direction de la pharmacie et du médicament a décidé de limiter son utilisation à l'hôpital suite à une enquête de pharmacovigilance qui révéla plusieurs dizaines de chocs de bronchospasmes imputables aux sulfites contenus dans la spécialité.
En 1992 (43), le laboratoire concerné décide de mettre à disposition une nouvelle formule sans sulfites.
Cette spécialité restera malgré tout dans le secteur hospitalier en raison de données de pharmacovigilance, disponibles dans des pays où il existe déjà une formule sans sulfite, qui rapportent de nouveaux accidents.

5.2 le traitement médicamenteux

Il s'agit ici de la prévention du bronchospasme et non du traitement mis en oeuvre à la suite d'accidents dûs à l'ingestion de sulfites par un sujet sensible.
La notion de prévention vient à l'idée quand on pense qu'il est parfois difficilement réalisable de se prendre en charge, soit l'exclusion systématique des sulfites de son alimentation est fastidieuse, soit elle n'est pas toujours réalisable suite à des problèmes d'étiquetage ne faisant pas toujours apparaître la présence de sulfites.

Différents médicaments ont été testés mais peu d'études portant sur un grand nombre de patients ont été effectuées.

les produits présentant un intêret sont :

* le cromoglycate disodique (DCI) antiallergique antiasthmatique,

* l'atropine (DCI) anticholinergique donc ayant un effet bronchodilatateur,

* la doxépine (DCI) anticholinergique donc bronchodilatatrice,

* la vitamine B12 ou cyanocobalamine (DCI) que Jacobsen et coll. en 1984 (28) présentent comme un catalyseur non enzymatique de l'oxydation des sulfites en sulfates.

Ces 4 médicaments ont été testés par Simon et coll. en 1984 (47), une étude en double aveugle, réalisée sur 6 patients sensibles ayant pris ces produits avant le test de provocation orale, montre un effet préventif :

* chez 4 sujets pour le cromoglycate disodique en nébulisation et la vitamine B12;
* chez 3 sujets pour la doxépine et l'atropine.

Des résultats concluants ont été obtenus par Schwartz H.J, en 1986 (46), à propos du cromoglycate de sodium, mais son étude ne portait que sur un cas. Il propose de prendre 200mg de cromoglycate de sodium une demi-heure avant les repas, et le soir au coucher.

L'atropine a déjà été présentée comme possédant une action préventive lors de l'explication du mécanisme d'action vagal (3).

Ces différentes possibilités de prévention semblent répondre à des mécanismes d'action précis : l'atropine et la doxépine pour le réflexe vagal, la vitamine B12 pour le déficit en sulfite oxydase, comment trouver la molécule appropriée ? Faut-il toutes les administrer pour obtenir un résultat ?

TROISIEME PARTIE :

la dose journalière admissible

On parle de Dose Journalière Admissible, Dose Journalière Autorisée ou de DJA.

1/ HISTORIQUE (1)

Lorsque l'on a commencé à étudier la biologie, on a réalisé que même si l'homme était, sur la planète, un phénomène unique, il n'en demeurait pas moins que son organisme présentait des analogies avec les animaux, principalement avec les mammifères. Ces mammifères, comme nous, ont un foie, deux reins, un estomac, un tube digestif, un cerveau, etc.

Différents animaux ont permis de comprendre la digestion, l'absorption, le devenir et la transformation des aliments dans l'organisme humain. Ceci permet maintenant de tester les additifs alimentaires ou d'autres substances, tels les médicaments, pour tenter de prévoir leur action chez l'homme.

Lors des études de DJA, on cherche à déterminer la dose à partir de laquelle le produit commence à manifester des effets, grâce à des tests requis pendant la durée de vie entière des animaux.

La DJA a été conçue il y a 35 ans par le Professeur René Truhaut (27). Ce concept constitue un instrument d'évaluation indispensable pour le Comité Mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA).

2/ DEFINITIONS

Elles sont établies par le JECFA (6) pour permettre aux scientifiques internationaux de posséder des éléments de réflexion communs lors de leurs recherches. Les gouvernements établissent ensuite leur propre législation.

Entre les années 1973 et 1974, le JECFA a défini les termes exacts de la DJA.

2.1 DJA

17e rapport, 1973.
"*La DJA pour l'homme, exprimée en fonction du poids corporel, est la quantité d'un additif alimentaire qui peut être ingérée quotidiennement dans le régime, même pendant toute une vie, sans entraîner de risque. Une DJA est attribuée uniquement aux substances pour lesquelles les données disponibles comprennent des résultats d'études toxicologiques suffisantes à court et à long terme et/ou des renseignements satisfaisants sur la biochimie et la destinée métabolique du composé.*
La DJA ne s'applique qu'aux quantités de la substance utilisée comme additif, à l'exclusion des quantités naturellement présentes dans les aliments."

2.2 DJA temporaire

ou acceptation provisoire

17e rapport, 1973.
"On peut fixer une DJA temporaire en attendant que des données complémentaires soient fournies dans un délai déterminé. Cette mesure suppose que les données toxicologiques sont déja suffisantes pour assurer la sécurité d'emploi de l'additif pendant la période d'application de la DJA temporaire. En l'absence des données complémentaires demandées à la date fixée, la DJA temporaire peut être supprimée."

2.3 DJA sans limite

17e rapport, 1973.
"Une DJA sans indication explicite de limite maximale peut être attribuée aux substances faiblement toxiques, en particulier à celles qui entrent dans la composition des aliments ou peuvent être considérées comme des aliments ou des métabolites normaux chez l'homme. De même que tous les autres, un additif ayant une DJA sans limite doit satisfaire aux critères de bonnes pratiques de fabrication. Par exemple, il doit avoir une efficacité technique démontrée et être utilisé à la dose minimale efficace; il ne doit pas masquer une qualité inférieure ou une altération des aliments, ni conduire à un déséquilibre nutritionnel."

2.4 DJA non spécifiée

18e rapport, 1974.
"En ce qui concerne l'expression "DJA sans limite", le Comité a décidé, pour plus de clarté, de la remplacer par l'expression "DJA non spécifiée". Chaque fois que cette expression figurera dans un tableau, elle devra être suivie d'une note rédigée comme suit : "cette expression signifie que, de l'avis du Comité, et compte tenu des données chimiques, biochimiques et toxicologiques disponibles, la dose journalière totale de la substance, du fait de son ou ses emplois aux concentrations nécessaires pour obtenir l'effet souhaité et de son niveau de fond admissible dans les aliments, ne constitue pas un danger pour la santé. Pour cette raison, l'établissement d'une DJA exprimée en mg/kg de poids corporel n'est pas jugé nécessaire"."

Le CEE utilise dans le même sens que "non spécifié", la formule "sans spécification de limite supérieure".

Le fait que le JECFA décide de modifier la DJA sans limite, que la CEE affine l'appellation de DJA non spécifiée, montre le désir de chacun de rendre le plus clair possible la notion de DJA lorsque celle-ci n'est pas définie par une valeur précise.

Les autres DJA établies vont dans ce sens comme le montre les définitions suivantes.

2.5 DJA sans réserve, DJA sous réserve

17e rapport, 1973.
Une certaine confusion étant née de la diversité des règles d'application, le Comité a décidé de renoncer à en fixer, et à utiliser ces formulations.

2.6 DJA de groupe

17e rapport, 1973.
"*Un certain nombre d'additifs alimentaires étant étroitement apparentés des points de vue chimique et toxicologique, le Comité a adopté un système de regroupement des additifs destinés à faciliter l'évaluation. La DJA doit alors couvrir tous les membres du groupe pouvant se trouver inclus dans le régime. Lorsqu'un additif se rattache à deux groupes, sa teneur dans le régime ne doit pas dépasser la plus faible des deux doses maximales admissibles.*"

2.7 Cas particuliers

* DJA non fixée : en l'absence d'informations suffisantes sur les données toxicologiques, sur l'utilisation en tant qu'additif alimentaire, etc.

* A ne pas utiliser : lorsque les données permettent de prendre une telle décision. (17e rapport, 1973).

* Décision différée : conclusion prise en attendant que soient élucidées des questions d'ordre technologique. (17e rapport, 1973).

* Doses tolérables : le Comité a adopté, dans le cas des métaux lourds, une dose hebdomadaire tolérable temporaire. (16e rapport, 1972).

3/ Mode de détermination

3.1 études chez l'animal

matériel : (1)

Lors des études, on teste les substances chez des espèces différentes en choisissant selon leur plus grande ressemblance, pour chaque domaine spécifique, avec l'homme.

On utilise le plus souvent le rat et la souris qui sont des animaux de petite taille, de forte reproduction et d'une durée de vie normale de 2 ou 3 ans : ceci pour des raisons d'efficacité, de commodité et d'économie.

Par contre, le lapin ou le cobaye sont utilisés pour tester, par exemple, les réactions allergiques car le rat et la souris ne donnent pas de résultats applicables à l'homme.

méthode : (36)

L'additif sera donné à l'animal à doses massives c'est-à-dire 1 g/kg et plus, pendant toute la durée de sa vie.

Parallèlement à la détermination de la DJA, plusieurs types d'études seront effectués chez l'animal :

* la toxicité aiguë : c'est l'étude des effets produits par la substance à tester, administrée en une fois. Plusieurs doses sont utilisées et on analyse les signes d'intoxication et de mortalité (dose létale). On cherche à établir la dose létale 50 (DL 50), si elle est supérieure à 3 g/kg elle n'a plus de signification.
Cette technique exploratoire permet de trier les produits les plus toxiques.

* la toxicité à court terme : elle a pour but d'examiner la nature biologique des effets toxiques, de déterminer la dose à laquelle se produisent ces effets et d'étudier la possibilité d'action curative. L'étude, sur une période de 3 à 6 mois, porte sur l'observation du comportement de l'animal, sa mortalité, à ceci s'ajoute le dosage des constantes biologiques et les explorations fonctionnelles (foie, rein).

* la toxicité à long terme : il s'agit de tester le pouvoir cancérigène des substances, mais aussi leurs effets sur la reproduction, l'embryo-toxicité et la tératogénicité.
L'étude dure de 18 mois à 2 ans, avec des examens histopathologiques détaillés.

* études complémentaires : pour les additifs il est nécessaire de procéder à des études portant sur
  - l'absorption intestinale et la digestion,
  - le métabolisme,
  - le pouvoir mutagène.

résultats :

Selon le JECFA, 17e rapport, 1973 (6).
"Les résultats d'expérience obtenus chez l'animal portent le terme de dose sans effet, ceci se rapporte à la quantité de substance pouvant être ajoutée au régime d'un groupe d'animaux sans entraîner d'effets toxiques.

Certains additifs sont toxiques lorsqu'ils sont ingérés à hautes doses, pour ceux-ci on utilise le terme de dose maximale sans effet. Cette dose sera déterminée chez l'espèce animale la plus appropriée et fondée sur les critères de toxicité les plus significatifs.

Pour certaines substances, la quantité la plus élevée qu'on puisse incorporer aux aliments reste sans effet."

3.2 extrapolation à l'homme

méthode :

LE JECFA donne une définition précise pour le passage de la dose sans effet à la DJA (6).
17e rapport, 1973.

"lorsqu'on extrapole à l'homme les résultats d'expérience sur l'animal, il est nécessaire de prévoir une marge de sécurité pour tenir compte des facteurs suivants

- *différences de sensibilité entre l'animal et l'homme;*
- *variations importantes de la sensibilité entre l'animal et l'homme;*
- *disproportion entre le petit nombre d'animaux éprouvés et l'effectif de la population humaine susceptible d'être exposée.*

Un coefficient de l'ordre de 100, qui est la marge de sécurité recommandée par le Comité, a été largement adopté.
Mais il serait déraisonnable d'appliquer ce coefficient de façon trop stricte, en particulier dans le cas de substances qui sont des constituants normaux de l'alimentation humaine ou des métabolites intermédiaires normaux.

Lorsque les données suffisantes montrent que, dans le corps humain, une substance est digérée ou métabolisée en un constituant normal du régime, ou qu'elle n'est pas absorbée à partir du tractus gastrointestinal, il en est tenu compte dans l'évaluation.

Lorsqu'on dispose de données toxicologiques tirées d'expériences sur l'homme, elles peuvent permettre d'abaisser le coefficient de sécurité, car l'extrapolation d'une espèce à l'autre n'est plus nécéssaire.

Par contre, il faut parfois accroître le coefficient de sécurité, par exemple lorsque la quantité et/ou la qualité des données toxicologiques est limitée. En outre, la nature de l'effet toxique produit par un addditif à des doses très élevées peut exiger l'augmentation de ce coefficient en vue de garantir la sécurité d'emploi."

commentaires :

La DJA est déterminée d'après la dose sans effet à long terme sur l'animal, divisée le plus souvent par un facteur de sécurité de 100. Ainsi une DJA de 10 mg/kg/jour chez l'homme signifie que la dose sans effet sur l'animal est de 1 g/kg/jour.

La dose sans effet est déterminée chez un animal bien alimenté au cours d'une longue période de vie. Mais on ne sait rien des effets du produit lorsqu'il y a déséquilibre alimentaire, qualitatif ou quantitatif. Par ailleurs, le rat possède une flore intestinale différente de celle de l'homme, son métabolisme en ce qui concerne les additifs est souvent également très différent.
Les toxicologues ont bien conscience de la difficulté d'interprétation et d'extrapolation de la dose sans effet à la DJA et ils sont prudents en affectant la dose sans effet d'un coefficient de sécurité de 100 qui est censé englober tous les facteurs inconnus : état nutritionnel, âge, état sanitaire, etc.
La DJA est donc basée sur des données discutables.

Le facteur de 100 sera modulable dans un sens comme dans l'autre, par exemple chez un animal recevant une dose massive durant toute sa vie on peut obtenir une dose sans effet faible en regard du risque toxique réel.
Les effets physiopathologiques et/ou toxiques obtenus seraient en fait des manifestations fonctionnelles développées par la perturbation de l'équilibre physiologique, perturbation dûe à des doses massives répétées. Il faudrait alors diminuer le coefficient de sécurité.

En 1977, au cours d'une table ronde sur la DJA, le Docteur Elias P. qualifia le coefficient de sécurité de nombre magique sans réelle base scientifique (5).

3.3 DJA des sulfites

D'après l'OMS : ***DJA = 0 à 0,7 mg/kg***.

Pour un homme de 60 kg, poids de référence, la DJA est de 42 mg par jour.

4/ RESPECT DE LA DJA : EVALUATION DE LA CONSOMMATION JOURNALIERE

Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France estime, en 1987 (8), que :
"*dans la perspective du Marché Commun il est nécessaire de mettre en place une structure de vigilance dans le but de disposer de moyens de*

mesurer les consommations réelles, d'apprécier la validité des bonnes pratiques de fabrication invoquées, de déceler les éventuels effets sur la sécurité autre que la toxicité propre de l'additif (modification des conditions microbiologiques, nutritionnelles...) et de vérifier que les emplois d'additifs comportent des avantages démontrables dans l'intérêt du consommateur."

4.1 les données internationales

estimation :

Des études ont été effectuées, dans divers pays, dans le but d'apprécier la consommation journalière en sulfites.

Bigwood E.J (2) rapporte une estimation effectuée en 1968 en Belgique qui donne une concentration alimentaire moyenne en sulfites de :

10 à 20 mg de SO2 par jour.

Cette moyenne est confirmée par une étude américaine dans les années 70 (38), elle ne dépasse pas la DJA de référence (42 mg par jour).

Dans les restaurants américains, où l'usage des conservateurs était plus développé avant d'être interdit (22), on pouvait atteindre 200 mg par repas (9) soit 5 fois la DJA de référence.

le point de vue du JECFA :

Dans son 17e rapport, en 1973 (6), il est dit :
"*les DJA ne sont établies qu'à titre indicatif et peuvent être dépassées, après consultation d'experts, dans certains cas où cela présente d'importants avantages.*
Selon le Comité une DJA laisse une marge de sécurité suffisamment grande pour garantir qu'il soit superflu de s'inquiéter lors de dépassements occasionnels, pouvu que l'apport moyen sur des périodes plus longues n'excède pas la DJA."

concept de la méthode du budget :

Il s'agit d'une technique danoise basée sur des paramètres physiologiques, elle a été suggérée par Hansen en 1979, il tente de la remettre au goût du jour en 1991 (27).

Derache R. en rapporte les principales lignes en 1984 (11) :
ce concept tient compte du cas particulier que représente l'enfant, en effet la DJA étant dépendante du poids de la personne, on va obtenir pour un enfant une valeur très inférieure à la DJA de référence, calculée à partir d'un poids de 60 kg, et donc un dépassement inévitable de la DJA établie pour un additif et ce pour une consommation "normale".

Le principe est basé sur la satiété moyenne et les recommandations des nutritionistes en quantité de liquide et de calories absorbés par l'enfant.
En ce qui concerne les liquides la quantité moyenne absorbée et recommandée par les nutritionistes est de

100 ml/kg et par jour pour un enfant de 2 ans; pour les calories on a en gros 100 calories/kg toujours pour un enfant de 2 ans.
On adapte la dose d'additif technologiquement utile à 100 ml et/ou 100 calories d'un aliment donné, ce point reste extrêmement flou quant à sa mise en oeuvre exacte.

Lorsque l'enfant est protégé d'une surexposition à l'additif l'adulte l'est aussi à fortiori sachant que les apports liquidiens et énergétiques diminuent avec l'âge selon une étude effectuée par le Food and Nutrition Board aux Etats-Unis (26), seule une surconsommation dépassant les normes recommandées par la diététique implique un dépassement de la DJA.

4.2 en France

estimation :

En 1982, paraissaient les résultats d'une étude effectuée entre 1976 et 1978 et où l'on estimait à 100 mg par jour la consommation moyenne des Français, dont 45 mg viendraient des boissons et surtout du vin (1).

Ce résultat est 10 fois supérieur à l'estimation internationale, les Français auraient-ils des habitudes alimentaires particulières ?

la situation actuelle :

La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation, et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) cherche à mettre au point une méthodologie permettant d'évaluer le niveau d'ingestion d'additifs alimentaires (13).

La DGCCRF a pour cela déjà étudié 3 additifs, ils ont été choisis pour leur nombre limité d'autorisations d'emploi, une définition précise de leurs domaines d'application, et un niveau relativement bas de leur DJA.
Ces additifs sont :

- l'acide benzoïque, conservateur
- le butyl hydroxy anisole (BHA), antioxygène
- le butyl hydroxy toluène (BHT), antioxygène.

Il a été établi que des moyens d'investigations divers sont nécessaires pour une estimation acceptable de l'ingestion d'additifs alimentaires, ils reposent sur :

* des enquêtes de commercialisation auprès des producteurs et importateurs d'additifs, ceci afin de déterminer les quantités commercialisées en une année sur le territoire national et de connaître la répartition des ventes dans les différents secteurs utilisant ces additifs;

* des enquêtes d'utilisation auprès des industriels élaborant des denrées alimentaires, afin de recueillir des informations sur les doses d'emploi des additifs et sur les quantités de denrées et boissons commercialisées.
Des analyses devront être effectuées pour vérifier les renseignements communiqués;

* des enquêtes de consommation alimentaire avec l'établissement d'un échantillon de population représentatif et d'un questionnaire approprié.

Les différentes étapes doivent toutes être mises en oeuvre et selon un protocole strict pour une fiabilité des résultats obtenus.

l'avenir :

Les pouvoirs publics disposent de peu d'informations sur le niveau d'utilisation des additifs et donc sur le niveau d'ingestion par les consommateurs.
Pour répondre à ce besoin, il doit être créé un Observatoire des consommations alimentaires pour améliorer la connaissance de la consommation alimentaire en France, tant sur le plan qualitatif que quantitatif.

4.3 étude personnelle

En conclusion de ce travail il a semblé intéressant de mener une étude sur la consommation alimentaire de quelques personnes afin d'effectuer une photographie de la quantité de sulfites pouvant être ingérée.

L'enquête, portant sur quinze personnes, va apporter des données qualitatives mais non quantitatives en raison d'un échantillon de population non représentatif.

protocole :

L'enquête est basée sur un relevé des aliments, boissons et médicaments absorbés pendant 15 jours, en régime libre. Cette méthode est utilisée lors du diagnostic d'intolérance à un ou plusieurs additifs (18).
Ce relevé doit être effectué de façon précise, ceci peut être fastidieux sur une période de 15 jours.
Il comporte la dénomination des produits ainsi que les quantités ingérées.

Les personnes n'ont pas connaissance de la liste des aliments, boissons et médicaments contenant des sulfites pour ne pas influencer leurs habitudes alimentaires.

Il leur est demandé de noter la nomenclature européenne des additifs, indiquée sur les emballages des produits, pour compléter l'étude.

population étudiée :

Le choix des personnes est aléatoire, indépendamment de critères de sexe, de poids.

Volontairement, l'étude n'intègre pas d'enfant car ce ne sont pas des consommateurs potentiels de sulfites à la différence d'autres additifs tels que l'acide benzoïque contenu dans les sodas ou le BHA dans le chewing-gum. Les enfants représentent une population intéressante lorsqu'ils sont des consommateurs excessifs des produits étudiés.
De plus les résultats obtenus avec les enfants sont faussés, de par leur faible poids les dépassements de la DJA sont fréquents.

Tous les représentants de l'enquête appartiennent à des ménages différents, pour une plus grande diversité des produits consommés.

La plupart de ces personnes sont de mon entourage, pour certaines je les ai choisies connaissant leurs habitudes alimentaires par exemple ce sont de grandes consommatrices de fruits secs, ou de vins.

La structure de l'échantillon est résumé dans le **tableau n°3.**
Les personnes sont classées par sexe puis par poids.

Tableau n°3 : COMPOSITION DE L'ECHANTILLON ETUDIE

N°	SEXE	AGE	POIDS (kg)	DJA max. (mg)
1	*H*	65	***82***	57,5
2		35	***72***	50,4
3		41	***70***	49,0
4		33	***67***	46,9
5		40	***65***	45,5
6		27	***50***	35,0
7	*F*	67	***85***	59,5
8		55	***70***	49,0
9		42	***66***	46,2
10		23	***63***	44,1
11		30	***57***	39,9
12		26	***55***	38,5
13		32	***53***	37,1
14		20	***49***	34,3
15		26	***45***	31,5

F : Femme

H : Homme

DJA max. : c'est la DJA maximale calculée, en fonction du poids, selon la valeur de DJA des sulfites qui est 0,7 mg/kg.

résultats :

Des 15 jours d'enquête, je n'ai retenu que les jours où les personnes ont consommé des aliments, boissons ou médicaments contenant des sulfites.

Après ce tri, il ressort que tous les produits répertoriés dans le tableau n°1 n'ont pas été consommés par l'ensemble de l'échantillon.
4 des personnes (n°2, n°3, n°9, n°14) participant à l'étude n'ont pas "consommé" de sulfites durant la période d'enquête.

Le calcul des quantités consommées de sulfites se fera à partir des **doses maximales autorisées en sulfites (DMAS)** dans les produits (**tableau n°1**).
Il est difficile de contacter tous les industriels pour connaître les doses réellement utilisées, de même on ne peut tenir compte des dépassements de ces doses maximales qui sont possibles.

Tous les résultats sont répertoriés dans les pages suivantes.

N°1 : DJA max. = 57,5 mg/jour

Consommation journalière de vin rosé, en moyenne 4 verres par jour soit 600ml (1 verre représente environ 150 ml).
La DMAS est comprise dans une fourchette allant de 210 à 260 mg/l (selon les vignobles), on calcule la moyenne qui est de 235 mg/l.
D'où une dose journalière en sulfites de ***141mg*** soit 2,5 fois la DJA max.

* **à J1, J4, J6, J10, J11** : 2 bières sans alcool (E224) de 250ml chacunes.
La DMAS est de 100 mg/l, ce qui donne une consommation de *50mg* pour les 2 bières.

On atteint alors une dose de ***191mg*** de sulfites pour une DJA max. de 57,5 mg/jour, soit 3,5 fois la DJA.

N°4 : DJA max. = 46,9 mg/kg

* **à J3** : 300g de brandade de morue ce qui représente environ 150g de morue (E222) et 150g de purée à base de pommes de terre fraîches.
La DMAS de la morue est de 1000 mg/kg, soit *150mg* de sulfites pour cette portion consommée c'est à dire 3 fois la DJA max.

: 1 verre de vin rouge (150ml), la DMAS étant comprise entre 160 et 210 mg/l (selon les vignobles) on effectue la moyenne soit 185 mg/l d'où une consommation de *27,75mg* de sulfites.

Dans la journée il a été absorbé ***177,75mg*** de sulfites, la DJA max. est largement dépassée (4 fois la DJA).

* **à J4** : 300g de raisins frais répartis sur la journée, la DMAS est de 20 mg/kg soit ***6mg*** de sulfites pour ce jour, la DJA max. est respectée.
Si on lave les raisins avant consommation, cette valeur doit être abaissée.

* **à J14** : 1 verre de vin rouge (150ml) soit ***27,75mg*** de sulfites, la DJA max. n'est pas dépassée.

N°5 : DJA max. = 45,5 mg/jour

Consommation en moyenne d'un bière **par jour** (250ml) soit ***25mg*** de sulfites. Ceci est variable, cette personne peut boire 2 bières soit ***50mg*** de sulfites, ou 3 bières soit ***75mg*** de sulfites. Dans ces deux derniers cas le DJA max. est dépassée de une fois et demie par rapport à la valeur témoin.

N°6 : DJA max. = 35 mg/jour

* **à J1, J9** : 100g de purée à base de pommes de terre déshydratées en flocons (E223).
La DMAS pour les pommes de terre déshydratées en flocons est de 100 mg/kg, or 125g de flocons donnent environ 900g de purée, donc 100 g de purée contiennent environ ***1,5mg*** de sulfites.
La DJA max. est respectée.

* **à J4** : 1/2 verre de vin rosé (75ml) soit ***35,25mg*** de sulfites. On est à une valeur limite par rapport à la DJA max.

* **à J5** : 10g de moutarde pour accompagner une viande, la DMAs est de 500 mg/kg soit ***5mg*** de sulfites. La DJA max. est respectée.

* **à J7** : 200g de raisins frais soit ***4mg*** de sulfites. La DJA max. n'est pas dépassée.

* **à J10, J11** : 1 bière (250ml) soit ***25mg*** de sulfites. LA DJA max. est respectée.

* **à J13** : 100g de crabe en conserve (E222), ayant une DMAS de 30 mg/kg, donnent ***3mg*** de sulfites. La DJA max. est respectée.

* **à J14** : 200g de purée en flocons (E223) soit *3mg* de sulfites.
1 bière (250ml) soit *25mg* de sulfites.

On arrive à une valeur de ***28mg*** de sulfites sur la journée, la DJA max. est respectée.

N°7 : DJA max. = 59,5 mg/jour

* **à J5** : 200g de purée en flocons soit ***3mg*** de sulfites.
La DJA max. est respectée.

* **à J6** : 200g de purée en flocons soit *3mg* de sulfites.
2 verres de vin rouge (150ml) soit *55,5mg* de sulfites.
Au total, on a ***58,5mg*** de sulfites et la DJA max. est respectée car cette personne a un poids de 85kg et donc une DJA personnelle importante.

* **à J8** : 100g de raisins frais soit *2mg* de sulfites.
1 bière (250ml) soit *25mg* de sulfites.
1 verre de vin rosé (150ml) soit *35,25mg* de sulfites.
Pour ce jour on arrive à une quantité de ***62,25mg*** de sulfites, la DJA max. est légèrement dépassée.

* **à J11** : 200g de pommes de terre épluchées sous vide (E224) soit ***20mg*** de sulfites (DMAS de 100 mg/kg).
La DJA max. est respectée.

* **à J12** : 1 bière (250 ml) soit *25mg* de sulfites.
1 verre de vin rouge (150ml) soit *27,75mg* de sulfites.
On a un total de ***52,75mg*** pour cette journée, on est proche de la DJA max.

* **à J13, J14** : 3 verres de vin rosé (150ml) soit ***105,75mg*** de sulfites, la DJA max. est dépassée d'une fois et demie sa valeur.

N°8 : DJA max. = 49 mg/jour

* **à J3** : cake à base de fruits confits, environ 20g de fruits pour 100g de gâteau.
La DMAS des fruits confits est de 60 mg/kg d'où une consommation de *1,2mg* de sulfites .

La présence de sulfites n'est pas mentionnée sur l'emballage, les fruits confits sont considérés comme un ingrédient.

: 1 verre de vin blanc demi-sec (100ml), la DMAS est comprise dans une fourchette allant de 300 à 400 mg/l ce qui donne une moyenne est de 350 mg/l, soit une "consommation" en sulfites de *35mg*.

Sur la journée on arrive à une valeur de ***36,2mg*** de sulfites, la DJA max. est respectée.

* **à J9** : 200g de purée en flocons (E223) soit *3mg* de sulfites.
40g de fruits secs (DMAS de 1000 mg/kg) soit *40mg* de sulfites.

43mg de sulfites ont été ingérés ce jour, la DJA max. est respectée.

N°10 : DJA max. = 44,1 mg/jour

* **à J1** : 200g de purée préparée à l'aide de flocons de pommes de terre déshydratées (E223), soit *3mg* de sulfites.

: 100g de crabe en conserve (E222) d'où une "consommation" en sulfites de *3mg*.

: 200g de raisins frais, ce qui donne *4mg* de sulfites.

Pour cette journée, l'ingestion totale de sulfites représente ***10mg***. La DJA max. est respectée.

* **à J4, J5** : confection d'un cake contenant des fruits confits (E220), pour 600g de gâteau on a utilisé 100g de fruits confits. Il a été consommé dans la journée environ 300g de cake soit environ 50g de fruits soit *3mg* de sulfites.

: 200g de raisins frais soit *8mg* de sulfites.

On a un total de ***11mg*** de sulfites pour ces 2 jours, La DJA max. est respectée.

* **à J12** : 400g de purée en flocons (E223) répartis entre les repas du midi et du soir soit ***6mg*** de sulfites pour cette journée, la DJA max. n'est pas dépassée

N°11 : DJA max. = 39,9 mg/jour

Prise journalière de TERCIAN* solution. Cette spécialité contient du disulfite de sodium en quantité inférieure ou égale à 0,1000g pour 100ml ce qui représente un apport infime de sulfites. Cette quantité est notée dans la composition générale, de plus sur la notice intérieure il est mentionné : "ce produit contient des sulfites".

Posologie : 10 gouttes le soir soit 0,25ml c'est à dire ***0,00025mg*** de sulfites.

L'apport médicamenteux est de toutes les façons négligeable puisque la Pharmacopée Française impose une concentration maximale de 1 pour 1000.

*** à J2** : 400g hachis parmentier à base de pommes de terre déshydratées en flocons (E223) soit 200g de purée en flocons qui contiennent environ *3mg* de sulfites.

: fruits au sirop donc à base de sirop de glucose. La DMAS étant de 20 mg/kg, l'apport en sulfites d'une portion d'environ 100g de fruits au sirop est *négligeable*.

La présence de sulfites n'est pas mentionnée sur les emballages car le sirop est dans ce cas un ingrédient.

Durant cette journée, ***3mg*** de sulfites ont été consommés, la DJA max. est respectée.

* **à J7** : 75g de fruits secs en mélange (E220) ce qui représente *75 mg* de sulfites, la DJA max. est déjà largement dépassée.

: 3 verres de vin rouge soit 450ml (1 verre équivaut à environ 150 ml), d'où une consommation en sulfites de *83,25mg*.

La dose en sulfites pour la journée est de ***158,25mg***, ce qui correspond environ à 4 fois la DJA max.

N°12 : DJA max.= 38,5 mg/jour

Consommation journalière de barres énergétiques à base de fruits secs, environ 3 barres par jour.
Il est difficile dans ce cas de connaître la quantité exacte de fruits secs ingérée, elle doit être d'environ 2g par barre soit 6g dans la journée.
La DMAS pouvant être contenue dans les fruits secs étant de 1000 mg/kg, on obtient une valeur de ***6mg*** de sulfites chaque jour. On est loin de la DJA max. de cette personne.

La présence de sulfites n'est pas mentionnée sur l'emballage car les fruits secs représentent ici un ingrédient dans la préparation.

A cette consommation journalière, il faut ajouter :
* **à J5** : 200g de pommes de terre sous vide (E224), la DMAS autorisée est de 100 mg/kg, d'où l'ingestion de *20mg*.

Soit pour cette journée, ***26mg*** de sulfites au total.
La DJA n'est pas dépassée.

* **à J12** : idem J5 soit *26mg* de sulfites.
50g d'abricots secs soit *50mg* de sulfites.

Pour cette journée on obtient une quantité de sulfites égale à ***76mg***, la DJA max. est dépassée de 2 fois sa valeur théorique.

N°13 : DJA max. = 37,1 mg/jour

Cette personne mange de nombreuses préparations à base de vinaigrette, cette dernière est préparée, entre autre, avec de la moutarde (E224).
1 cuillère à café, soit environ 5g de moutarde, est utilisée pour chaque vinaigrette, la DMAS étant de 500 mg/kg, nous obtenons *2,5mg* de sulfites par préparation.
La quantité consommée est inférieure à cette valeur, la vinaigrette n'est pas entièrement absorbée.

Il faut ajouter la **consommation journalière** de gélules à base de plantes, de composés vitaminés (ARKOGELULES*), soit 10 à 15 gélules par jour dont l'apport en sulfites est *négligeable* (50 ppm).

Cette personne absorbe quotidiennement des sulfites mais en quantités ***infimes***.

N°15 : DJA max. = 31,5 mg/kg

Consommation journalière de fruits secs (abricots, raisins) (E220), de 50g à 200g par jour, sous forme de grignotage.
Ceci correspond à une consommation pouvant aller de ***50mg à 250mg***, la DJA max. est dépassée de 1,5 à 6 par rapport à la valeur théorique.

conclusion :

Il paraît intéressant de rassembler les résultats dans un tableau, voir **tableau n°4**.

Tableau n°4 : COMPILATION DES RESULTATS DE L'ENQUETE

DJA max. = Dose Journalière Admissible maximale en mg/jour.
DS = Dose de Sulfites par portions d'aliments et de boissons, et dans les médicaments (en mg).
DS/J = Dose de Sulfites ingérée par Jour (en mg/j).
TLJ = Tous Les Jours.
J = Jour

N°	DJA max.	Jour	Produits	DS (mg)	DS/J
1	**57,5**	TLJ	***Vin rosé***	141	***141***
		J1-4-6-10-11	***Vin rosé***	141	
			Bière	50	***191***
2	**50,4**	–	–	–	–
3	**49,0**	–	–	–	–
4	**46,9**	J3	***Morue***	150	
			Vin rouge	27	***177***
		J4	Raisins frais	6	6
		J14	Vin rouge	27	27
5	**45,5**	selon	Bière	25	25
		les	***Bière***	50	***50***
		jours	***Bière***	75	***75***

(suite)

N°	DJA max.	Jour	Produits	DS (mg)	DS/J
6	**35,0**	J1-9	Purée	1,5	1,5
		J4	***Vin rosé***	35	***35***
		J5	Moutarde	5	5
		J7	Raisins frais	4	4
		J10-11	Bière	25	25
		J13	Conserve crabe	3	3
		J14	Purée	3	
			Bière	25	28
7	**59,5**	J5	Purée	3	3
		J6	Purée	3	
			Vin rouge	55	58
		J8	Raisins frais	2	
			Bière	25	
			Vin rosé	35	***62***
		J11	Pommes de terre	20	20
		J12	Bière	25	
			Vin rouge	27	52
		J13-14	***Vin rosé***	105	***105***
8	**49,0**	J3	Fruits confits	1	
			Vin blanc demi-sec	35	36
		J9	Purée	3	
			Fruits secs	40	43
9	**46,2**	–	–	–	–
10	**44,1**	J1	Purée	3	
			Conserve crabe	3	
			Raisins frais	4	10
		J4-5	Fruits confits	3	
			Raisins frais	8	11
		J12	Purée	6	6

(suite)

N°	DJA max.	Jour	Produits	DS (mg)	DS/J
11	**39,9**	TLJ	Médicament	<<1*	<<1*
		J2	Purée	3	
			Sirop de glucose	<<1*	3
		J7	***Fruits secs***	75	
			Vin rouge	83	***158***
12	**38,5**	TLJ	Fruits secs	6	6
		J5	Fruits secs	6	
			Pommes de terre	20	26
		J12	Fruits secs	6	
			Pommes de terre	20	
			Fruits secs	50	***76***
13	**37,1**	TLJ	Moutarde	<2,5	
			gélules	<<1*	<2,5
14	**34,3**	–	–	–	–
15	**31,5**	TLJ	***Fruits secs***	50 à 250	50 à ***250***

* quantités de sulfites négligeables

Cette étude montre que les dépassements de la DJA ne sont pas rares mais ils sont plutôt occasionnels. Ils peuvent représenter jusqu'à six fois la DJA max. de la personne (n°15).

Les aliments pourvoyeurs de quantités "importantes" de sulfites, et consommés par la population étudiée, sont les fruits secs, la morue, et pour les boissons ce sont les vins et la bière.
Les spécialités médicamenteuses représentent un apport infime de sulfites.

Les DMAS de ces produits sont très élevées : 1000 mg/kg pour les fruits secs et la morue, et de 100 à 400 mg/l pour les vins et bières.
Il en découle qu'une portion de morue (100g) apporte 100mg de sulfites, 50g de fruits secs donnent 50mg de sulfites , et qu'un verre de vin (150ml) contient environ 38 mg de sulfites.
La DJA de référence étant de 42mg (pour un homme de 60kg), on se rend compte que la quantité de sulfites contenue dans des rations types dépasse la DJA de référence, ou s'en approche.

Le dépassement de la DJA est dose-dépendant, en effet tout est fonction de la quantité d'aliments ou de boissons ingérée.
Manger un abricot sec, soit environ 10g, n'apporte que peu de sulfites (10mg).
De même, certains aliments peuvent avoir une DMAS importante et ne pas être à l'origine de dépassement de la DJA car ils sont consommés en faibles quantités, par exemple la moutarde qui a une DMAS de 500 mg/kg mais dont la consommation dépasse rarement les 10g par jour soit 5mg de sulfites.

Le poids de la personne est très important puisque par définition la DJA est fonction du poids de l'individu, la consommation des mêmes aliments, en mêmes quantités sera à l'origine de dépassement de la DJA pour certains et pas pour d'autres, les n°7 et n°15 sont représentatifs.
On peut alors s'interroger quant aux enfants, et se demander si la DJA telle qu'elle est définie aujourd'hui prend en compte ce problème.
En ce qui concerne les sulfites, les enfants sont de faibles consommateurs, sauf avec la purée mais elle n'apporte que peu de sulfites, mais qu'en est-il pour d'autres additifs ?.

Les dépassements de la DJA sont occasionnels dans la plupart des cas et donc ne doivent pas être vus comme un véritable problème.
Un dépassement journalier est dû à certaines habitudes alimentaires comme la consommation de vin, le grignotage de fruits secs, on peut alors se demander qu'elles sont les conséquences à long terme.

Fondu M. (21) rapporte dans un de ses articles les propos du concepteur de la DJA le Professeur Truhaut et d'un détracteur de la DJA le Docteur Elias.

Le premier dit : "*la DJA doit être telle qu'elle mette à l'abri des risques éventuels de nocivité pouvant résulter d'une absorption prolongée. On entend par là une absorption répétée, jour après jour, pendant éventuellement toute une vie. Cela signifie que, de toute évidence, il n'y a pas de conséquence grave si un jour la DJA est dépassée*".

le second s'exprime en ces termes : "*il faut se pencher sur chaque cas particulier. S'agit-il d'un dépassement occasionnel ou de longue durée, ce dépassement est-il important ou faible, quels sont les problèmes toxicologiques posés par la substance en question, les organismes en pleine formation ou en croissance pourraient-ils être spécialement sensible ?*".

Doit-on être vigilant ou doit-on avoir confiance en la DJA telle qu'elle est définie aujourd'hui ?

C O N C L U S I O N

Les sulfites, additifs de conservation alimentaire et pharmaceutique, sont très précisement définis quant à leurs possibilités d'utilisations et quant aux doses maximales pouvant être contenues dans les préparations.
Ils répondent à une législation française et européenne précise, il est nécessaire de protéger le consommateur en vue de l'ouverture des frontières.
Toutes les données concernant les sulfites sont collectées par la DGCCRF qui est chargée ensuite d'informer les industriels utilisateurs de sulfites, et de veiller au respect des lois.

Depuis quelques années, les sulfites sont mis en cause dans l'initiation de réactions à type de bronchospasme.
Ces phénomènes intéressent essentiellement une faible partie de la population asthmatique sensible.
Le diagnostic de l'intolérance aux sulfites est aujourd'hui possible, le protocole est basé sur l'interrogatoire et les tests de provocation orale.
Le patient sensible pourra, de lui-même, exclure les sulfites de son alimentation en contrôlant les étiquetages et en suivant les informations qui lui auront été données sur les aliments, boissons et médicaments contenant des sulfites.
Les accidents étant rares après une telle prise en charge, il ne paraît pas nécessaire de retirer les sulfites de la liste des additifs conservateurs, seuls les laboratoires pharmaceutiques évincent d'eux-même les sulfites de la formulation de médicaments, à la suite d'enquêtes de pharmacovigilance, et parce que dans ces cas les réactions observées sont dangereuses pour l'homme.

Les additifs sont définis, entre autre, par la DJA.
Pour les sulfites celle-ci est de 0 à 0,7 mg/kg.
La DJA est elle-même définie par des textes législatifs précis.
Elle est établie à partir d'études sur l'animal, puis on extrapole la valeur obtenue à l'homme.
Il semblait intéressant de mener une enquête pour se rendre compte du niveau d'ingestion des sulfites.
Il en ressort que la DJA est le plus souvent respectée.
Les dépassements occasionnels sont dû à la consommation de morue, fruits secs, vin et bière.
Les produits pharmaceutiques ne représentent qu'un faible apport.
Pour certains le dépassement peut être journalier, nous sommes en présence de personnes qui ont des habitudes alimentaires entraînant un non respect de la DJA.
Il ne faut pas perdre de vue que la DJA est dépendante des quantités d'aliments et boissons ingérées, du poids de la personne, paramètres variables d'un individu à un autre.
On peut se demander si la DJA est un paramètre fiable.

A N N E X E S

ANNEXE 1 : critères de pureté spécifiques des sulfites

E 220 - Anhydride sulfureux

Aspect : gaz incolore.

Teneur : pas moins de 99 p. 100.

Matières non volatiles : pas plus de 0,01 p. 100.

Anhydride sulfurique : pas plus de 0,1 p. 100.

Autres gaz (excepté les gaz qui entrent normalement dans la composition de l'air) : aucune trace.

Sélénium : pas plus de 10 mg/kg.

E 221 - Sulfite de sodium (anhydre ou heptahydraté)

Aspect : poudre blanche cristalline ou cristaux incolores.

Teneur :

Anhydre : pas moins de 95 p. 100 de Na_2SO_3 et pas moins de 48 p. 100 de SO_2.

Heptahydraté : pas moins de 48 p. 100 de Na_2SO_3 et pas moins de 24 p. 100 de SO_2.

Thiosulfate : pas plus de 0,1 p. 100 de $Na_2S_2O_3$ sur la base de la teneur en SO_2.

Fer : pas plus de 50 mg/kg de Na_2SO_3 sur la base de la teneur en SO_2.

Sélénium : pas plus de 10 mg/kg sur la base de la teneur en SO_2.

E 222 - Sulfite acide de sodium

Aspect : poudre blanche cristalline.

Teneur : pas moins de 95 p. 100 de $NaHSO_3$ et pas moins de 58,4 p. 100 de SO_2.

Fer : pas plus de 30 mg/kg de $NaHSO_3$.

Sélénium : pas plus de 10 mg/kg sur la base de la teneur en SO_2.

E 223 - Disulfite de sodium

Aspect : cristaux incolores ou poudre blanche, cristalline.

Teneur : pas moins de 95 p. 100 de $Na_2S_2O_5$ et pas moins de 64 p. 100 de SO_2.

Fer : pas plus de 35 mg/kg de $Na_2S_2O_5$.

Sélénium : pas plus de 10 mg/kg sur la base de la teneur en SO_2.

E 224 - Disulfite de potassium

Aspect : cristaux incolores ou poudre blanche, cristalline.

Teneur : pas moins de 90 p. 100 de $K_2S_2O_5$ et pas moins de 51,8 p. 100 de SO_2, le reste étant constitué pratiquement en totalité de sulfate de potassium.

Fer : pas plus de 30 mg/kg de $K_2S_2O_5$.

Sélénium : pas plus de 10 mg/kg sur la base de la teneur en SO_2.

E 225 - Disulfite de calcium

Aspect : poudre blanche ou fragments légèrement jaunâtres.

Teneur : pas moins de 95 p. 100 de CaS_2O_5 et pas moins de 66 p. 100 de SO_2.

Fer : pas plus de 35 mg/kg de CaS_2O_5.

Sélénium : pas plus de 10 mg/kg sur la base de la teneur en SO_2.

E 226 - Sulfite de calcium

Aspect : cristaux blancs ou poudre cristalline blanche.

Teneur : pas moins de 95 p. 100 de $CaSO_3 2H_2O$ et pas moins de 39 p. 100 de SO_2.

Sulfates : pas plus de 0,1 p. 100 exprimé en SO_4.

Chlorures : pas plus de 0,05 p. 100 exprimé en Cl.

Fer : pas plus de 0,005 p. 100.

Sélénium : pas plus de 10 mg/kg sur la base de la teneur en SO_2.

E 227 - Sulfite acide de calcium

Aspect : solution aqueuse jaune-verdâtre claire ayant une nette odeur d'anhydride sulfureux.

Teneur : 6 à 8 p. 100 (p/v) d'anhydride sulfureux et 2,5 à 3,5 p. 100 (p/v) d'oxyde de calcium correspondant à 10 - 14 p. 100 (p/v) de sulfite acide de calcium $Ca(HSO_3)_2$.

Fer : pas plus de 30 mg/kg.

Sélénium : pas plus de 10 mg/kg sur la base de la teneur en SO_2.

E 228 - Sulfite acide de potassium (bisulfite de potassium)

Aspect : solution claire, incolore, obtenue par barbotage d'anhydride sulfureux (SO_2) E 220 dans une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (KOH) de qualité alimentaire.

Formule chimique : $KHSO_3$ en solution aqueuse (4).

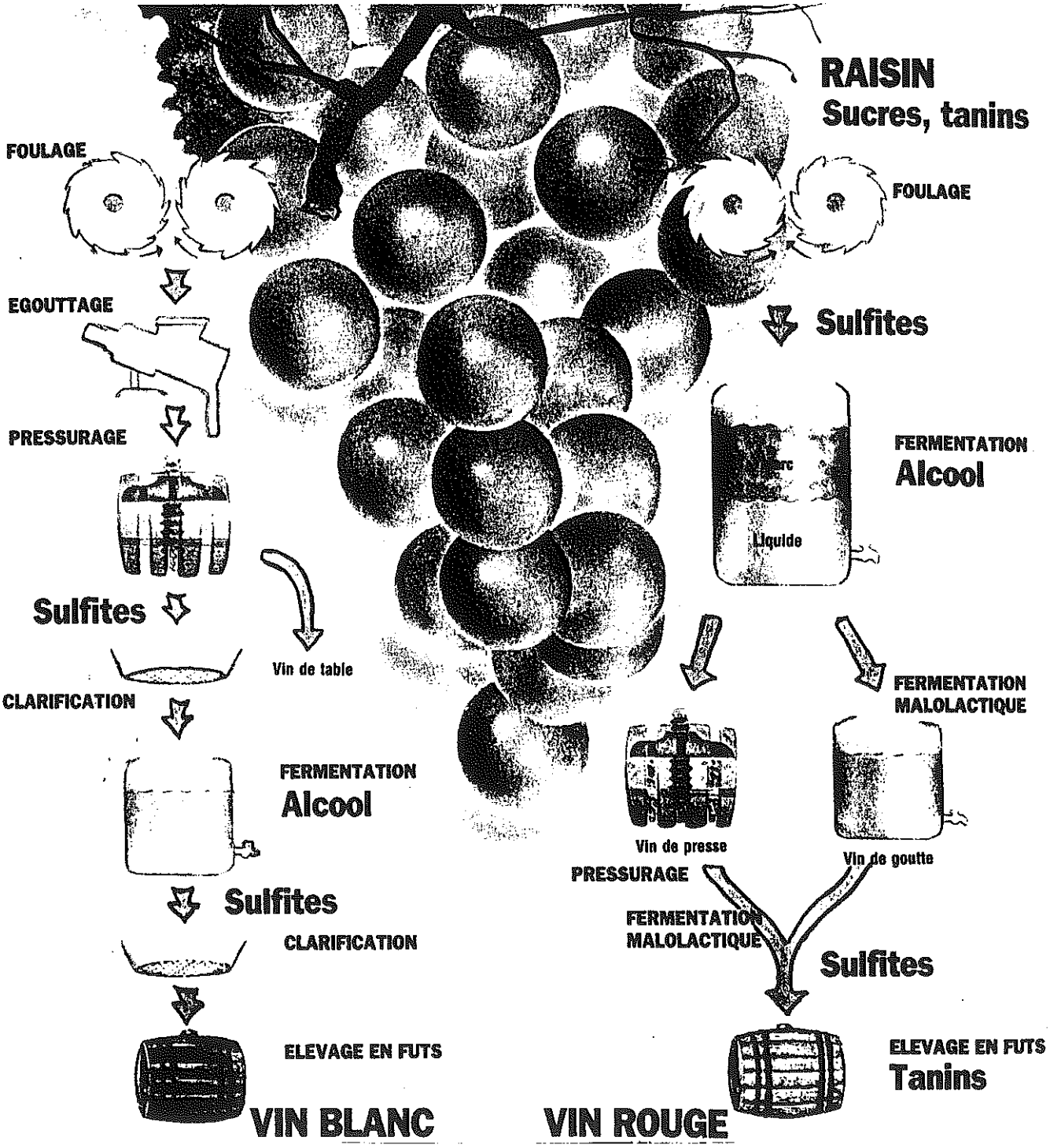
Teneur : pas moins de 280 g de $KHSO_3$ par litre (ou 150 g de SO_2 par litre).

Sodium : pas plus de 1 p. 100 sur la base de la teneur en SO_2.

Sélénium : pas plus de 10 mg/kg sur la base de la teneur en SO_2.

Chlore : pas plus de 1 000 mg/kg en Cl.

ANNEXE 2 : les sulfites dans le vin



D'après la Revue Que Choisir Santé (56).

ANNEXE 3 : les sulfites dans l'alimentation

Ministère de l'Agriculture

Additifs	CEE	Produits	Doses d'emploi
ANHYDRIDE SULFUREUX	E 220	- Morue.	1 g/kg, blanchiment de la morue.
		- Poissons et autres produits de la pêche séchés.	1 g/kg, dose maximale.
		- Jus de légumes.	100 mg/l, dose maximale.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de citron et de limette.	10 mg/l, jus de citron ou de limette destinés à la consommation directe pour usage culinaire : 100 mg/l.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de raisin, d'ananas, de pomme, d'orange, de pamplemousse.	10 mg/l, seul ou en mélange avec ses sels.
		- Bières.	100 mg/l, quantité de bisulfites inférieure à 50 mg/l.
		- Cidres, poirés.	175 mg/l, teneur résiduelle exprimée en SO_2 : 175 mg/l, même teneur résiduelle pour les fermentés de pommes et de poires ; 150 mg/l pour les cidres et poirés bouchés et les pétillants de pommes et de poires.
		- Hydromels.	100 mg/l, quantité de bisulfites inférieure à 50 mg/l.
		- Boissons alcoolisées et aromatisées à base de raisin ou de pomme.	100 mg/l, exprimée en anhydride sulfureux.
		- Griottes destinées à la pâtisserie.	150 mg/kg, au moment de la préparation des produits de pâtisserie ; exprimée en SO_2.
		- Moutardes.	500 mg/kg, seul ou en mélange.
		- Pâtes salées d'ail, d'échalote et d'oignon.	1 g/kg, d'ail, d'échalote ou d'oignon mis en œuvre, exprimé en SO_2, seul ou en mélange.
		- Fruits destinés à être confits au sucre.	60 mg/kg, teneur résiduelle en cas de traitement ultérieur avec E 200 ou ses sels.
		- Fruits secs.	1 g/kg, seul ou en mélange.
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confitures, gelées, marmelades.	50 mg/kg, sauf confitures et gelées « extra ».
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confits, de fruits confits.	*Idem.*
		- Marrons et autres fruits à coque destinés à la confection de crèmes de marrons et d'autres fruits à coque.	10 mg/kg, trempage dans une solution aqueuse de SO_2.
		- Noix.	1 mg/kg, teneur résiduelle dans l'amande après fumigation des coques.
		- Litchis.	10 mg/kg, teneur résiduelle exprimée en SO_2 dans la pulpe ; 250 mg/kg dans la coque.
		- Champignons pour conserve.	10 mg/kg, blanchiment des champignons.
		- Légumes secs.	1 g/kg, seul ou en mélange.
		- Sirop de glucose.	20 mg/kg, de sirop.
		- Sucre, dextrose monohydraté, sucre inverti.	15 mg/kg, dose exprimée par rapport à la matière sèche.

SULFITE DE SODIUM	E 221	- Crevettes cuites.	30 mg/kg, teneur résiduelle dans la chair cuite ; trempage à l'état cru dans une solution à 2 %.
		- Langoustines cuites.	*Idem.*
		- Morue.	1 g/kg, blanchiment de la morue.
		- Conserves de crabe.	30 mg/kg, teneur résiduelle dans la chair cuite ; en vue de prévenir le noircissement enzymatique.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de citron et de limette.	10 mg/l, jus de citron ou de limette destinés à la consommation directe pour usage culinaire : 100 mg/l.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de raisin, d'ananas, de pomme, d'orange, de pamplemousse.	10 mg/l, seul ou en mélange.
		- Cidres, poirés.	175 mg/l, exprimé en SO_2. Même teneur résiduelle pour les fermentés de pommes et poires ; 150 mg/l pour les cidres et poirés bouchés et les pétillants de pommes ou poires. Quantité de bisulfites employée : 10 g/hl.
		- Boissons alcoolisées et aromatisées à base de raisin ou de pomme.	100 mg/l, exprimé en anhydride sulfureux.
		- Griottes destinées à la pâtisserie.	150 mg/kg, au moment de la préparation des produits de pâtisserie ; exprimée en SO_2.
		- Pâtes salées d'ail, d'échalote et d'oignon.	1 g/kg, d'ail, d'échalote ou d'oignon mis en œuvre, exprimé en SO_2, seul ou en mélange.
		- Fruits secs.	1 g/kg, seul ou en mélange.
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confitures, gelées, marmelades.	50 mg/kg, sauf confitures et gelées « extra ».
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confits, de fruits confits.	*Idem.*
		- Légumes secs.	1 g/kg, seul ou en mélange.
SULFITE ACIDE DE SODIUM	E 222	- Crevettes cuites.	30 mg/kg, teneur résiduelle dans la chair cuite ; trempage à l'état cru dans une solution à 2 %.
		- Langoustines cuites.	*Idem.*
		- Morue.	1 g/kg, blanchiment de la morue.
		- Conserves de crabe.	30 mg/kg, teneur résiduelle dans la chair cuite ; en vue de prévenir le noircissement enzymatique.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de citron et de limette.	10 mg/l, jus de citron ou de limette destinés à la consommation directe pour usage culinaire : 100 mg/l.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de raisin, d'ananas, de pomme, d'orange, de pamplemousse.	10 mg/l, seul ou en mélange.
		- Bières.	100 mg/l, quantité de bisulfites inférieure à 50 mg/l.
		- Cidres, poirés.	10 g/hl, teneur résiduelle exprimée en SO_2 : 175 mg/l, même teneur résiduelle pour les fermentés de pommes et de poires ; 150 mg/l pour les cidres et poirés bouchés et les pétillants de pommes et de poires.
		- Hydromels.	100 mg/l, quantité de bisulfites inférieure à 50 mg/l
		- Boissons alcoolisées et aromatisées à base de raisin ou de pomme.	100 mg/l, exprimé en anhydride sulfureux.
		- Griottes destinées à la pâtisserie.	150 mg/kg, au moment de la préparation des produits de pâtisserie ; exprimée en SO_2.
		- Moutardes.	500 mg/kg, seul ou en mélange.
		- Pâtes salées d'ail, d'échalote et d'oignon.	1 g/kg, d'ail, d'échalote ou d'oignon mis en œuvre, exprimé en SO_2, seul ou en mélange.
		- Fruits secs.	1 g/kg, seul ou en mélange.
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confitures, gelées, marmelades.	50 mg/kg, sauf confitures et gelées « extra ».
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confits, de fruits confits.	*Idem.*
		- Champignons pour conserve.	10 mg/kg, blanchiment des champignons.
		- Légumes secs.	1 g/kg, seul ou en mélange.

DISULFITE DE SODIUM	E 223	- Crevettes cuites.	30 mg/kg, teneur résiduelle dans la chair cuite ; trempage à l'état cru dans une solution à 2 %.
		- Langoustines cuites.	*Idem.*
		- Morue.	1 g/kg, blanchiment de la morue.
		- Conserves de crabe.	30 mg/kg, teneur résiduelle dans la chair cuite ; en vue de prévenir le noircissement enzymatique.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de citron et de limette.	10 mg/l, jus de citron ou de limette destinés à la consommation directe pour usage culinaire : 100 mg/l.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de raisin, d'ananas, de pomme, d'orange, de pamplemousse.	10 mg/l, seul ou en mélange.
		- Cidres, poirés.	175 mg/l, exprimé en SO_2. Même teneur résiduelle pour les fermentés de pommes et poires ; 150 mg/l pour les cidres et poirés bouchés et les pétillants de pommes ou poires. Quantité de bisulfites employée : 10 g/hl.
		- Boissons alcoolisées et aromatisées à base de raisin ou de pomme.	100 mg/l, exprimée en anhydride sulfureux.
		- Griottes destinées à la pâtisserie.	150 mg/kg, au moment de la préparation des produits de pâtisserie ; exprimée en SO_2.
		- Pâtes salées d'ail, d'échalote et d'oignon.	1 g/kg, d'ail, d'échalote ou d'oignon mis en œuvre, exprimé en SO_2, seul ou en mélange.
		- Fruits secs.	1 g/kg, seul ou en mélange.
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confitures, gelées, marmelades.	50 mg/kg, sauf confitures et gelées « extra ».
		- Raisin frais.	20 mg/kg, exprimé en SO_2.
		- Légumes secs.	1 g/kg, seul ou en mélange.
		- Pommes de terre déshydratées en flocons.	100 mg/kg, tolérance de 30 mg/kg.
		- Pommes de terre épluchées et conditionnées sous vide.	100 mg/kg.
DISULFITE DE POTASSIUM	E 224	- Crevettes cuites.	30 mg/kg, teneur résiduelle dans la chair cuite ; trempage à l'état cru dans une solution à 2 %.
		- Langoustines cuites.	*Idem.*
		- Morue.	1 g/kg, blanchiment de la morue.
		- Conserves de crabe.	30 mg/kg, teneur résiduelle dans la chair cuite ; en vue de prévenir le noircissement enzymatique.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de citron et de limette.	10 mg/l, jus de citron ou de limette destinés à la consommation directe pour usage culinaire : 100 mg/l.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de raisin, d'ananas, de pomme, d'orange, de pamplemousse.	10 mg/l, seul ou en mélange.
		- Cidres, poirés.	175 mg/l, exprimé en SO_2. Même teneur résiduelle pour les fermentés de pommes et poires : 150 mg/l pour les cidres et poirés bouchés et les pétillants de pommes ou poires. Quantité de bisulfites employée : 10 g/hl.
		- Boissons alcoolisées et aromatisées à base de raisin ou de pomme.	100 mg/l, exprimé en anhydride sulfureux.
		- Griottes destinées à la pâtisserie.	150 mg/kg, au moment de la préparation des produits de pâtisserie ; exprimée en SO_2.
		- Pâtes salées d'ail, d'échalote et d'oignon.	1 g/kg, d'ail, d'échalote ou d'oignon mis en œuvre, exprimé en SO_2, seul ou en mélange.
		- Fruits secs.	1 g/kg, seul ou en mélange.
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confitures, gelées, marmelades.	50 mg/kg, sauf confitures et gelées « extra ».
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confits, de fruits confits.	*Idem.*
		- Raisin frais.	20 mg/kg, exprimé en SO_2.
		- Légumes secs.	1 g/kg, seul ou en mélange.
		- Pommes de terre déshydratées en flocons.	100 mg/kg, tolérance de 30 mg/kg.

SULFITE DE CALCIUM	E 226	- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de citron et de limette.	10 mg/l, jus de citron ou de limette destinés à la consommation directe pour usage culinaire : 100 mg/l.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de raisin, d'ananas, de pomme, d'orange, de pamplemousse.	10 mg/l, seul ou en mélange.
		- Cidres, poirés.	175 mg/l, exprimé en SO_2. Même teneur résiduelle pour les fermentés de pommes et poires ; 150 mg pour les cidres et poirés bouchés et les pétillants de pommes ou poires. Quantité de bisulfites employée : 10 g/hl.
		- Boissons alcoolisées et aromatisées à base de raisin ou de pomme.	100 mg/l, exprimé en anhydride sulfureux.
		- Griottes destinées à la pâtisserie.	150 mg/kg, au moment de la préparation des produits de pâtisserie ; exprimée en SO_2.
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confitures, gelées, marmelades.	50 mg/kg, sauf confitures et gelées « extra ».
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confits, de fruits confits.	*Idem.*
SULFITE ACIDE DE CALCIUM	E 227	- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de citron et de limette.	10 mg/l, jus de citron ou de limette destinés à la consommation directe pour usage culinaire : 100 mg/l.
		- Jus, jus concentrés, jus déshydratés de raisin, d'ananas, de pomme, d'orange, de pamplemousse.	10 mg/l, seul ou en mélange.
		- Bières.	100 mg/l, quantité de bisulfites inférieure à 50 mg/l.
		- Cidres, poirés.	10 g/hl, teneur résiduelle exprimée en SO_2 : 175 mg/l, même teneur résiduelle pour les fermentés de pommes et de poires ; 150 mg/l pour les cidres et poirés bouchés et les pétillants de pommes et de poires.
		- Boissons alcoolisées et aromatisées à base de raisin ou de pomme.	100 mg/l, exprimée en anhydride sulfureux.
		- Griottes destinées à la pâtisserie.	150 mg/kg, au moment de la préparation des produits de pâtisserie ; exprimée en SO_2.
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confitures, gelées, marmelades.	50 mg/kg, sauf confitures et gelées « extra ».
		- Fruits, pulpes, purées, jus ou extrait aqueux de jus destinés à la confection de confits, de fruits confits.	*Idem.*

Journal officiel du 10 Décembre 1991 (30).

ANNEXE 4 : le décret du 18 Septembre 1989

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DU BUDGET

Décret n° 89-674 du 18 septembre 1989 relatif aux additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine

NOR : *ECOZ8900028D*

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, du garde des sceaux, ministre de la justice, du ministre de l'industrie et de l'aménagement du territoire, du ministre de l'agriculture et de la forêt et du ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,

Vu la directive C.E.E. n° 89-107 du Conseil des communautés européennes du 21 décembre 1988 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine ;

Vu la loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services, et notamment son article 11, ensemble le décret du 22 janvier 1919 modifié pris pour son application ;

Vu le décret du 15 avril 1912 portant application de la loi du 1er août 1905 en ce qui concerne les denrées alimentaires et spécialement les viandes, produits de la charcuterie, fruits, légumes, poissons et conserves, modifié notamment par le décret n° 73-138 du 12 février 1973 ;

Vu le décret n° 84-1147 du 7 décembre 1984 portant application de la loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services en ce qui concerne l'étiquetage et la présentation des denrées alimentaires ;

Le Conseil d'Etat (section des finances) entendu,

Décrète :

Art. 1er. - On entend par « additif alimentaire : toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi et habituellement non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage, a pour effet, ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet, qu'elle devient elle-même ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires ».

Art. 2. - Les additifs alimentaires ne peuvent être employés dans les denrées alimentaires que dans les conditions fixées par arrêté des ministres chargés de la consommation, de l'agriculture, de la santé et de l'industrie.

Cet arrêté fixe :

a) La liste des additifs alimentaires dont l'emploi est autorisé à l'exclusion de tout autre ;

b) Les denrées alimentaires ou les catégories de denrées alimentaires auxquelles ces additifs peuvent être ajoutés ;

c) Les conditions d'incorporation de ces additifs dans les denrées alimentaires ;

d) Les critères d'identité et de pureté auxquels doivent répondre les additifs alimentaires ;

e) Les règles concernant les substances utilisées comme produit de support ou de dilution, y compris, le cas échéant, leurs critères de pureté ;

f) Le cas échéant, les conditions particulières relatives à la vente au consommateur final ;

g) Les catégories auxquelles appartiennent les additifs alimentaires ;

h) L'inventaire des additifs alimentaires relevant de la procédure prévue à l'article 4.

Cet inventaire est établi après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et de l'Académie nationale de médecine sur la base de critères d'ordre sanitaire et notamment toxicologique.

Art. 3. - Les demandes tendant à modifier l'arrêté mentionné à l'article 2 sont transmises, dans les conditions prévues aux articles 5 et 6, au Conseil supérieur d'hygiène publique de France et à l'Académie nationale de médecine en vue de l'évaluation des risques que les additifs alimentaires peuvent présenter pour la santé, ainsi qu'à la commission de technologie alimentaire en vue de l'évaluation du besoin technologique auquel leur emploi répond.

Ces demandes peuvent être établies par toute personne physique ou morale. Elles sont adressées à la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes accompagnées du dossier nécessaire à leur instruction en vue de leur transmission aux instances scientifiques concernées.

Art. 4. - Toute modification des conditions d'emploi des additifs alimentaires figurant à l'inventaire prévu au *h* de l'article 2 nécessite une déclaration préalable. Elle est adressée par toute personne physique ou morale à la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Elle est accompagnée d'un dossier permettant d'évaluer la réalité du besoin technologique auquel ces additifs répondent.

Le ministre chargé de la consommation dispose d'un délai de quatre mois à compter de l'enregistrement de la déclaration pour, après avis de la commission de technologie alimentaire, restreindre ou rejeter les conditions d'emploi déclarées, par décision motivée notifiée au demandeur. En l'absence de réponse dans ce délai, les nouvelles conditions d'emploi sont admises. Les modifications des conditions d'emploi font l'objet, par le ministre chargé de la consommation, d'une information publiée au *Journal officiel*.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France est immédiatement tenu informé des déclarations faites dans les conditions prévues à l'alinéa 1 de façon à pouvoir, le cas échéant, émettre un avis dans le délai susmentionné. Il est également tenu informé des avis émis par la commission de technologie alimentaire.

Art. 5. - Dans le cas des additifs alimentaires déjà autorisés en alimentation humaine et ne figurant pas à l'inventaire, les demandes tendant à modifier l'arrêté prévu à l'article 2 sont soumises aux avis de la commission de technologie alimentaire et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

L'Académie nationale de médecine est informée des avis formulés par ces instances.

Art. 6. - Dans le cas des additifs alimentaires qui ne figurent pas dans l'arrêté prévu à l'article 2, les demandes tendant à modifier cet arrêté sont soumises à l'avis de la commission de technologie alimentaire, du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et de l'Académie nationale de médecine.

Art. 7. - Les avis rendus par les instances scientifiques concernées sont motivés. Ils doivent préserver l'identité du demandeur. Ils sont notifiés au demandeur par le ministère chargé de la consommation dans un délai maximal d'un mois après leur adoption et publiés au *Bulletin officiel de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes* ainsi qu'au *Bulletin officiel des affaires sociales*.

Art. 8. - L'arrêté prévu à l'article 2 est mis à jour pour répondre aux obligations communautaires de la France et en tenant compte des modifications intervenues en application des articles 4, 5 et 6, ainsi que des propositions formulées par les instances scientifiques concernées à la suite d'informations

nouvelles relatives à la toxicité éventuelle des additifs alimentaires, à leur niveau d'utilisation dans les denrées alimentaires et à l'évolution des habitudes alimentaires.

Art. 9. - 1. Les additifs alimentaires non destinés à la vente au consommateur final ne peuvent être commercialisés que si leurs emballages ou récipients portent les indications suivantes, en caractères apparents, clairement lisibles et indélébiles :

a) - Lorsque les additifs alimentaires sont vendus individuellement ou en mélange entre eux, le nom de chaque additif prévu par l'arrêté mentionné à l'article 2 et, le cas échéant, le numéro C.E.E., dans l'ordre décroissant de l'importance pondérale par rapport au total ;

- Lorsque sont incorporés aux additifs d'autres substances, matières ou ingrédients alimentaires destinés à faciliter l'entreposage, la vente, la normalisation, la dilution ou la dissolution d'un ou plusieurs additifs alimentaires, le nom des additifs conformément au premier tiret ainsi que l'indication de chaque composant, dans l'ordre décroissant de l'importance pondérale par rapport au total.

b) Soit la mention « Pour utilisation dans les denrées alimentaires », soit la mention « Pour denrées alimentaires, utilisation limitée », soit une indication plus spécifique de l'utilisation alimentaire à laquelle l'additif est destiné ;

c) Le cas échéant, les conditions particulières de conservation et d'utilisation ;

d) Un mode d'emploi, au cas où son omission ne permettrait pas de faire un usage approprié de l'additif ;

e) Une mention permettant d'identifier le lot ;

f) Le nom ou la raison sociale et l'adresse du fabricant ou du conditionneur, ou d'un vendeur établi dans la Communauté ;

g) L'indication du pourcentage de tout composant dont l'incorporation dans un aliment est soumise à une limitation quantitative ou une information appropriée relative à la composition permettant à l'acheteur de se conformer aux dispositions prévues dans l'arrêté mentionné à l'article 2. Au cas où la même limitation quantitative s'appliquerait à un groupe de composants utilisés séparément ou en combinaison, le pourcentage combiné peut être indiqué par une seule valeur ;

h) La quantité nette ;

i) Toute autre mention prescrite par l'arrêté prévu à l'article 2.

2. Par dérogation au paragraphe 1er, les mentions reprises sous *a*, deuxième tiret, *d* à *g* peuvent ne figurer que sur les documents commerciaux relatifs au lot, à fournir avec ou avant la livraison, à condition que la mention « Destiné à la fabrication de denrées alimentaires et non à la vente au détail » figure à un endroit bien visible de l'emballage ou du récipient du produit en question.

3. Ces dispositions n'affectent pas celles relatives à l'emballage et à l'étiquetage des substances et préparations dangereuses.

Art. 10. - 1. Les additifs alimentaires destinés à la vente au consommateur final ne peuvent être commercialisés que si leurs emballages ou leurs récipients portent les indications suivantes, en caractères apparents, clairement lisibles et indélébiles :

a) La dénomination de vente du produit. Cette dénomination est constituée du nom de l'additif prévu dans l'arrêté mentionné à l'article 2 et, le cas échéant, de son numéro C.E.E. ;

b) Les informations requises par l'article 9, paragraphe 1, points *a* à *f* et *h* ;

c) L'indication, sous la responsabilité du vendeur, d'une date jusqu'à laquelle l'additif conserve ses propriétés spécifiques dans des conditions appropriées ;

d) Toute autre indication prescrite par l'arrêté mentionné à l'article 2.

2. Ces conditions n'affectent pas les dispositions relatives à l'emballage et à l'étiquetage des substances et préparations dangereuses.

Art. 11. - Il est interdit de détenir en vue de la vente, de mettre en vente, de vendre ou de distribuer à titre gratuit des denrées destinées à l'alimentation de l'homme dans lesquelles ont été utilisés des additifs alimentaires ne répondant pas aux dispositions de l'article 2.

Il est interdit de détenir ou d'exposer en vue de la vente, de mettre en vente, de vendre ou de distribuer à titre gratuit y compris au consommateur final, pour usage alimentaire, des additifs qui ne répondent pas aux dispositions des articles 2, 9 et 10 du présent décret.

Art. 12. - Un arrêté conjoint des ministres chargés de la consommation, de l'agriculture, de la santé et de l'industrie fixe les modalités d'exécution du présent décret, et notamment :

- la composition du dossier mentionné aux articles 3 et 4 ;
- les conditions dans lesquelles les administrations concernées instruisent les demandes et déclarations mentionnées aux articles 4, 5 et 6 ;
- les conditions dans lesquelles les instances scientifiques concernées procèdent à l'examen du dossier, et notamment à l'audition des demandeurs.

Art. 13. - Les dispositions du présent décret entreront en vigueur à compter de la date de publication de l'arrêté prévu à l'article 2 ci-dessus.

Les responsables de la première mise sur le marché d'un additif alimentaire doivent, dans un délai de six mois à compter de la date de publication de l'arrêté prévu à l'article 2 ci-dessus, se conformer aux prescriptions des articles 9 et 10 ci-dessus.

Art. 14. - A compter de la date de publication de l'arrêté prévu à l'article 2 ci-dessus, les textes réglementaires énumérés ci-après cessent d'être applicables en tant qu'ils concernent des additifs alimentaires inscrits sur la liste établie par cet arrêté :

1° Décret du 15 avril 1912 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et des falsifications des denrées alimentaires en ce qui concerne les denrées alimentaires et spécialement les viandes, produits de la charcuterie, fruits, légumes, poissons et conserves.

2° Décret du 28 juillet 1908 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et des falsifications des denrées alimentaires et des produits agricoles, en ce qui concerne les bières.

3° Décret du 28 juillet 1908 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et des falsifications des denrées alimentaires et des produits agricoles, en ce qui concerne les liqueurs et sirops.

4° Décret du 19 décembre 1910 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et des falsifications des denrées alimentaires et des produits agricoles, en ce qui concerne les produits de la sucrerie, de la confiserie et de la chocolaterie.

5° Décret du 2 mai 1911 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes, en ce qui concerne les hydromels.

6° Décret du 25 mars 1924 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et des falsifications des denrées alimentaires et des produits agricoles, en ce qui concerne le lait et les produits de la laiterie.

7° Décret du 31 janvier 1930 modifié portant application de la loi du 1er août 1905, en ce qui concerne le commerce des vins de liqueurs, des vermouths et des apéritifs à base de vin.

8° Décret du 7 octobre 1932 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et des falsifications des denrées alimentaires en ce qui concerne le café, la chicorée et le thé.

9° Décret du 10 septembre 1937 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et des falsifications des denrées alimentaires, en ce qui concerne les moutardes.

10° Décret du 1er octobre 1938 modifié portant application de la loi du 1er août 1905, en ce qui concerne le commerce des jus de fruits et de légumes.

11° Décret n° 49-438 du 29 mars 1949 modifié portant application de la loi du 1er août 1905, en ce qui concerne le commerce des glaces et des crèmes glacées.

12° Décret n° 53-978 du 30 septembre 1953 modifié relatif à l'orientation de la production cidricole et à la commercialisation des cidres et des poirés.

13° Décret n° 54-1163 du 19 novembre 1954 portant application de la loi du 1er août 1905 en ce qui concerne les bouillons et potages.

14° Décret n° 76-692 du 13 juillet 1976 modifié pris pour l'application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et des falsifications des denrées alimentaires, en ce qui concerne les produits de cacao et de chocolat destinés à l'alimentation humaine.

15° Décret n° 77-876 du 12 juillet 1977 pris pour l'application de la loi du 1er août 1905 sur les fraudes en ce qui concerne certains sucres destinés à l'alimentation humaine.

16° Décret n° 78-278 du 9 mars 1978 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services en ce qui concerne les laits de conserve partiellement ou totalement déshydratés destinés à l'alimentation humaine.

17° Décret n° 78-1109 du 23 novembre 1978 modifié pris pour l'application de la loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications de produits ou de services en ce qui concerne les jus de fruits et certains produits similaires.

18° Décret n° 80-313 du 23 avril 1980 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services en ce qui concerne les crèmes de lait destinées à la consommation.

19° Décret n° 81-104 du 2 février 1981 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 modifiée sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services, en ce qui concerne les extraits de café et les extraits de chicorée.

20° Décret n° 81-112 du 15 décembre 1981 modifié portant application de la loi du 1er août 1905 modifiée sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services en ce qui concerne les gommes à mâcher ou chewing-gums.

21° Décret n° 85-872 du 14 août 1985 portant application de la loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services en ce qui concerne les confitures, gelées et marmelades de fruits et autres produits similaires.

22° Décret n° 86-208 du 11 février 1986 portant application de la loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services, en ce qui concerne les apéritifs à base de cidre et les apéritifs à base de poiré.

23° Décret n° 87-599 du 29 juillet 1987 portant application de la loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services en ce qui concerne les boissons aromatisées à base de raisin ou de pomme.

24° Décret n° 88-1203 du 30 décembre 1988 relatif aux laits fermentés et au yaourt ou yoghourt.

25° Décret n° 88-1204 du 30 décembre 1988 réglementant la fabrication et la vente des beurres et de certaines spécialités laitières.

26° Décret n° 88-1205 du 30 décembre 1988 réglementant la fabrication et la vente de la margarine et des autres mélanges de matières grasses qui ne sont pas exclusivement d'origine laitière.

27° Décret n° 88-1206 du 30 décembre 1988 portant application de la loi du 1er août 1905 sur les fraudes et falsifications en matières de produits ou de services et de la loi du 2 juillet 1935 tendant à l'organisation et à l'assainissement du marché du lait en ce qui concerne les fromages.

28° Décret n° 88-1207 du 30 décembre 1988 portant application de la loi du 1er août 1905 modifiée sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de services en ce qui concerne les vinaigres.

Art. 15. - Le ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, le garde des sceaux, ministre de la justice, le ministre de l'industrie et de l'aménagement du territoire, le ministre de l'agriculture et de la forêt, le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale et le secrétaire d'Etat auprès du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, chargé de la consommation, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 18 septembre 1989.

MICHEL ROCARD

Par le Premier ministre :

Le ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget,
PIERRE BÉRÉGOVOY

Le garde des sceaux, ministre de la justice,
PIERRE ARPAILLANGE

Le ministre de l'industrie et de l'aménagement du territoire,
ROGER FAUROUX

Le ministre de l'agriculture et de la forêt,
HENRI NALLET

Le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,
CLAUDE ÉVIN

Le secrétaire d'Etat auprès du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, chargé de la consommation,
VÉRONIQUE NEIERTZ

Journal officiel du 18 et 19 Septembre 1989 (29).

BIBLIOGRAPHIE

1.. ARDEN Marie Françoise et Christopher.
Guide des additifs alimentaires.
Edition De Vecchi, Paris 1988, 35-43.

2.. BIGWOOD E.J.
Consommation probable de SO_2 en Belgique.
Archives Belges, 1968, 7, 473-506.

3.. BOUSHEY H.A.
Bronchial hyperactivity to sulfur dioxide : physiologic and political implications.
J. Allergy Immunol. Clin., 1982, 69, 335-338.

4.. BUSH R.K, TAYLOR S.L, BUSSE W.W.
A critical evaluation of clinical trials in reaction to sulfites.
J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 78, 191-202.

5.. CENTRE de RECHERCHE sur le DROIT de l'ALIMENTATION.
Les orientations actuelles de la CEE en matière de réglementation des additifs alimentaires.
Université de Bruxelles, 1977.

6.. CHAMBOLLE M.
De la production à la consommation. Evaluation toxicologique des additifs alimentaires et des contaminants : définitions du Comité mixte FAO/OMS (JECFA).
Méd. et Nut., 1987, 6, 403-405.

7.. CHRETIEN J- MARSAC J.
Abrégé de pneumologie.
3e édition, Masson, Paris, 1990.

8.. CONSEIL SUPERIEUR d'HYGIENE PUBLIQUE de FRANCE.
Sur l'évolution de la réglementation des additifs alimentaires (10 Novembre 1987).
Méd. et Nut., 1988, 4, 258.

9.. DALTON-BUNNOW M.F.
Review of sulfites sensitivity.
Am. J. Hosp. Pharm., 1985, 42, 2220-2226.

10. DELOHERY J- SIMMUI R- CASTLE W.D- ALLEN D.H.
The relationship of inhaled sulfur dioxide reactivity in patients with asthma.
Am. Rev. Respir. Dis., 1984, 130, 1027-1032.

11. DERACHE R.
La dose journalière acceptable des additifs.
Méd. et Nut., 1984, 20, 37-38.

12. DICTIONNAIRE VIDAL.
68e édition, Paris 1992.

13. DIRECTION GENERALE de la CONCURRENCE, de la CONSOMMATION et de la REPRESSION des FRAUDES.
Evaluation de la consommation de certains additifs.
Paris 1991.

14. DORVAULT F.
L'officine.
21e édition, Vigot, Paris, 1982, 1589-1590.

15. DROUET M- SABBAH A- BONNEAU JC- LE SELLIN J.
Asthme aux métabisulfites. A propos de quelques observations.
All. et Immunol., 1985, 17, 104-107.

16. DROUET M- SABBAH A- BONNEAU JC- LE SELLIN J.
Réactions aux métabisulfites dans l'asthme induit par l'aspirine.
All. et Immunol., 1986, 19, 25-28.

17. DROUET M- SABBAH A- LE SELLIN J- FOURRIER E.
Syndrôme de Fernand Widal et intolérance aux sulfites. Problèmes thérapeutiques en général et ORL en particulier.
Allerg. Immunol., 1990, 22, 90-96.

18. DUTAU G.
Intolérance aux colorants et additifs.
La gazette médicale, 1992, 18, 27-32.

19. ERNOULT M.C.
Intolérance aux métabisulfites dans l'asthme induit par l'aspirine.
Thèse de médecine, Angers, 1987.

20. FISHER A.A.
Reactions to sulfites in foods : delayed eczematous and immediate urticarial, anaphylactoid, and asthmatic reaction. Part III.
Cutis, 1989, 44, 187-190.

21. FONDU M.
Additifs ajoutés aux aliments. Enquêtes alimentaires et calculs d'ingestion.
Méd. et Nut., 1984, 20, 163-175.

22. FOOD and DRUG ADMINISTRATION.
SO_2-Sulfites aux Etats-Unis en 1987.
Méd. et Nut., 1987, 5, 356.

23. FREEDMAN B.J.
Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks.
Clinical Allergy, 1977, 7, 407-415.

24. GIFFON E- VERVLOET D- CHARRIERE D- CHARPIN J.
Détection des sulfites dans les aliments.
Presse Méd., 1987, 16, 1703.

25. GIFFON E- VERVLOET D- CHARPIN J.
Suspiçion sur les sulfites.
Rev. Mal. Resp., 1989, 6, 303-310.

26. HANNUKSELA M- HAAHTELA T.
Hypersensitivity reactions to food additives.
Allergy, 1987, 42, 561-575.

27. HANSEN S.C.
Méthode du budget pour l'évaluation des consommations d'additifs alimentaires.
Méd. et Nut., 1991, 1, 15-18.

28. JACOBSEN D.W- SIMON R.A- SINGH M.
Sulfite oxidase deficiency and cobalamin protection in sulfite-sensitive asthmatics.
J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 73, 135.

29. JOURNAL OFFICIEL.
Décret n° 89-674 du 18 Septembre 1989 relatif aux additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine.
JO n° 218 du 18 et 19 Septembre 1989, 11811-11813.

30. JOURNAL OFFICIEL.
Annexes à l'arrêté du 14 Octobre 1991 relatif aux additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine.
JO annexe du n°287 du 10 Décembre 1991, 43-46 et 75.

31. KEMP A.
Food additives and the atopic child.
Aust. Paediatr. J., 1987, 23, 9-11.

32. LATHIERE M.
Asthme aux sulfites alimentaires et pharmaceutiques : intêret du test de provocation.
Thèse de médecine, Limoges, 1986.

33. LAWTHER P.J.
Effects of inhalation of sulphur dioxide on respiration and pulse-rate in normal subjects.
Lancet, 1955,745.

34. MARIA Y- VAILLANT P- DELORME N- MONERET D.A.
Les accidents graves liés aux métabisulfites.
Rev. Med. Interne, 1989, 10, 36-40.

35. MONERET-VAUTRIN D.A.
Les métabisulfites : ces agents conservateurs médicamenteux et alimentaires présentent-ils un risque chez l'asthmatique ?
Le concours médical, 1986, 108, 1065-1066.

36. MULTON J-L.
Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires.
Collection sciences et techniques agroalimentaires.
Tec & Doc Lavoisier 2e édition, Paris 1992, 60-83.

37. MULTON J-L.
Techniques d'analyse et de contrôle dans les industries agroalimentaires.
Volume 4 : analyse des constituants alimentaires.
Collection sciences et techniques agroalimentaires.
Tec & Doc Lavoisier 2e édition, Paris 1992, 339-340.

38. PERRIN-ANSART M.C- HANH T.
Sur les sulfites employés comme conservateurs.
Cah. Nutr. Diét., 1989, 4, 291-297.

39. PHARMACOPEE FRANCAISE.
Codex médicamentarius Gallicus.
Editio VIII, 1965, 1403.

40. PRENNER B.M- STEVENS J.J.
Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite.
Ann. Allergy, 1976, 37, 180-182.

41. REVUE PRESCRIRE.
Vibraveineuse* réservé à l'hôpital.
1989, 9, 153.

42. REVUE PRESCRIRE.
Réactions allergiques (rares) après injection de corticoïdes.
1991, 11, 73-74.

43. REVUE PRESCRIRE.
Vibraveineuse* sans sulfite.
1992, 12, 299.

44. SABBAH A- DROUET M- LE SELLIN J- BONNEAU JC.
Asthme par ingestion de métabisulfites. Rôle aggravant du Candida albicans.
Médecine et hygiène, 1987, 45, 1526-1530.

45. SCHWARTZ H.J.
Sensitivity to ingested metabisulfite : variations in clinical presentation.
J. Allergy Clin. Immunol., 1983, 71, 487-489;

46. SCHWARTZ H.J.
Observation on the use of oral sodium cromoglycate in a sulfite-sensitive asthmatic patient.
Ann. Allergy, 1986, 57, 36-37.

47. SIMON R.A- GOLDFARB B- JACOBSEN D.
Blocking studies in sulfite sensitive asthmatics.
J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 73 ,109.

48. SIMON R.A.- WASSERMAN M.D.
IgE mediated sulfite sensitive asthma.
J. Allergy Clin. Immunol., 1986, 77, 157.

49. SOKOL W.N, HYDICK I.B.
Nasal congestion, urticaria, and angioedema caused by an IgE-mediated reaction to sodium metabisulfite.
Ann. Allergy, 1990, 65, 233-238.

50. STEVENSON D.D- SIMON R.A.
Sensitivity to ingested metabisulfites in asthma subjects.
J. Allergy Clin. Immunol., 1981, 68, 26-32.

51. STEVENSEN D.D- SIMON R.A.
Sulfites and asthma.
J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, 469-472.

52. SYNPA.
Syndicat National des Producteurs d'Additifs Alimentaires.
Les additifs autorisés dans les produits alimentaires.
Paris 1986.

53. TAYLOR S.L- BUSH R.K- SELNER J.C- NORDLEE J.-WIENER M.B- HOLDEN K- KOEPKE J.W- BUSSE W.W.
Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma.
J. Allergy Clin. Immunol., 1988, 81, 1159-1167.

54. THOMAS E. Furia.
Handbook of food additive.
Edition The Chemical Rubber Co., Ohio Cleveland, 1968, 164.

Annexe bibliographique :

55. REVUE QUE CHOISIR.
Tous les E dans le même panier. Trop de sulfites dans votre assiette.
Juin 1991, 273, 35-44.

56. REVUE QUE CHOISIR SANTE.
Vin rouge : les revers de la bouteille.
Octobre 1992, 23, 16-18.

TABLE DES MATIERES DES TABLEAUX

Tableau n°1 :
sulfites alimentaires et doses
maximales autorisées.....p.21

Tableau n°2 :
spécialités renfermant des sulfites.....p.30

Tableau n°3 :
composition de l'échantillon étudié.....p.87

Tableau n°4 :
compilation des résultats de l'enquête.....p.100

TABLE DES MATIERES

PLAN.....p.6

INTRODUCTION.....p.10

PREMIERE PARTIE : les sulfites.....p.12
1/ Présentation.....p.13
2/ Chimie.....p.14
2.1 dioxyde de soufre.....p.14
2.2 sels de sodium.....p.14
2.3 sels de potassium.....p.15
2.4 sels de calcium.....p.15
2.5 critères de pureté.....p.16
- critères généraux.....p.16
- critères spécifiques.....p.16
3/ Propriétés.....p.17
3.1 propriétés antibactériennes.....p.17
3.2 action au niveau du brunissement.....p.18
4/ Sources.....p.19
4.1 alimentaire.....p.19
- nomenclature.....p.19
- conditions d'emploi.....p.19
- étiquetage.....p.24
- dosage des sulfites.....p.24
- teneurs réelles en sulfites.....p.26
4.2 médicamenteuse.....p.29
4.3 atmosphérique.....p.33
5/ Législation.....p.34
5.1 la législation française.....p.34
- décret du 15 Avril 1912.....p.35
- décret du 12 Février 1973.....p.36
- décret du 18 Septembre 1989.....p.37
5.2 la législation européenne.....p.39
- directive du 5 Novembre 1963.....p.39
- directive du 21 Décembre 1988.....p.40
5.3 les travaux internationaux.....p.40
6/ Réactions d'intolérance.....p.42

DEUXIEME PARTIE :
une population asthmatique sensible aux sulfites.....p.43
1/ L'asthme : rappels.....p.44
1.1 définition.....p.44
1.2 modes d'expressions.....p.44
1.3 physiopathologie.....p.45

2/ Epidémiologie.....p.46
2.1 fréquence.....p.46
2.2 caractéristiques de la population.....p.47
- données générales.....p.47
- sensibilité à l'acide acétyl salycilique.p.48
- candidoses à Candida albicans.....p.48
2.3 les cas dans la littérature.....p.49
3/ Diagnostic : étude type.....p.51
3.1 l'interrogatoire.....p.52
3.2 les tests de provocation orale.....p.52
- protocole.....p.52
- interprétation des résultats.....p.54
- protocole au CHU de Limoges.....p.54
3.3 les tests cutanés.....p.57
3.4 valeur diagnostique des tests.....p.57
- l'interrogatoire.....p.57
- le test de provocation orale.....p.58
- le test cutané.....p.58
4/ Mécanismes d'action.....p.58
4.1 réflexe vagal.....p.59
- inhalation des sulfites.....p.59
- le système parasympathique.....p.60
4.2 déficit en sulfite oxydase.....p.60
4.3 mécanisme réaginique.....p.61
5/ Conduite à tenir.....p.62
5.1 exclusion diététique.....p.62
- les aliments.....p.62
- les médicaments.....p.64
5.2 traitement médicamenteux.....p.66

TROISIEME PARTIE :
la dose journaliere admissible (DJA).....p.68
1/ Historique.....p.69
2/ Définitions.....p.70
2.1 DJA.....p.70
2.2 DJA temporaire.....p.71
2.3 DJA sans limite.....p.71
2.4 DJA non spécifiée.....p.72
2.5 DJA sans réserve, DJA sous réserves.....p.73
2.6 DJA de groupe.....p.73
2.7 cas particuliers.....p.73
- DJA non fixée.....p.73
- à ne pas utiliser.....p.73
- décision différée.....p.74
- doses tolérables.....p.74

3/ Mode de détermination.....p.74
3.1 études sur l'animal.....p.74
- matériel.....p.74
- méthode.....p.75
- résultats.....p.76
3.2 extrapolation à l'homme.....p.76
- méthode.....p.76
- commentaires.....p.78
3.3 DJA des sulfites.....p.79
4/ Respect de la DJA :
évaluation de la consommation journalière....p.79
4.1 données internationales.....p.80
- estimation.....p.80
- le point de vue du JECFA.....p.81
- le concept de la méthode du budget.....p.81
4.2 en France.....p.82
- estimation.....p.82
- la situation actuelle.....p.83
- l'avenir.....p.84
4.3 étude personnelle.....p.84
- protocole.....p.85
- population étudiée.....p.85
- résultats.....p.88
- conclusion.....p.99

CONCLUSION.....p.106

ANNEXES.....p.109
Annexe n°1 :
critères de pureté spécifique des sulfites....p.110
Annexe n°2 :
les sulfites et le vin.....p.111
Annexe n°3 :
les sulfites dans l'alimentation.....p.112
Annexe N°4 :
le décret du 18 Septembre 1989.....p.116

BIBIOGRAPHIE.....p.119

TABLE DES MATIERES DES TABLEAUX.....p.125

TABLE DES MATIERES.....p.127

BON A IMPRIMER N° 54

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Les Romains utilisaient l'anhydride sulfureux pour conserver le vin, aujourd'hui les sulfites sont toujours employés comme conservateurs alimentaires et pharmaceutiques.

Il a été observé que des réactions à type de bronchospasme peuvent être développées par des sujets asthmatiques sensibles.
Le diagnostic d'intolérance aux sulfites repose sur un interrogatoire bien conduit et des tests de provocation orale.
Les mécanismes d'action sont encore imparfaitement connus.
Le régime d'éviction constitue un des moyens de prévention.

La dose journalière admissible (DJA) chiffre la quantité maximale de sulfites qu'un individu peut ingérer dans une journée, cette valeur est dépendante du poids corporel.
Une enquête alimentaire, effectuée sur une quinzaine de personnes et conduisant à des calculs d'ingestion, montre que la DJA n'est qu'occasionnellement dépassée : tout est fonction des habitudes alimentaires.

MOTS CLES

-- Sulfite
-- Asthme
-- Dose admissible
-- Calculs d'ingestion.