



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2014

THESE n°140

**THESE**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 2014

par

M<sup>elle</sup> LEVERRIER Zoé

Née le 25 Novembre 1990

à Nice

\*\*\*\*\*

**La Stévia : Une plante révolutionnaire dans le paysage des édulcorants actuels ?**

\*\*\*\*\*

JURY

Mme GOUDABLE Joëlle, Professeur des universités et praticien hospitalier

Mr MICHALET Serge, Maître de conférences

Mme RUAULT Cécile, Docteur en Pharmacie

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

## Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

### SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Pascal FOURNIER
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**  
**Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA**  
**Directeurs Adjoints : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS**  
**Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD**

**Directrice Administrative : Madame P. GABRIELE**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE  
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

- Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
- Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
- Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
- Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
- Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

- Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
- Madame Françoise FALSON (Pr)
- Monsieur Hatem FESSI (Pr)
- Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
- Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
- Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
- Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU - HDR)
- Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
- Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
- Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

- **BIOPHYSIQUE**

- Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
- Madame Laurence HEINRICH (MCU)
- Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
- Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
- Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU - HDR)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

- Monsieur François LOCHER (PU – PH)
- Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

- Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
- Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
- Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

- Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

- Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAX**  
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)  
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)  
Monsieur François COMET (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Roland BARRET (Pr)  
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)  
Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH - HDR)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)  
Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)
- **PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)  
Monsieur Michel TOD (PU – PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)  
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
  
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)  
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)  
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)  
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)  
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)  
Madame Florence MORFIN (PU – PH)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)  
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)  
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)  
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Monsieur Benoit DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)
  
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)  
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)
  
- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**  
Madame Emilie BLOND  
Madame Christelle MOUCHOUX  
Madame Florence RANCHON
  
- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85<sup>ème</sup> section  
Monsieur Boyan GRIGOROV 87<sup>ème</sup> section  
Madame Mylène HONORAT 85<sup>ème</sup> section  
Monsieur Abdalah LAOUINI 85<sup>ème</sup> section  
Madame Marine CROZE 86<sup>ème</sup> section

**Pr : Professeur**

**PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier**

**MCU : Maître de Conférences des Universités**

**MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier**

**HDR : Habilitation à Diriger des Recherches**

**AHU : Assistant Hospitalier Universitaire**

**PAST : Personnel Associé Temps Partiel**

## Remerciements

### Aux membres du Jury

#### **A Mme GOUDABLE Joëlle,**

*Professeur des universités et praticien hospitalier*

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse,  
Pour m'avoir corrigé et guidé tout au long de ce travail,  
Veuillez trouver ici ma plus vive reconnaissance.

#### **A Mr MICHALET Serge,**

*Maître de conférences*

Pour la relecture et vos avis sur cette thèse,  
Veuillez trouvez ici ma sincère gratitude.

#### **A Mme RUAULT Cécile,**

*Docteur en Pharmacie*

Pour la lecture de cette étude et pour avoir accepté d'être membre de ce jury,  
Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

#### **A mes parents,**

Pour m'avoir enseigné les valeurs simples de la vie,  
Pour votre douceur et votre générosité à toute épreuve,  
Pour m'avoir permis d'avancer, de me motiver et de pouvoir réaliser mes rêves,  
Et surtout pour votre amour inconditionnel tout au long de ces années.

#### **A ma sœur,**

Sans qui je ne serais pas la même et qui m'a tant apporté dans la vie que ce soit par ton caractère, ta générosité et ta douceur,  
Pour être arrivée à me supporter pendant de longues années,  
Et pour m'accompagner dans tous les moments, bons comme difficiles, merci.

#### **A Olivier,**

Pour m'avoir soutenue et encouragé dans ce travail que ce soit par ses longues heures de lectures, tes avis et la mise en page de ce travail,  
Pour ta présence de tous les jours,  
Pour m'apporter la force d'avancer et m'aimer telle que je suis,  
Pour avoir donné un sens à ma vie, je ne pourrais jamais te remercier assez.

#### **A ma famille,**

Pour votre présence et pour m'avoir toujours soutenue quelque soit les circonstances.  
A ma grand-mère, qui je l'espère, est fière de moi d'où elle est.

### **A ma marraine et mon parrain,**

Pour m'avoir couverte de cadeaux et toujours encouragé dans la vie,  
Pour toutes les prises de ju-jitsu et ces moments que je n'oublierai jamais, merci.

### **A mes amis,**

Pour m'avoir supporté pendant toutes ces années et pour j'espère encore pas mal d'autres,  
Pour tous ces instants de foux rires, de potins et d'éclates que ce soit en cours, en EDs ou ailleurs,

Et surtout pour m'avoir aidé dans les bons comme les mauvais moments, merci infiniment.

- ☞ Marie, pour ta joie de vivre et pour tout faire pour que je ne me sente pas la seule folle sur Terre,
- ☞ Victoria, pour ta générosité, ton écoute et pour essayer de me comprendre même quand il n'y a plus d'espoir,
- ☞ Anne-Laure, pour m'avoir motivé à travailler pendant toutes ces années, pour ta présence et ton partage ainsi que pour avoir été la seule du groupe à avoir eu le courage de relire entièrement cette thèse,
- ☞ Goldy, pour ton écoute lors de ces discussions interminables en attendant le bus ou en courant et pour apporter ta bonne humeur à chaque instant,
- ☞ Caroline, pour ces escapades à vélos, ton esprit aventureux et fou et pour tes rencontres,
- ☞ Aurélie, pour ton énorme cœur et ta gentillesse à toute épreuve,
- ☞ Mathilde, pour ta douceur et ta générosité mais aussi et surtout pour les gâteaux,
- ☞ Nathalie, pour ton esprit et tes valeurs et pour m'avoir aidé et compris sur tous les points de vue à traverser la 5<sup>ème</sup> année,
- ☞ Delphine, pour toujours être adorable et simple avec les autres et pour m'avoir aidé à répondre à toutes les questions d'ordre administrative pour cette thèse,

Et bien sur à tous les autres qui se reconnaîtront.

## Table des matières

Remerciements.....	2
Liste des figures .....	4
Liste des tableaux .....	5
Liste des abréviations .....	6
Introduction .....	1
Partie A - Les édulcorants : Généralités .....	3
I. Définition .....	4
II. Mode d'action.....	5
III. Avantages et inconvénients des édulcorants.....	8
IV. Réglementation .....	12
1. Étiquetage des édulcorants .....	13
2. Comment calculer la dose adéquate ?.....	14
V. Les édulcorants nutritifs .....	14
1. Sorbitol .....	16
2. Le mannitol .....	16
3. Le maltitol .....	16
4. L'isomalt.....	17
5. Lactitol .....	17
6. Xylitol .....	17
7. L'érythritol .....	17
VI. Les différents édulcorants intenses .....	19
1. Édulcorants intenses naturels :.....	19
2. Edulcorants de synthèse :.....	24
VII. Évaluation du risque des édulcorants .....	40
1. Identification du danger .....	40
2. Caractérisation du danger .....	40
3. Évaluation de l'exposition .....	42
4. Caractérisation du risque.....	42
VIII. Limites d'utilisation des édulcorants .....	43
1. Effets indésirables.....	43
2. Contraintes liés à la substitution.....	45
3. Controverses et questions en suspens .....	47

Partie B - la Stévia : une plante aux multiples propriétés .....	51
I. La plante : <i>Stevia rebaudiana bertonii</i> .....	52
1. Classification .....	52
2. Origine historique et géographique .....	53
3. Description de la plante .....	54
4. Formes d'utilisations .....	55
5. Culture .....	56
6. Production et rendement .....	56
7. Conditions de conservation et d'utilisation .....	57
II. Composition chimique .....	58
1. Molécules .....	58
2. Procédés d'extractions .....	61
3. Contrôle qualité .....	62
III. Mécanisme d'action .....	62
1. Pharmacocinétique .....	62
2. Le goût .....	69
IV. Réglementation et consommation .....	70
1. Internationale .....	70
2. Française .....	71
3. Noms courants et commerciaux .....	72
Partie C - Etudes épidémiologiques et effets nutritionnels sur la Stévia et ses glycosides de stéviols ..	73
I. Effets hypoglycémiques .....	74
1. Effets de la Stévia : glycosides de stéviol .....	74
2. Études comparatives .....	84
II. Effets antihypertenseurs .....	90
III. Effets anti-inflammatoire et immunomodulateur .....	96
IV. Effets antioxydants .....	100
V. Protecteur rénal en cas d'insuffisance rénale ou de diabète .....	101
VI. Effet hépato-protecteur .....	103
VII. Effet acariogène .....	103
1. Etude comparative : Stévia, sucrose, sucralose, saccharine, aspartame et fructose .....	104
VIII. Effet antibiotique et anti-diarrhéique .....	107
IX. Effets en tant que supplément digestif et tonic universel .....	109
X. Effets allergènes .....	109

XI.	Effets sur la reproduction .....	109
XII.	Effets cancérigène et mutagène .....	112
1.	Cancérigène .....	112
2.	Mutagène .....	113
3.	Etude de la toxicité .....	117
XIII.	Autres études comparatives .....	120
1.	Diabète .....	120
2.	Prise de poids.....	121
3.	Cancérigène et tératogène .....	122
Partie D - Point de vue du pharmacien, du patient et mise en pratique : attentes, perspectives d'avenir et critiques.....		123
I.	Avantages et inconvénients des édulcorants et de la Stévia en particulier .....	124
II.	Mise en pratique et moyens mis en œuvre pour évaluer l'action de la Stévia et suivre le mode de consommation .....	126
1.	En pratique .....	126
2.	Lutter contre l'obésité : création d'une taxe sucrée ? .....	128
3.	Recommandations des instances de santé sur la prise alimentaire d'édulcorants.....	129
4.	Attentes du milieu professionnel et perspectives d'avenir.....	130
III.	Point de vue personnel .....	131
Conclusion .....		135
Bibliographie.....		137

## Liste des figures

Figure 1 : Récapitulatif des différents édulcorants [8].....	5
Figure 2 : Figure chimique de l'aspartame [261] .....	29
Figure 3 : Classification APGIII de <i>Stevia rebaudiana</i> [15].....	52
Figure 4 : Taux de stévioloside et de rebaudioside A dans les organes de la Stévia [156].....	55
Figure 5 : Structure du stévioloside et des composés apparentés [62] .....	59
Figure 6 : Transglycosylation du stéviol pour former le steviolmonoside, le steviolbioside, le stévioloside et le rebaudioside A [15].....	60
Figure 7 : Métabolisation du stévioloside et du rebaudioside A [158].....	66
Figure 8 : Tolérance au glucose : Variation de glycémie après une semaine de traitement [1].....	78
Figure 9 : Tolérance à l'insuline : Variation de la glycémie après une semaine de traitement [1].....	78
Figure 10 : Prise énergétique durant la journée en fonction de la prise soit d'aspartame, de Stévia ou de sucrose [147] .....	86
Figure 11 : Glycémie en fonction du temps selon la prise de différents édulcorants [147].....	87
Figure 12 : Insulinémie après pré-charge et après le repas selon la prise de différents édulcorants [147] .....	88
Figure 13 : Les possibles actions hypoglycémiques du stévioloside et des glycosides de stéviols [46] ....	90
Figure 14 : Actions anti-hypertensives du stévioloside [46] .....	95
Figure 15 : L'austroinuline et le 6-O-acetyl-austroinuline des diterpènes contenus dans la Stévia [155] .....	97
Figure 16 : Taux de TNF- $\alpha$ (A), d'IL-6 (B), d'IL-1 $\beta$ (C) et de MCP-1 (D) en fonction des concentrations ajoutées d'AI et de 6-OAAI dans les macrophages stimulés par le LPS [155] .....	98
Figure 17 : Perte d'émail suite à la déminéralisation suivant le composé utilisé [154] .....	105
Figure 18 : Variation du pH en fonction du temps et des édulcorants utilisés [154] .....	105
Figure 19 : Production de polysaccharides extracellulaires [154].....	106
Figure 20 : Production de polysaccharides intracellulaire [154] .....	106
Figure 21 : Expression des cellules de <i>S.mutans</i> viables [154].....	107
Figure 22 : Réversion de <i>S.thyphimurium</i> TA98 par le stévioloside [6] .....	114

## Liste des tableaux

Tableau 1: Valeurs énergétiques de produits de grandes ou moyennes surfaces avec ou sans sucre [197] .....	8
Tableau 2 : Produits d'hygiène bucco-dentaire disponibles en officine contenant des édulcorants [197] .....	10
Tableau 3 : Edulcorants de table pouvant être vendus en officine [197] .....	11
Tableau 4 : Différence entre polyols et sucres [191] .....	15
Tableau 5 : Pouvoir sucrant des édulcorants nutritifs [196] .....	18
Tableau 6 : Liste non exhaustive de médicaments contenant des polyols [197] .....	18
Tableau 7 : Variante du codex pour la saccharine [261] .....	25
Tableau 8 : Tableau récapitulatif des édulcorants sans valeur nutritive approuvés par la FDA et l'Union européenne montrant leur pouvoir sucrant, leur DJA et la dose d'emploi autorisée selon le pays [30] [176] .....	39
Tableau 9 : Effets des extraits de Stévia sur la glycémie de rats diabétiques [39] .....	79
Tableau 10 : Effets des extraits de Stévia sur le poids des rats diabétiques [39] .....	80
Tableau 11 : Activité antioxydante des feuilles de Stévia et d'autres composés [1] .....	101
Tableau 12 : Tableau regroupant les études de reproduction sur l'extrait aqueux de Stévia, le stévioside et le stéviol [3] .....	111
Tableau 13 : Résumé des études de mutagénicité [3] .....	116
Tableau 14 : Etude de toxicité chez différents animaux [3] .....	118
Tableau 15 : Récapitulatif des avantages et des inconvénients des édulcorants et de la Stévia .....	125

## Liste des abréviations

µg	microgramme
µmol	micromole
6-OAAI	6-O-Acétyle-AustroInuline
ADI	Acceptable Daily Intake
ADN	Acide DesoxyriboNucléique
AFFSAPS	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
ALAT	Alanine aminotransférase
AMPC	adénosine monophosphate cyclique
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, l'environnement et du travail
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	Acide Ribonucléique messenger
ARTAC	Association pour la Recherche Thérapeutique Anti-Cancéreuse
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
BHA	butylated hydroxyanisole
BHT	butylated hydroxytoluene
CE	Comité Européen
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
cm	centimètre
cm <sup>3</sup>	centimètre cube
CMI	Concentration Minimal Inhibitrice
CSAH	Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DJA	Dose Journalière Admissible
dL	décilitre
DSE	Dose Sans Effet
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
EDI	Estimated Daily Intake
EFSA	European Food Safety Authority
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food and Drug Administration
g	gramme
GIP	Gastric inhibitory polypeptide
GLP-1	glucagon-like peptide-1
GLUT	Glucose Transporter
GRAS	Generally Recognized As Safe
ha	hectare
IL	Interleukine
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IOM	Institute of Medicine
JECFA	Joint Expert Committee for Food Additives

kcal	kilocalorie
kg	kilos
kJ	kilojoule
L	litre
LPS	Lipopolysaccharide
m	mètre
mg	milligramme
ml	millilitre
mm	millimètre
mM	millimole par litre
mmHg	millimètre de mercure
mmol	millimole
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NF-κB	nuclear factor-kappa B
ng	nanogramme
NO	Oxyde Nitrique
NOAEL	No Observed Adverse Effect Lethal
NTP	National Toxicology Program
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unis
ORAC	Oxygen Radical Absorbance Capacity
p	Puissance
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAH	P-AminoHippurate
Papp	Coefficient de perméabilité apparent
PAS	Pression Artérielle Systolique
PEPCK	Phosphoenolpyruvate Carboxykinase
pH	Potentiel Hydrogène
PM	Poids Moléculaire
PPAR-γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
PS	Pouvoir Sucrant
red/ox	Réduction/Oxydation
s	seconde
SCF	Scientific Committee on Food
SGLT	Transporteur Sodium-Glucose
STZ	Streptozotocine
Susp. buv.	Suspension Buvable
TBHQ	tertiary butyl hydroquinone
TNF-α	tumor necrosis factor α
TPA	12-O-Tétradécanyolphorbol-13-Acétate
UE	Union Européenne
WSO	World Safety Organization

## Introduction

La Stévia ou *Stevia rebaudiana bertonii*, est une plante qui, bien qu'elle fût découverte par les scientifiques en 1887, est depuis longtemps utilisée par les Indiens Guarani. Cette population d'Amérique du Sud s'en sert comme d'une herbe médicinale ainsi que pour sucrer une boisson traditionnelle, le maté. Elle renferme de nombreuses molécules et certaines ont la capacité d'être sucrantes. Il s'agit de diterpènes glycosylés et plus particulièrement le stévioside et le rebaudioside A. Ce sont ces molécules qui font de cette plante un édulcorant intense et qui sont responsables de sa mise sur le marché économique depuis peu de temps. Les édulcorants artificiels intenses sont des molécules possédant un fort pouvoir sucrant tout en n'apportant aucune calorie.

Ces propriétés sucrantes retrouvées au sein de la Stévia peuvent avoir un réel impact notamment sur les problèmes nutritionnels causés par une trop grande consommation de sucre dans les pays industrialisés. En effet, le sucre est connu principalement pour être responsable de l'apparition de caries, d'obésité, de diabète, de prise de poids et d'effets néfastes sur la tolérance au glucose. Il est donc essentiel de trouver une alternative pour contrer l'apparition de maladies redoutables telles que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires ou l'hypertension. Cela est particulièrement important sachant que ces pathologies occasionnent de nombreux décès créant ainsi un réel coût économique et financier pour la société.

Pendant un long moment, on a cru que le fructose pourrait avoir ce rôle substitutif au sucre dans les régimes pour diabétiques et les personnes en surpoids. Néanmoins, il possède lui aussi des effets délétères quand il est consommé en excès.

Pour pallier ce problème, une prolifération de régimes pour perdre du poids et des produits divers ont été découverts et mis en place par les industriels. Parmi ceux-ci, on trouve les édulcorants non nutritifs ou intenses. Ils ont suscité un vaste intérêt en donnant l'espoir de pouvoir répondre à ces problèmes nutritionnels. Mais ces produits sont aujourd'hui très controversés par les effets indésirables qu'ils pourraient avoir sur le long terme.

La Stévia étant naturelle contrairement aux autres édulcorants artificiels trouvés à l'heure actuelle, est-il possible qu'elle puisse présenter toutes les caractéristiques d'un édulcorant parfait ? Peut-elle être à la fois sans calorie, naturelle et bonne pour la santé ? Elle pourrait alors défier des édulcorants qui semblent indétronables comme l'aspartame ou l'acésulfame K.

Le but de cette thèse est de poser un regard critique sur le rôle et les propriétés de la Stévia. Est-elle meilleure ou tout simplement égale aux autres édulcorants ? Présente-t-elle des risques avérés pour la santé ? Pour répondre à ces questions, on s'intéressera tout d'abord aux caractéristiques des édulcorants, puis plus précisément à celles de la Stévia, plante qui par ses multiples propriétés peut amener selon des études épidémiologiques comparatives à avoir un futur nutritionnel sûr et avéré. Puis nous verrons enfin les critiques et les mises en pratique possibles du point de vue du pharmacien pour bien utiliser cet édulcorant dans la vie quotidienne des patients.

## Partie A - Les édulcorants : Généralités

## I. Définition

Les édulcorants sont des additifs alimentaires utilisés pour procurer une saveur sucrée aux denrées. Ils se doivent d'être stables, inertes et non toxiques. Ils désignent une substance autre que le sucre, d'origine naturelle ou synthétique, utilisé comme additif alimentaire. Leur pouvoir sucrant se définit par rapport à celui du saccharose qui est de 30 g/L à 20°C et ayant un pouvoir sucrant de 1. On les utilise dans de multiples circonstances telles que pour donner un goût sucré aux aliments, pour faciliter l'administration de médicaments en tant qu'excipients, pour leurs propriétés fonctionnelles en industrie agroalimentaire (pour maintenir une texture onctueuse par exemple) ou encore comme substitut du sucre dans le traitement de pathologies chroniques ou de troubles nutritionnels (diabète, hypertension, obésité). [30]

Les caractéristiques idéales d'un édulcorant [196] seraient de :

- Posséder une saveur sucrée sans arrière-goût
- Remplir les mêmes fonctions que le sucre qu'il substitue tout en ayant une charge calorique la plus basse possible
- Être chimiquement stable et inerte physiologiquement
- Être non toxique
- Apporter les mêmes goûts et apparences au produit fini que les produits traditionnels pour être adopté plus facilement par le consommateur

À ce jour en France, seuls 10 édulcorants intenses de synthèse ont été autorisés suite à de nombreux contrôles dans le respect de la réglementation européenne. Ils apportent tous certains avantages, mais aucun n'arrive encore à posséder l'ensemble des caractéristiques de l'édulcorant idéal.

Ils sont répartis en 2 groupes [8] [30] :

- les **édulcorants nutritifs, de charge ou de masse** qui ont un pouvoir sucrant limité équivalent à 1,5 fois supérieure à celui du sucre, voire inférieure. Il s'agit de sucres comme le saccharose, le fructose, le galactose ou l'isoglucose qui sont des denrées

alimentaires et des polyols (les plus connus étant le sorbitol, le xylitol, le mannitol, l'isomalt, le maltitol, le lactitol), ces derniers étant des additifs alimentaires.

- les **édulcorants intenses** ont la capacité d'être non nutritifs. Ils ont un pouvoir sucrant très élevé d'environ 300 fois plus par rapport au saccharose et ils possèdent une charge pondérale infime, voire nulle dans la denrée alimentaire ce qui les placent dans la catégorie des additifs alimentaires que l'on reverra plus en détail par la suite.

Voici un schéma synthétique présentant les différents édulcorants :



Figure 1 : Récapitulatif des différents édulcorants [8]

## II. Mode d'action

Il est d'abord important de noter que l'attirance pour le goût sucré tend à diminuer avec l'âge, celle-ci étant modulée par l'expérience individuelle [197]. La faim correspondant à une baisse de nos ressources énergétiques cellulaires ainsi qu'à une baisse de la glycémie. Les

signaux émis alors sont transmis au niveau cérébral par des voies qui peuvent être nerveuses, métaboliques ou hormonales et permettent ainsi d'inhiber temporairement la consommation d'aliments possédant les mêmes caractéristiques sensorielles [8].

Les édulcorants, comme toutes substances sucrantes, confèrent un goût sucré après liaison des récepteurs de la muqueuse linguale et intestinale (T1R2 et T1R3) ou des médiateurs intracellulaires comme l'alpha-gustducine. Cette liaison provoque une augmentation du calcium intracellulaire et une absorption du glucose en augmentant l'expression du transporteur GLUT-2 (Glucose Transporter) et SGLT-1 (Transporteur Sodium-Glucose) sur la bordure en brosse des entérocytes. Cet effet est inhibé chez la souris dépourvue de ces récepteurs T1R et de l'alpha-gustducine [251].

Ces récepteurs sont associés à une sécrétion de peptides, le GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) et le GIP (Gastric inhibitory polypeptide) ayant une influence sur le métabolisme et la satiété. De plus, l'ingurgitation d'aliments et les différentes stimulations sensorielles comme la vue ou l'odorat induisent une sécrétion d'insuline. Les leurres alimentaires provoquent donc le même mécanisme que le sucre ce qui prouve que l'organisme s'adapte facilement à de nouvelles situations [198]. Ces substances dont font partie les édulcorants sont bien nutritionnellement actives et ont un impact au niveau du métabolisme.

Par ailleurs, Fantino [207] démontre qu'il n'y a pas d'attrait pour les aliments sucrés de façon innée pour l'Homme et que cela dépend des calories ingérées qui conditionnent la préférence alimentaire. D'autres auteurs [208] pensent que le goût sucré entraîne un grignotage et une dépendance au sucre. Toutefois, les édulcorants n'activent pas les voies de récompense contrairement au sucre, ils iraient même jusqu'à diminuer la récompense alimentaire que l'on retrouve dans les aliments contenant du saccharose quand ils sont pris avec celui-ci.

L'addiction aux édulcorants a été testée dans une étude chez des enfants [226] et montre que des symptômes dépressifs et l'alcoolisme sont retrouvés plus fréquemment et sont associés à une concentration de sucrose et à une préférence augmentée de nourriture sucrée. Le sucre cause une libération d'opioïdes endogènes [227], d'endorphines et de dopamine ce qui permet de faire une analogie avec les autres substances connues. Franck et al [229] ont conclu que le sucrose active la voie dopaminergique contrairement au sucralose et que

cette activation est reliée au plaisir et au système de récompense, d'autres disent que la réponse cérébrale au sucrose diffère si l'on consomme des édulcorants [230] [231].

Les édulcorants sont capables également, comme le sucre, de réduire la douleur [228]. Ils altèrent donc les centres de réponses. Mais pour prouver leurs rôles addictogènes d'autres études sont à conduire, notamment pour étudier les réponses au niveau cérébral, comme les effets centraux qui pourraient amener à une dépendance au goût sucré. C'est ce qui a été fait par Smeets et al. Les édulcorants n'obtiennent pas la même réponse que le sucre au niveau hypothalamique suite à une comparaison par visualisation à l'aide d'une IRM [218]. Cette étude a pour cela évalué leur activité hypothalamique [8]. Pour cela, de l'aspartame a été comparé à de l'eau, du glucose et de la maltodextrine qui est un sucre sans saveur. Les résultats montrent que seuls les sucres métabolisables, le glucose et la maltodextrine, provoquent une hausse de la glycémie provoquant par la suite une modification de l'activité hypothalamique. On retrouve alors une diminution de l'activité pour le sucre qui n'est pas retrouvée pour l'aspartame. Cette expérience permet de conclure que la saveur sucrée ne suffit pas à elle seule d'avoir une action sur la glycémie et que d'autres produits peuvent avoir cette action.

En ce qui concerne l'imagerie fonctionnelle cérébrale, une étude comparant du sucre et du sucralose [8] montre que le plaisir de la saveur sucrée est très dépendant de l'activation de l'insula gauche pour les deux substances. En effet, le sucre induit une plus forte activation de la partie antérieure de l'insula, du striatum et des aires dopaminergiques.

En ce qui concerne la modification comportementale, on observe un réflexe pavlovien plus qu'un mécanisme physiologique précis [169]. Les édulcorants seraient donc une « arme » pour la lutte contre l'obésité. Ce mécanisme reste donc à découvrir et les recherches doivent s'appuyer dans ce sens.

Les édulcorants n'apportent aucun nutriment ni calorie en quantité suffisante pour provoquer des effets métaboliques, mais peuvent toutefois induire une phase céphalique d'insulino-sécrétion, c'est-à-dire une libération d'insuline, de par leur sensation gustative sucrée tout en ne modifiant pas de manière significative la glycémie. [8] Ils peuvent provoquer une stimulation de l'insulino-sécrétion avant toute absorption digestive des nutriments c'est-à-dire pendant l'olfaction des aliments, cette phase étant dépendante du nerf vague. Les

résultats montrent que contrairement aux glucides seuls le sucre de table et la saccharine ont provoqué une sécrétion métabolique de la substance testée.

### III. Avantages et inconvénients des édulcorants

En comprenant ces effets, on peut rapidement voir que la place des édulcorants pour des patients en surpoids ou obèses peut se révéler utile pour baisser leurs apports énergétiques en glucides. Cependant, ils doivent rentrer dans un régime alimentaire équilibré c'est-à-dire en faisant toujours attention à l'apport énergétique des produits ingérés tout en ayant une hygiène de vie adaptée [198].

Produits	Avec sucre(s)	Avec édulcorant(s)
Soda (250ml)	105 kcal	0,75 kcal
1 yaourt (100g)	99 kcal	43 kcal

Tableau 1: Valeurs énergétiques de produits de grandes ou moyennes surfaces avec ou sans sucre [197]

Au niveau de la population diabétique et plus particulièrement concernant des patients diabétiques bien contrôlés, les édulcorants permettent de contrôler leur poids selon certaines études [199]. Cela permet aux patients de consommer plus de produits au goût sucré étant donné leur apport faible, voire nul en calories [160]. On peut le voir sur le tableau 1 montrant l'apport calorique dans des boissons ou un yaourt provenant du commerce qui est nettement moins calorique qu'avec du sucre. Ainsi 8 patients sur 10 consommeraient des produits édulcorés, 64 % de leur propre initiative, 46 % à la suite de recommandations des professionnels de santé. Les édulcorants aident donc à améliorer l'observance d'un régime alimentaire ainsi que la qualité de vie des patients chroniques en aidant à accepter au mieux leur pathologie.

Un autre point soulevé est celui de l'augmentation de sucres dans notre alimentation qui conduit le plus souvent à une augmentation du risque de survenue de caries dentaires. En effet, la quantité de sucres absorbée a un impact sur la voie de métabolisation des bactéries ce qui se répercute sur l'acidité produite. Si celle-ci est faible, les acides produits sont peu

déminéralisant, mais si elle se révèle importante, la fermentation lactique domine et aboutit à la libération d'acide lactique qui déminéralise l'émail dentaire. Le pouvoir cariogène varie selon les sucres, selon leur capacité à produire de l'acide, mais aussi selon leur pouvoir de rétention buccale. Le saccharose est le plus à risque suivi du glucose, du fructose, du maltose et du lactose. Le pouvoir cariogène dépendrait également de la façon de consommer ces sucres. En effet, une étude a montré que la consommation de boissons sucrées diminue la sensation de satiété et permet une prise énergétique plus importante que des sucres solides.

Aujourd'hui dans le monde 100 % des adultes et 60 à 90 % des enfants souffrent de caries [200]. En France, cela représente 1/3 des enfants de 6 ans, 45 % des enfants de 12 ans, et plus de ¾ des adultes. Les édulcorants ne sont pas cariogènes contrairement aux sucres. Ils ne contiennent pas d'hydrate de carbone et ne sont pas fermentables donc non métabolisables par les bactéries buccales pour produire de l'acidité. Cependant, de nos jours on utilise plus les polyols en prévention de survenue de caries, car ils possèdent une faible acido-génicité. Leur ingestion permet une faible diminution du pH salivaire : il ne descend pas au-dessous de 5,5. Le xylitol, par exemple, est acariogène et a démontré que son utilisation sur une période de trois ans par des bonbons édulcorés entraîne une diminution de 35 à 60 % des taux de survenue de caries.

En officine, on retrouve de nombreux édulcorants qui peuvent rentrer dans la composition de médicaments ou de produits d'hygiène dentaire. Les médicaments contenant des édulcorants sont principalement destinés aux diabétiques et aux enfants qui sont des populations où la forme buvable est préférable et où le saccharose est souvent remplacé par des édulcorants intenses ou des polyols. La spécialité Toplexil® par exemple peut être dispensée soit sous sa forme initiale avec du saccharose (7,3g), soit « sans sucre » contenant de l'acésulfame K. On s'aperçoit vite que la concentration en sucre de certains médicaments peut rapidement être très élevée, il faudra donc être prudents face à ce genre de personnes. En effet, cette dose ingérée 4 fois par jour pour le sirop avec sucre peut très largement influencer la glycémie. Concernant les enfants, il faudra conseiller d'éviter de prendre une prise la nuit ou en dehors des repas en raison du risque cariogène élevé du fait de la diminution du flux salivaire. Les formes galéniques à prendre en compte sont donc les sirops, les pastilles contre la toux et les maux de gorge, les substituts nicotiques en gommes ou comprimés.

Les produits d'hygiène dentaire renferment également des édulcorants qui contribuent à la santé dentaire en association avec le fluor, mais également à améliorer le goût des dentifrices et des solutions de bains de bouche pour promouvoir une plus grande utilisation de ceux-ci. En ce qui concerne les dentifrices, le sorbitol est préféré, mais on peut aussi retrouver du xylitol comme on peut le voir sur le tableau 2.

Produits d'hygiène bucco-dentaire	Composition en édulcorants
Elgydium® pâte dentifrice	Saccharine sodique
Fluocaril® bi-fluoré pâte dentifrice	Sorbitol, saccharine sodique
Fluormint® chewing-gum	Sorbitol, xylitol, mannitol, sirop de maltitol, aspartame, acésulfame K
Hextril® bain de bouche	Saccharine sodique

Tableau 2 : Produits d'hygiène bucco-dentaire disponibles en officine contenant des édulcorants [197]

On peut aussi retrouver de nombreux édulcorants de table vendue en officine. Ils représentent un outil d'aide au conseil pharmaceutique dans la prise en charge de pathologies telles que le diabète, le surpoids et la prévention des caries. On les retrouve généralement sous forme de granules, en poudre, comprimés ou en solution liquide comme vu sur le tableau 3.

	Composition	Nom commercial
<b>Comprimés</b>	Aspartame	Pouss'suc Canderel pocket collection
	Aspartame + acésulfame K	Kara pouss'suc Canderel
	Rébaudioside A	Stévia de Kara Canderel Green Sylvia Physioform
	Saccharine	Skunsuc Sucredulcor Sucrettes les authentiques
	Cyclamate de sodium + saccharine	Sucaryl
<b>Poudre et granules</b>	Aspartame + acésulfame K	Kara Pouss'suc
	Cyclamate de sodium + saccharine	Sucaryl
	Rébaudioside A	Sylvia Suc poudre Pure Via sticks Stévia poudre Sylvia Physioform
	Xylitol	Xylitol sucre poudre
	Acésulfame K	Sucafloré
<b>Liquide</b>	Sucralose	Sucrapharm
	Rébaudioside A	Sylvia Physioform

Tableau 3 : Edulcorants de table pouvant être vendus en officine [197]

Ce que l'on reproche à l'heure actuelle à ces produits est de ne pas avoir assez de données et de recul d'un point de vue toxicologique et de leurs effets indésirables. Ainsi, certains édulcorants, tel l'aspartame, subissent de nombreuses modifications du point de vue de leur réglementation ainsi que de nombreux débats. Dans l'idéal, il faudrait trouver un édulcorant parfait ou s'approchant le plus possible de toutes ces demandes nutritionnelles et étant à la fois sans danger pour l'organisme.

Ici, il s'agira de traiter la récente apparition sur le marché de la Stévia et de voir si cette plante, et donc ses molécules (stéviol, stéviolside...), peut arriver à concurrencer, voir, à être meilleure que les édulcorants déjà présents sur le marché.

#### IV. Réglementation

D'un point de vue réglementaire, les édulcorants sont soumis au règlement (CE) numéro 1331/2008 et numéro 1333/2008 du 16 décembre 2008 pour les additifs, enzymes et arômes alimentaires. Cette réglementation part du principe de la liste positive, ce qui signifie que si une molécule n'est pas autorisée, pour quelques motifs que ce soit, elle est interdite.

Les édulcorants intenses peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres édulcorants à condition de respecter leur dose individuelle maximale pour une utilisation dans les denrées alimentaires proposées comme « sans sucres ajoutés ». Ils peuvent également être mélangés à des sucres dans les denrées à « valeur énergétique réduite » où ceux-ci sont présents à une teneur d'au moins 30 % par rapport à la denrée d'origine ou à un produit similaire. Toutefois, les édulcorants sont strictement interdits dans les aliments destinés aux nourrissons et les enfants en bas âge.

Chaque édulcorant possède une Dose Journalière Acceptable (DJA) spécifique au pays dans laquelle il est accepté, à l'exception de la Thaumatine.

En Europe, d'ici 2020, en vertu du règlement UE (Union Européenne) 257/2010 sur la réévaluation des additifs alimentaires autorisés, l'EFSA (l'European Food Safety Authority) doit réévaluer tous les additifs alimentaires ayant été autorisés dans l'UE avant le 20 janvier 2009, ainsi que leurs utilisations. Le principal rôle de l'EFSA est de répondre aux demandes de conseils scientifiques et d'exercer une veille des publications qui pourraient influencer l'évaluation de la sécurité des édulcorants.

Pour cela, la Commission européenne a fixé un calendrier des priorités pour ce programme de réévaluation systématique. Ainsi, les colorants ainsi que beaucoup de conservateurs et d'émulsifiants par exemple ont été considérés comme plus urgents, car plusieurs de ces additifs alimentaires ont été évalués plusieurs années avant les édulcorants. Cependant, les priorités peuvent être redéfinies pour n'importe quel additif à n'importe quel moment.

C'est ainsi qu'en mai 2011, la Commission européenne a invité l'EFSA à anticiper la réévaluation complète de la sécurité de l'aspartame de 2020 à 2013 suite à certaines

préoccupations soulevées par des députés européens. L'EFSA a donc organisé un appel public [31] qui s'est clôturé le 30 septembre 2011 afin de recueillir le plus de données avec également un examen de la littérature scientifique. Cette évaluation est en cours. De plus, en janvier 2013, l'EFSA a mis en place une consultation publique en rapport avec la sécurité de l'aspartame dans un but de transparence et d'ouverture sur les données enregistrées et évaluées afin de dissiper au maximum l'inquiétude et le doute chez les consommateurs [240] [241] [242].

C'est donc tout en sachant que l'innocuité de ces produits a été vérifiée pour des doses journalières admissibles qu'une vigilance toxicologique de ces produits se révèle permanente et indispensable sur le long terme.

### 1. Étiquetage des édulcorants

L'étiquetage nutritionnel est un outil permettant d'aider le consommateur dans ses choix alimentaires. Comme toute information, elle se doit d'être fiable, utile et facile à comprendre.

On observe en France une harmonisation à l'échelle européenne ainsi qu'une certaine réglementation la concernant. En effet, elle se doit de comporter [196] :

- La mention « avec édulcorant(s) » sur les étiquettes des denrées alimentaires et des boissons en contenant.
- Le nom et le numéro « E » à la suite de l'approbation d'un additif par l'UE qui signifie « Europe » et qui qualifie celui-ci de propre à la consommation humaine. Il en est de même dans tous les pays de l'Union européenne.
- La mention « pour denrées alimentaires » ou « pour denrées alimentaires, utilisation limitée » ou une indication plus précise de l'usage alimentaire ainsi que de sa fonction dans le produit fini.
- La dénomination « édulcorants de table à base de... » en ce qui concerne la vente des édulcorants de table complétée par le nom de la substance édulcorante concernée.

- L'étiquetage des édulcorants de table contenant de l'aspartame ou le sel d'aspartame-acésulfame indiqué en nom propre se doit de porter l'indication « contient une source de phénylalanine », si l'aspartame ou le sel d'aspartame-acésulfame ne sont indiqués que par leur nombre précédé de la lettre E la mention « contient de l'aspartame » apparaît sur l'étiquette.

## 2. Comment calculer la dose adéquate ?

Il suffit de multiplier son poids en kilos par la dose journalière acceptable correspondante à l'édulcorant présent dans le produit [176]. On divise ensuite ce résultat par la quantité en mg d'édulcorant contenu dans la portion consommée. Cette donnée est généralement indiquée sur l'emballage.

Par exemple pour une personne de 60 kilos qui boit 18 cannettes de boissons gazeuses « lights » par jour (ce qui correspond à une quantité énorme) on obtient :

Calcul : Poids (60 kilos) x DJA aspartame (40 mg) = 2 400.

La DJA d'aspartame pour cette personne est donc de 2 400 mg. La DJA est divisée par la quantité contenue dans la portion consommée (131 mg d'aspartame dans une cannette de 355 ml) = 18.

Toutefois, ce n'est pas dans les recommandations de consommer autant de boissons gazeuses « lights ». Cet exemple montre que d'après les normes établies, il faut consommer des quantités astronomiques de produits contenant des édulcorants pour s'exposer à des risques sur la santé.

## V. Les édulcorants nutritifs

Ils sont produits par hydrogénation des glucides, très employés par l'industrie agroalimentaire. Ils possèdent une chaleur de dissolution négative produisant une sensation de froid recherchée pour certaines applications comme en confiserie où il faut remplacer le goût sucré du saccharose, mais également son volume perdu. Ces composés ont un pouvoir sucrant proche de celui du saccharose.

Leur métabolisation s'opère selon deux voies distinctes, soit par absorption intestinale qui est assez lente par rapport à celle du sucre, soit à la suite de la fermentation présente dans le côlon. Ceci explique leur apport calorique réduit.

Ces produits sont estimés comme sûrs, ils ne possèdent donc pas de DJA et s'ils ne présentent pas d'impuretés chimiques ils sont relativement stables : ils ne brunissent pas à la chaleur, fondent sans décomposition, et n'ont pas d'interactions avec les protéines.

Leurs principaux inconvénients sont d'être caloriques ainsi que d'augmenter la glycémie comme le montre le tableau 4. Le fructose, un sucre, se trouve plus hyperglycémiant que ces composés, plus calorique et provoque des caries. On retrouve ces deux catégories globalement dans les mêmes produits commerciaux.

	Effet sur la glycémie	Apport calorique	Particularités	Utilisation
<b>Fructose</b>	Hyperglycémiant +++	Aussi calorique que le sucre	Provoque des caries dentaires	Boissons Confitures Confiseries Biscuiterie
<b>Polyols :</b> - Isomalt - Lactitol - Maltitol - Mannitol - Sorbitol - Xylitol	Hyperglycémiant +	Moins calorique que le sucre	Ne provoque pas de caries dentaires A fortes doses : ballonnements, effets laxatifs	Bonbons « sans sucre » Gommes à mâcher Chocolat Biscuits Confitures

Tableau 4 : Différence entre polyols et sucres [191]

Bien que les sucres-alcools soient eux aussi synthétisés en laboratoire, ils sont, dans une certaine mesure, plus « naturels » [176]. En effet, ils proviennent de différents sucres d'origine végétale.

Ils ne sont pas vendus comme édulcorants de table. On les retrouve principalement dans le cadre d'une utilisation industrielle. En effet, ils permettent d'assurer un bon nombre de propriétés fonctionnelles des sucres. Des propriétés, telles qu'humectant, séquestrant, texturant, stabilisant, agent de charge et épaississant. Ils permettent de conserver l'humidité des gâteaux et des brioches, mais également d'apporter des couleurs, des textures et des propriétés hygroscopiques aux biscuits, confiseries et gommes à mâcher.

Les sucres-alcool ont peu d'impact sur la glycémie, mais consommés en quantités importantes, ils peuvent entraîner des troubles gastro-intestinaux comme une flatulence ou une diarrhée et sont donc pour cela interdits d'utilisation dans les boissons.

### 1. Sorbitol

Son numéro réglementaire est le E420. Il est obtenu par hydrogénation du glucose lui-même obtenu avec de l'amidon. Son point de fusion se trouve entre 88 et 102°C. Il présente une grande solubilité dans l'eau et celle-ci augmente avec la température. Le sorbitol traverse la membrane intestinale par diffusion et est dégradé ensuite en fructose.

### 2. Le mannitol

Son numéro réglementaire est le E421. Il est obtenu par hydrogénation catalytique du fructose lui-même obtenu avec de l'amidon. Son point de fusion est de 166°C. Il n'est pas compatible avec les bases fortes et les agents oxydants. Il est soluble dans l'eau et peut s'enflammer lorsqu'il est soumis à la chaleur. Il n'existe pas de métabolisation de ce composé.

### 3. Le maltitol

Il est communément appelé E965. Il est obtenu par hydrogénation du maltose. Il se révèle très soluble dans l'eau et faiblement dans l'éthanol. Son point de fusion est compris entre 148 et 151°C. Son pouvoir sucrant ainsi que ses propriétés physico-chimiques ressemblent beaucoup à ceux du saccharose. Pour être métabolisé, il doit être hydrolysé en glucose et sorbitol.

#### 4. L'isomalt

Son nom est le E953. Il est obtenu à la suite d'un réarrangement enzymatique du saccharose ce qui lui confère une structure très proche de celui-ci. On obtient alors un disaccharide l'isomaltutose qui subit lui-même à son tour une hydrogénation pour conduire à l'isomalt. Il ne possède pas d'odeur, on le retrouve sous forme cristalline. Il est soluble dans l'eau et légèrement dans l'éthanol. Il est stable au niveau chimique et physiologique.

#### 5. Lactitol

On l'appelle également E966. Il résulte de l'hydrogénation du lactose. C'est un disaccharide ayant une saveur douce sous forme de poudre cristalline ou d'une solution incolore. Il est assez soluble dans l'eau.

#### 6. Xylitol

Son numéro de réglementation est le E967. Il provient de l'hydrogénation catalytique du D-xylose et se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline très soluble dans l'eau. Chimiquement, il se trouve être stable sauf quand il est en présence d'agents oxydants forts. Il est contre-indiqué en cas de lithiase oxalique, car il est le précurseur de l'acide oxalique.

#### 7. L'érythritol

On l'appelle communément E968. Il est le plus récent des édulcorants nutritifs, sa commercialisation remontant à 2006 au niveau européen. Il est produit à partir de la fermentation de farine de blé ou de maïs grâce à des levures osmophiles. Son point de fusion est de 119°C, mais il peut aller jusqu'à 123°C. Il est soluble dans l'eau et peu dans l'éthanol.

Au niveau de son métabolisme, il est vite absorbé, mais n'est que très peu dégradé tout en n'apportant que peu de calories (environ 0,2 kcal/g).

Voici un tableau (tableau 5) regroupant les pouvoirs sucrants des différents édulcorants nutritifs que nous venons d'aborder. Ils sont compris entre 0,3 et 1, très proches du sucre comme nous l'avons fait remarquer précédemment.

Edulcorants nutritifs	Pouvoir sucrant
<b>Sorbitol (E420)</b>	0,5-0,6
<b>Mannitol (E421)</b>	0,5-0,6
<b>Isomalt (E953)</b>	0,5-0,6
<b>Maltitol (E965)</b>	0,8-0,9
<b>Lactitol (E966)</b>	0,3-0,4
<b>Xylitol (E967)</b>	0,9-1
<b>Erythritol (E968)</b>	0,6-0,8

Tableau 5 : Pouvoir sucrant des édulcorants nutritifs [196]

On peut les retrouver dans certains médicaments vendus régulièrement en officine (tableau 6), la plupart du temps sous des présentations en sirop ou pastilles comme l'Ibuprofen® ou l'Hélicidine®.

Edulcorants	Médicaments
<b>Sorbitol</b>	Ambroxol® susp. buv. Carbocisteine® susp. buv. Sorbitol Delalande® Sorbitol Richard®
<b>Xylitol</b>	Nat et Form Acérola®
<b>Maltitol</b>	Biocalyptol® sans sucre susp. buv. Carbocistéine® sans sucre susp. buv. Hélicidine® sans sucre susp. buv. Ibuprofen® susp. buv. Nurofenpro® susp. buv. Strepsil® pastilles sans sucre
<b>Isomalt</b>	Strepsil® pastilles sans sucre
<b>Lactitol</b>	Importal® poudre solution buvable

Tableau 6 : Liste non exhaustive de médicaments contenant des polyols [197]

## VI. Les différents édulcorants intenses

Tous les édulcorants intenses possèdent une DJA spécifiée à l'exception de la Thaumatine.

### 1. Édulcorants intenses naturels :

Ils proviennent de plantes contenant des principes actifs sucrés. Ils imitent le goût sucré et aident à une meilleure gestion de la prise de sucre.

#### a. Thaumatine

La Thaumatine, ou arbre aux fruits sucrés, désigne une famille de protéines au goût sucré présentes dans le fruit du Katemfe [7], un arbre originaire de la forêt tropicale africaine. Elle fut utilisée pour la première fois par un chirurgien de l'armée britannique en 1840.

Elle est utilisée mondialement dans l'alimentation humaine et la pharmacologie comme édulcorant, exhausteur de goût ou masqueur d'amertume. C'est l'édulcorant naturel ayant le pouvoir sucrant le plus élevé : il est estimé entre 2 000 et 3 000 fois plus sucré que le saccharose .

Les thaumatines sont le résultat du mélange de deux protéines extraites des graines du fruit du *Thaumatococcus danielli*, connu sous le nom de Katemfe et elles sont contenues dans l'arille des graines du fruit mûr. Pour la thaumatine elle est composée de 207 acides aminés et a une masse moléculaire de 22 209. Il s'agit d'une poudre inodore de couleur crème.

Elle se révèle très soluble dans l'eau et présente aussi une bonne stabilité vis-à-vis des variations de pH et de température. Elle est métabolisée dans l'organisme comme toute autre protéine alimentaire et permet de masquer l'amertume, d'ajouter de la palatabilité et de modifier le goût des aliments. Elle donne une perception du goût sucré qui peut être différée, mais elle permet une persistance gustative laissant un arrière-goût de réglisse pour des doses élevées [196].

La matière issue du végétal comporte quelques problèmes concernant la qualité et surtout la quantité, en effet les aléas climatiques ne permettent pas une production stable et ne répondent pas toujours à la demande.

En 1985, le Comité mixte FAO (Food and Agriculture Organization)/OMS (Organisation Mondiale de la Santé) d'experts des additifs alimentaires (JECFA) a établi l'innocuité de la thaumatine. Aujourd'hui, l'entreprise Naturex est celle qui commercialise le Talin®, toujours à partir d'extraits du fruit.

La thaumatine est autorisée comme additif alimentaire dans l'Union européenne avec le numéro E957.

b. Stévia (glycosides de stéviol, rebaudioside A, stéviolside) → cf. partie B

c. Réglisse

Il s'agit d'une plante vivace de la famille des Fabacées, de la sous-famille des Faboideae et possédant des racines aromatiques. Elle provient du sud de l'Europe et de l'Asie.

La réglisse, parfois appelée le réglisse, désigne aussi la racine de cette plante, utilisée en pharmacie et en confiserie. La plante, qui est une herbacée, mesure entre 1 et 1,5 m de haut. Elle a des grandes feuilles pennées, de 7 à 15 cm de long pouvant posséder chacune de 9 à 17 folioles. Elle possède également des fleurs, petites et violettes d'un centimètre de diamètre formant une inflorescence. Son fruit, quant à lui est une gousse plate de 2 à 3 cm de long contenant de nombreuses graines.

Elle contient de nombreux principes actifs tels que l'acide glycyrrhizique, la coumarine et le maltol, des flavonoïdes (liquiritoside, isoliquiritoside), des alcaloïdes, etc.

L'acide glycyrrhizique est le composé conférant un goût sucrant, plus sucrant que le sucre. Il a un pouvoir sucrant 30 à 50 fois plus que le saccharose. Cependant, cette sensation sucrée arrive plus tardivement et persiste avec un arrière-goût caractéristique.

#### d. Sirop d'agave

Il est extrait de la sève de certains cactus mexicains, comme *Agave tequilana* de la famille des Agavaceae. Ce cactus géant aux longues feuilles vert foncé contient un édulcorant aux vertus jusqu'ici inconnues. Les agavines, formes naturelles de sucre contenues dans l'agave, permettraient de réduire le taux de glucose des consommateurs et de les faire maigrir selon Mercedes Lopez. Il s'agit d'une chercheuse du département de biotechnologie et de biochimie au Centro de Investigacion y de Estudios Avanzados de Guanajuato, au Mexique. D'après elle : « Les agavines sont des édulcorants naturels peu digestes. Par conséquent, ils ne provoqueraient pas d'augmentation du glucose dans le sang ». En testant un régime sucré grâce à cet édulcorant sur des souris, son équipe a pu valider cette hypothèse. « Les rongeurs concernés ont perdu du poids et leur taux de glucose a baissé », bien plus que les souris nourries avec d'autres édulcorants, même sans calorie comme l'aspartame. Les agavines pourraient-elles alors être utilisées pour sucrer le café ? C'est l'objectif affiché des chercheurs. D'autant que ces substances permettraient aussi d'augmenter le taux d'insuline. Elles présentent d'ailleurs d'autres atouts, comme de favoriser le développement de la flore intestinale.

Le seul problème est leur potentiel sucrant. En effet, le goût des agavines n'est pas aussi sucré que celui d'autres édulcorants. Cette caractéristique pourrait être un obstacle à son utilisation, notamment pour les personnes en surpoids souvent habituées à manger très sucré. Les auteurs précisent aussi qu'il ne faut pas confondre ces substances avec du nectar ou du sirop d'agave. Et évidemment encore moins avec la téquila, dans laquelle les agavines sont converties en éthanol.

Le sirop d'agave est moins visqueux que le miel et son goût est plus raffiné et plus doux. Il possède un faible indice glycémique (2 fois moins que le miel et trois fois moins que le sucre) tout en ayant un haut pouvoir sucrant. Il contient également moins de glucides simples que le sucre et il est plus faible en calories. Le sirop d'agave est composé principalement de sucres simples, fructose et glucose en proportion variable selon l'espèce et la maturité des agaves

utilisées. Un exemple d'analyse montre une composition de 56 % de fructose et 20 % de glucose. C'est un substitut idéal du miel pour les végétaliens.

#### e. Sirop d'érable

C'est un sirop produit à partir de la sève brute ou « eau d'érable » du début du printemps concentrée par ébullition. La sève brute est distincte de la sève élaborée ou sève d'érable qui arrive en fin de printemps et qui produit un sirop d'un goût très différent. Le sirop d'érable est produit dans les forêts du nord-est de l'Amérique du Nord et il sert d'aliment tonique au printemps. Trois espèces sont principalement utilisées pour la production de sirop d'érable : l'érable noir (*Acer nigrum*) et l'érable à sucre (*Acer saccharum*) mais aussi l'érable rouge (*Acer rubrum*) à un degré moindre. Il est majoritairement produit au Canada. Il s'agit d'un produit naturel sans aucun additif.

Le sirop d'érable comporte des polyphénols et affiche une valeur ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) comparable à celle de fruits et légumes courants de notre alimentation, tel le brocoli. Il possède également d'importantes quantités de terpènes comme l'acide abscissique. Cet acide étant reconnu, entre autres, pour stimuler le relâchement de l'insuline par les cellules pancréatiques et accroître la sensibilité des cellules adipeuses à l'insuline. Cela lui confère des propriétés thérapeutiques. Il renfermerait aussi plus de 20 composés antioxydants selon des travaux du chercheur américain Navindra Seeram de l'Université de Rhode Island.

#### f. Sirop de céréales

Ils sont fabriqués à partir de blé, de maïs, de riz ou d'orge et sont moins sucrants que les sirops d'agave et d'érable.

#### g. Miel

Le miel est une substance sucrée produite par les abeilles à miel. Il est essentiellement composé de glucides (38 % de fructose et 31 % de glucose), mais aussi d'eau, d'acides aminés,

de sels minéraux et d'un grand nombre de vitamines, notamment les vitamines du groupe B et la vitamine C. Le miel a pour valeur énergétique 3 kcal/g, son pouvoir sucrant varie de 1,2 à 1,4. Son index glycémique est de 85.

#### h. La sève de Kitul

Le Kitul est un palmier à grandes feuilles du Sri Lanka dont la sève est extraite à partir de la tige des fleurs de l'arbre *Caryota Urens*. Cette substance est connue pour sa faiblesse en calories (il apporte moins de 3 kcal/g) et sa richesse en vitamines (vitamines B12, B et C) et minéraux (tels que du calcium et du fer). Elle contient trois sucres (fructose, glucose et saccharose) ainsi qu'un index glycémique faible [192]. Cette sève possède un goût légèrement caramélisé et résiste bien à la cuisson.

#### i. Caroube

La caroube est le fruit du caroubier (*Ceratonia siliqua L.*) qui est une espèce d'arbres dioïque de la famille des fabacées, originaire des régions méditerranéennes. Il est aussi appelé pain de saint Jean-Baptiste, figuier d'Égypte ou fève de Pythagore [193].

Chaque caroube pèse une quinzaine de grammes et contient de la pulpe charnue constituée de 40 % de sucres (glucose et du saccharose), 35 % d'amidon, 7 % de protéines, et, dans des proportions plus faibles, des graisses, des tannins et des sels minéraux. La caroube est riche en calcium, phosphore, magnésium, silice, fer et pectine. Ces propriétés épaississantes sont causées par la présence d'un sucre : le galactomannane.

Ce fruit a un goût chocolaté et peut être utilisé comme substitut du cacao. Les graines de caroube grillées sont utilisées en substitution du café en confiserie après le broyage des graines, ou transformées en sirop.

#### j. Tagatose

C'est un épimère du D-fructose donc un ose. Il a été découvert par Gilbert Levin en 1926 et est naturellement présent dans les produits laitiers sous sa configuration D.

Il apporte 38 % de calories en moins que les autres sucres et son pouvoir sucrant est de 75 à 92 % comparé au sucre. Son effet sur la glycémie et l'insulinémie est plus faible que celui du saccharose. Le tagatose est reconnu GRAS (Generally Recognized As Safe) par le JECFA depuis 2001. Son usage est limité à 1 % dans les boissons.

## 2. Édulcorants de synthèse :

Les édulcorants de synthèse possèdent un fort pouvoir sucrant pouvant être de 10 à 500 fois supérieur à celui du saccharose. Toutefois, ils n'apportent pas ou très peu de calories. Il suffit de très peu de quantités pour obtenir ce goût sucré.

### a. Saccharine

Il s'agit de l'édulcorant le plus vieux, il a été découvert par Remsen et Fahlberg à l'université John Hopkins en 1879. Cet édulcorant est sur le marché depuis près de 100 ans à la suite du rationnement du sucre effectué lors de la Deuxième Guerre mondiale et sa consommation s'est étendue très vite chez les personnes souhaitant faire un régime dans les années 60-70.

Elle est 200 à 700 fois plus sucrée que le sucrose. La saccharine est un édulcorant de table. On peut notamment la voir sous forme de sucrettes, mais elle entre aussi dans la composition des limonades et des boissons à base de fruits [172], de thé glacé, de boissons lactées, de confitures, de sucreries, de pâtisseries, d'assaisonnements et de sauces, de crèmes glacées, de desserts, de chewing-gums, de conserves de poisson et de fruits ainsi que de chocolat.

On la retrouve dans des spécialités tel que Sweet'N low®, Sugar Twin® et Necta Sweet® ou Alvityl® en France. Son pouvoir sucrant n'est pas réduit par la chaleur, elle ne subit pas de métabolisation par voie gastro-intestinale et n'affecte pas le niveau d'insulinémie, ce qui rend son utilisation possible chez les diabétiques. Son excrétion est totalement urinaire [162]. Il s'agit d'un additif alimentaire reconnu en tant que GRAS, c'est-à-dire, un additif considéré sans danger pour la consommation humaine.

## Composition

Il s'agit du 1,1-dioxo-1,2-benzothiazol-3-one également appelé sulfinate benzoïque. Elle est référencée sous le nom E954. La saccharine possède plusieurs sels lui conférant plusieurs codes comme on peut le remarquer dans le tableau 7.

Code	Composition
954	Saccharines
954(i)	Saccharine
954(ii)	Saccharine de calcium
954(iii)	Saccharine de potassium
954(iv)	Saccharine de sodium

Tableau 7 : Variante du codex pour la saccharine [261]

Elle possède un arrière-goût métallique ou amer déplaisant pour de hautes concentrations [173], c'est pourquoi on la retrouve souvent mélangée avec d'autres édulcorants comme le cyclamate. Quand elle se retrouve associée, son pouvoir sucrant se renforce de façon exponentielle en produisant un effet synergique permettant ainsi de baisser ses doses.

Pour la synthétiser, on utilise de l'acide anthranilique qui va ensuite réagir successivement avec de l'acide nitreux, du dioxyde de soufre, du chlore et de l'ammoniaque pour obtenir finalement de la saccharine. On peut également la fabriquer à partir de toluène ou d'O-chlorotoluène.

## Réglementation

Son ADI (Acceptable Daily Intake) est de 5 mg/kg/jour pour les adultes et les enfants. La saccharine est listée comme édulcorant selon le standard international du Codex alimentarius. Elle peut selon ses critères être ajoutée à de nombreux aliments, à doses maximales échelonnées entre 80 et 2 500 mg/kg, ou utilisée en tant que substance pure c'est-

à-dire comme édulcorant de table. Le JECFA a évalué et approuvé la saccharine à plusieurs reprises, notamment pour la dernière fois en 1993.

### Propriétés physique et chimique

Elle est plus stable à la chaleur que l'aspartame [173] et peut être congelée. Elle possède une longue durée de conservation. Elle possède une température de fusion de 228 degrés et à une faible solubilité (4 000 mg/L dans l'eau à 25 degrés). Cependant, elle est plus soluble en solution basique. Elle possède une masse volumique de 0,828. Elle n'est pas métabolisée dans l'organisme, mais excrétée telle quelle dans les urines.

### Problèmes posés

La saccharine émet des doutes quant à son innocuité dès les années 1970, notamment sa capacité à provoquer des cancers de la vessie chez le rat mâle est remise en question. Cependant, les études menées à ce sujet montrent que cet édulcorant ne se lie pas à l'ADN (acide désoxyribonucléique) et que ces tumeurs n'apparaissent que pour des doses extrêmement élevées de saccharine durant les 6 premières semaines de vie. Elles sont dues à des dépôts de cristaux d'urine ce qui n'est pas une caractéristique retrouvée chez l'Homme. L'effet cancérigène ne peut donc être appliqué à l'Homme que si l'on reste dans des concentrations comprises dans la DJA [239]. Cela a obligé la FDA (Food and Drug Administration) de l'époque à déposer un label sur ce produit [166]. Plus tard, le label américain sera retiré en 2000 au vu des résultats de transposition chez l'Homme [167].

La saccharine a donc démontré qu'elle est sans danger chez l'adulte comme chez l'enfant en incluant la femme enceinte et les diabétiques pour des concentrations inférieures à l'ADI. Il faudrait en effet 800 canettes de sodas de 34 cl de saccharine pour atteindre des doses cancérigènes et un utilisateur consomme en moyenne moins de 2,8 cl par an de saccharine. Selon une étude belge [163], il n'y a également aucun risque parmi des gens de plus de 15 ans. Une autre étude de cas-contrôle en Italie [168] montre que la saccharine et l'aspartame ne sont pas associés à un risque de néoplasies dans la population étudiée.

En France, l'Association pour la Recherche Thérapeutique Anti-Cancéreuse ARTAC rapporte que la saccharine est certainement cancérigène [170][84]. Ces effets ont été observés sur des cobayes. Le Centre International de Recherches sur le Cancer (CIRC), a « rétrogradé » en 1999 la saccharine comme agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme [171].

Par ailleurs, en Inde beaucoup de jeunes de 6 à 10 ans dépassent l'ADI de plus de 54 % par la consommation de glaces et de bonbons [164]. En effet, c'est un produit peu cher et l'un des plus utilisés en Inde. Il y a également dans ce pays une consommation de pan mansala et de pan betel qui dépassent les réglementations de près de 137 % [165]. Cela n'a pas empêché néanmoins le Japon d'en interdire la consommation ainsi que celle du cyclamate en les remplaçant tous deux par la Stévia.

#### b. Cyclamate

Il fut découvert par hasard à l'université de l'Illinois en 1937 par un chercheur travaillant sur la synthèse d'un médicament antipyrétique, Michael Sveda. Le brevet de cet édulcorant fut racheté par DuPont et par la suite à Abbott Laboratories qui lui donna une application médicale en 1950. Il a eu en premier lieu un rôle de masquage d'amertume pour des médicaments tels que certains antibiotiques ou pour le pentobarbital.

### Composition

Il est composé d'un sel de sodium provenant de l'acide cyclamique (acide cyclohexanesulfamique) qui ensuite grâce à une sulfonation produit de la cyclohexylamine.

Le cyclamate est utilisé dans des denrées telles que les limonades, les boissons pour sportifs, les produits laitiers, les céréales pour petit-déjeuner, les confitures, les desserts, les biscuits, les chocolats, les sauces et les bonbons [173]. Son code additif alimentaire est le E952.

En grandes concentrations, le cyclamate a un arrière-goût amer. Il est également capable de renforcer le goût des fruits et des produits à base de fruits. Le cyclamate est souvent utilisé en combinaison avec la saccharine du fait de son faible pouvoir sucrant (seulement 20 à 40 fois celui du saccharose) et de son fort arrière-goût.

## Réglementation

Le Comité scientifique de l'alimentation humaine (CSAH, le prédécesseur de l'EFSA) a fixé provisoirement la dose journalière admissible (DJA) de cyclamate à 11 mg/kg de poids corporel en 1995. En 2000, le CSAH a changé cette DJA en la baissant définitivement à 7 mg/kg de poids corporel par jour. Cette DJA définitive a été revue par rapport à la DJA provisoire à la suite de la publication de nouveaux travaux montrant que chez les personnes métabolisant le cyclamate en cyclohexylamine par des bactéries intestinales (ce qui correspond de 7 à 11 % de la population), le degré de métabolisation varie considérablement.

Par ailleurs, sa sécurité ainsi que celle de la cyclohexylamine a été étudiée et évaluée en détail par diverses instances scientifiques indépendantes, notamment par le CSAH et le JECFA. En 1985, 1988, 1991 et 1995 des évaluations effectuées par le CSAH ont été faites et en a conclu à la nécessité d'établir une valeur maximale, concernant le cyclohexylamine plus que pour le cyclamate en lui-même. En effet, ce composé réputé plus toxique n'engendre aucun risque pour la santé à une DJA de cyclamate de 7 mg/kg.

Le cyclamate est autorisé dans l'Union européenne, mais aussi dans plus de 50 autres pays.

Le cyclamate n'abîme pas les dents [173], car il ne provoque pas de caries et il n'influence ni la production d'insuline ni la glycémie, de sorte qu'il convient également aux diabétiques.

## Propriétés physiques et chimiques

Il a une bonne dissolution dans l'eau et il est capable dans la plupart des conditions de rester stable. En effet, le cyclamate résiste à la chaleur et peut alors être utilisé pour cuire, rôtir et préparer des pâtisseries, ce qui lui donne un vaste domaine d'application.

### c. Aspartame

Il fut découvert en 1965 par James Schlatter [8], chimiste qui travailler sur une molécule anti-ulcéreuse. Il s'agit de l'ester méthylique du peptide L-aspartyl-L-phenylalanine [30]. Il est référencé E951 selon la norme européenne et ne sera pas autorisé avant 1981 en Europe [217]. Cette molécule est certainement l'édulcorant de synthèse le plus connu qui possède une capacité sucrante 160 à 220 fois plus élevée que le sucre. Ainsi 25 mg d'aspartame

peuvent remplacer 5 g de saccharose ce qui correspond à un morceau de sucre standard. Il possède des propriétés nutritives et caloriques étant donné qu'il comporte des acides aminés contrairement à tous les autres édulcorants intenses. Celles-ci sont de l'ordre de 4 kcal/g. Cependant, il en faut très peu pour obtenir un goût sucré, il y a donc peu de calories apportées au total. De plus, l'aspartame est non stable à la chaleur.

### Composition

Il s'agit d'un dipeptide contenant un acide aspartique lié à de la phénylalanine (figure 2) ce qui lui donne cette propriété d'être déconseillé lors de phénylcétonurie. La FDA oblige à labelliser ces produits.

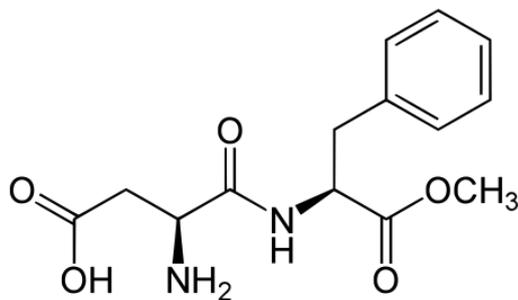


Figure 2 : Figure chimique de l'aspartame [254]

### Métabolisme

Chez l'Homme et les animaux, l'aspartame est hydrolysé dans l'intestin en acide aspartique (40 %), en méthanol (10 %) et en phénylalanine (50 %). Cependant, le méthanol produit est rapidement éliminé par voie respiratoire où il est transformé en métabolites grâce au cycle de Krebs.

Les études toxicologiques (test d'Ames, deux essais de cytogénétiques *in vivo* sur cellules somatiques et l'essai de mutation létale dominante sur cellules germinales) montrent qu'il n'est pas génotoxique, car elles sont toutes revenues négatives [30]. Il n'y a pas non plus d'effet clastogène. L'aspartame administré pendant 110 semaines chez la souris ne présente aucun effet cancérigène à des doses de 1, 2 et 4 g/kg/jour. Cependant, 3 études de

cancérogène réalisées sur le rat sont contradictoires. L'une montre une augmentation de l'incidence des tumeurs du cerveau sans relation effet-dose, la deuxième prouvait le contraire (avec les mêmes critères). Quant à la troisième menée pendant 104 semaines, elle ne provoquait pas d'augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales aux doses testées de 1, 2 et 4 g/kg/jour. Selon des rumeurs il serait mis en cause dans l'apparition de crises d'épilepsie suivant une consommation dose dépendante, mais il s'agirait plus d'une hypersensibilité individuelle à la substance. De plus, il serait en cause dans l'apparition de céphalées, mais aucune relation entre ces deux événements n'a pu être prouvée [30].

### Réglementation et controverse

Il ne sera pas approuvé avant 1981 par la FDA [174] pour un usage dans des aliments spécifiques après une première autorisation de mise sur le marché limitée aux aliments solides en 1974. L'aspartame est autorisé en France en 1988. En 1994, il est approuvé en tant qu'édulcorant [8] et est autorisé dans plus de 90 pays.

L'innocuité de cette molécule est souvent remise en cause et est régulièrement réévaluée par les autorités. Ainsi le JECFA est pour l'innocuité de l'aspartame en autorisant une DJA de 40 mg/kg/jour et une dose sans effet de 4 g/kg/jour correspondant à la dose la plus élevée utilisée au cours des études de cancérogenèse [30]. Cette dose maximale correspondrait à ingérer environ 500 à 600 g de sucre par jour pour une personne pesant 70 kg. Cette limite a donc peu de chance d'être dépassée [196] dans le cas d'une consommation raisonnée.

Selon le rapport de l'EFSA rendu le 10 décembre 2013, l'aspartame est considéré comme non nocif et conclut à sa sécurité aux niveaux actuels d'exposition dans sa première évaluation complète des risques associés à cet édulcorant. Pour réaliser son évaluation des risques, l'EFSA a entrepris un examen rigoureux de toutes les recherches scientifiques disponibles sur l'aspartame et ses produits de dégradation, en tenant compte tant des études menées chez l'animal que chez l'Homme. L'EFSA a eu accès à plus de 600 études et données scientifiques, déjà publiées ou inédites à ce jour. Ils confirment la dose journalière acceptable (DJA) actuelle de 40 mg/kg de poids corporel/jour qui est une protection adéquate pour la population

générale sauf pour les personnes souffrant de phénylcétonurie due à la présence de phénylalanine. Son ADI, lui, est de 50 mg/kg/jour que ce soit pour les adultes ou les enfants [175]. Les experts excluent le risque potentiel que l'aspartame puisse provoquer des dommages au niveau des gènes ou puisse induire un cancer. Il n'entraînerait pas de dommage pour le cerveau et le système nerveux et il n'affecterait pas le comportement ou le fonctionnement cognitif chez les enfants et les adultes. Pour ce qui est de la grossesse, les scientifiques ont noté qu'il n'existait pas de risque pour le développement du fœtus à la suite d'une exposition à la phénylalanine dérivée de l'aspartame à la DJA actuelle.

De plus, les produits de dégradation de l'aspartame sont aussi naturellement présents dans d'autres aliments tels que les fruits et les légumes. Par exemple, une portion de lait écrémé apporte environ 6 fois plus de phénylalanine et 13 fois plus d'acide aspartique qu'une quantité équivalente d'une boisson diététique édulcorée à base uniquement d'aspartame [31].

L'EFSA explique que les principales difficultés sont d'exploiter des sources de données différentes, tant en matière de consommation que de niveaux différents d'aspartame dans les aliments. Elles sont la conséquence de différences nationales en matière de méthodologies et de normes de présentation de données, ou d'autres difficultés techniques rencontrées pour évaluer adéquatement l'exposition.

### Propriétés physiques et chimiques

L'aspartame est un solide cristallin blanc, inodore et légèrement hygroscopique. Il ne possède aucun arrière-goût et reproduit correctement la saveur sucrée. C'est une molécule qui supporte mal la cuisson, elle perd alors son pouvoir sucrant. Cette propriété est dépendante du pH et de la température par exemple, à température ambiante et à pH 4,3 c'est là qu'on le retrouve sous sa forme la plus stable, avec une demi-vie de 300 jours. Son instabilité augmente avec la température ce qui implique qu'il ne puisse pas être utilisé en cuisine. Il reste néanmoins stable à l'état de poudre. Il possède deux constantes d'acidités liées à la présence d'une base aminée et d'un groupement acide (3,1 et 7,9 à 25°C). L'aspartame peut

participer aux réactions de Maillard avec les groupes aldéhydes. Il est faiblement soluble dans l'eau et l'éthanol.

### Consommation

Il est utilisé dans près de 5 000 produits à travers le monde notamment dans les gommages sans sucre, les boissons allégées et autres gâteaux du même type et dans plus de 600 spécialités pharmaceutiques. Cela représente en Europe plus de 2 000 produits au total. Sur le continent européen, l'aspartame est autorisé dans les boissons non alcoolisées (0,6 g/L), les desserts et produits similaires (0,6-1 g/kg), les confiseries (0,5-1 g/kg), les boissons alcoolisées (bières) (0,6 g/L), les compléments alimentaires et autres.

Aux États-Unis, l'aspartame est utilisé essentiellement pour sucrer les boissons énergisantes, mais il peut se retrouver dans de très nombreux produits. Malgré le fait que l'on retrouve cette molécule dans beaucoup d'aliments, la consommation générale même pour une consommation excessive reste bien en dessous de l'ADI. En France, la consommation d'aspartame est très inférieure à la DJA. La consommation moyenne chez un adulte se situe entre 0,05 et 0,4 mg/kg/jour, pour les forts consommateurs entre 1 et 2,75 mg/kg/jour et pour un enfant de 0,13 à 2,8 mg/kg/jour.

On peut le retrouver dans des spécialités telles qu'Equal®, Nutra Sweet® et Natra Taste®. Son goût est considéré comme acceptable.

d. Néotame

### Composition

Communément appelé « le nouvel aspartame » (« néo » -tame), le néotame, de formule chimique :  $N-[N-(3,3\text{-diméthylbutyle})-\alpha\text{-aspartyl}]-L\text{-phénylalanine 1-méthylester méthylique}$ , provient d'une collaboration entre l'entreprise de Monsanto et de certaines universités américaines. Plus précisément, il s'agit de deux Français qui sont à l'origine de sa

découverte en 1991 : C. Nofre et JM. Tinti. Sa structure est assez similaire à celle de l'aspartame : il s'agit d'une structure de base composée de deux acides aminés, l'acide aspartique et la phénylalanine, où l'on a rajouté une fonction amine primaire sur l'acide aspartique. Cela va lui conférer une plus grande stabilité que celle de l'aspartame ainsi qu'un pouvoir sucrant beaucoup plus élevé : 7 000 à 13 000 fois plus sucré que le saccharose. On peut le retrouver sous le nom de E961 sur la liste des additifs alimentaires.

### Réglementation

Il est autorisé depuis 2002 par la FDA à la suite de son autorisation par l'Australie. Il est accepté par la suite en Europe par la directive 2009/163/UE du 22 décembre 2009 en réponse à une demande d'un avis par la Commission européenne. Sa DJA est de 0 à 2 mg/kg. On le retrouve seul ou en association.

### Propriétés chimiques et physiques

Il s'agit d'une poudre blanche. Le néotame a une température de fusion entre 80,9 et 83,4 °C, il est donc stable à la chaleur. Il est également soluble dans l'eau, l'éthanol et l'acétate d'éthyle. Sa masse volumique est de 0,33 g/cm<sup>3</sup>. Son pH isoélectrique est de 5,5.

Il peut facilement s'hydrolyser en milieu aqueux pour donner des produits de dégradation (le méthanol, le N-[N-(3,3-diméthylbutyle)-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-phénylalanine, le N-[N-(3,3-diméthylbutyle)-L-aspartamidyl]-L-phénylalanine 1-ester méthylique, le N-[N-(3,3-diméthylbutyle)-L-aspartamidyl]-L-phénylalanine et le N-[N-(3,3-diméthylbutyle)-L- $\beta$ -aspartyl]-L-phénylalanine 1-ester méthylique. Il ne réagit pas avec les sucres réducteurs tels que le fructose ou le glucose, ni avec les composés d'arôme aldéhydés tels que la vanilline.

### Métabolisme

Les peptidases ne peuvent plus agir suite à l'ajout de ce groupement méthyle ce qui empêche la formation de phénylalanine et donc permet une consommation par les populations atteintes de phénylcétonurie.

30 à 50 % du néotame est absorbé, on observe une concentration maximum plasmatique après 30 min. Ce composé est entièrement éliminé de l'organisme dans les 72 h [196].

L'apport calorique est moindre, on estime qu'il est de 1,2 kJ/g.

e. Acésulfame K ou Ace-K

### Composition

Il s'agit du 5,6-diméthyl-1,2,3-oxathiazine-4(3H)-1,2,2-dioxyde qui fut découvert en 1967 [178] par la compagnie pharmaceutique Hoescht. Il est 200 fois plus sucré que le sucre et est utilisé dans plus d'une centaine de pays parmi 5 000 produits [177]. C'est un produit qui n'est utilisé que dans les aliments aux États-Unis. En 1998, ce composé est approuvé par la FDA dans les boissons [179]. On le retrouve dans des spécialités tel que Sunette<sup>®</sup>, Sweet One<sup>®</sup> et Swiss Sweet<sup>®</sup> [180] ou des médicaments tels le Gaviscon<sup>®</sup> ou l'Imodium<sup>®</sup>.

L'acésulfame K est une combinaison d'un acide aminé et d'un sel de potassium approuvé par la FDA en 1988 pour une utilisation dans l'alimentation et en tant qu'édulcorant de table.

Sa structure est très proche de celle de la saccharine.

Pour synthétiser l'acésulfame K, on part d'un ester ter-butyle d'acide acéto-acétique et d'un isocyanate de fluorosulfonyl ce qui résulte en un composé qui est transformé en amide qui se cyclise à la suite de la présence d'hydroxyde de potassium pour former un dioxyde oxathiazinone. À cause de la forte acidité de ce composé, le sel se produit directement après [185].

### Réglementation

Son code d'additif alimentaire est le E950. Il est approuvé malgré peu d'études de toxicité et suite à deux rejets en 1996 et en 2006 par le National Toxicology Program (NTP) pour des essais. Ce qui l'amène en 1998 à recevoir l'autorisation pour une utilisation dans les boissons et en 2003, il reçoit le statut d'édulcorant ce qui l'inclut dans n'importe quelle classe d'aliment ou de boisson.

Son ADI est de 15 mg/kg/jour. Une enquête faite aux États-Unis montre que dans une vie entière 20 % seulement de l'ADI réglementaire est consommé. Cette dose est donc très faible et a amené les chercheurs à prononcer que cet édulcorant avait peu de risques de toxicité sur le long terme [181]. Cette molécule n'a pas d'effets synergiques concernant la génotoxicité quand il est combiné avec l'aspartame chez la souris [183].

### Métabolisme

Son métabolisme est rapide avec un pic plasmatique obtenu en 1 h et une demi-vie de 2 h 30. 95 % d'acésulfame K est excrété sous forme inchangée dans les urines à la suite d'un passage dans l'organisme sans métabolisation [182]. Il n'a donc aucune action énergétique et n'influence pas le taux de potassium dans l'organisme. Cependant, un de ses produits de dégradation, l'acétoacétamide se révèle toxique à hautes doses, mais au vu de la DJA fixée [184], il ne pose pas de problème.

### Propriétés chimiques et physiques

Il se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche inodore. Il peut très bien se combiner à d'autres édulcorants tels l'aspartame et le sucralose, car il aide à posséder un goût optimal et à produire un effet synergique concernant le goût sucré [182]. En effet, son arrière-goût a essayé d'être masqué par des chercheurs en le mélangeant avec du férulate de sodium.

Il est stable à la chaleur et peut être utilisé en cuisine ainsi que cuit. Il est également stable en milieu acide ou basique modéré et se conserve particulièrement bien ce qui permet de

l'utiliser par exemple dans les dentifrices et les produits pharmaceutiques. Sa température de fusion est de 230 °C et sa solubilité de 270 g/L à 20 °C dans l'eau. Sa masse volumique est de 1,81.

f. Sucralose

### Composition

Il fut découvert en 1976 [8]. C'est le dérivé synthétique du saccharose ce qui en fait l'édulcorant le plus proche du sucre chimiquement. Cependant, il est 600 fois plus sucré que celui-ci et moins utilisé. Cette ressemblance de structure ne l'empêche pas de ne pas provoquer de caries [186]. Le procédé consiste à introduire trois atomes de chlore au lieu de trois groupes d'atomes d'hydrogène et d'oxygène présents sur la molécule de saccharose.

Il a un goût proche de celui du sucre et n'a pas de goût déplaisant par la suite. Il n'est pas toxique ce qui le rend utilisable par tous y compris les femmes enceintes et allaitantes [188].

### Réglementation et études

Il est approuvé par la FDA en 1998 en tant que substitut de sucre dans 15 catégories d'aliments et de boissons ce qui concerne plus de 4 000 produits aux États-Unis et dans plus de 80 pays [187]. On le retrouve dans des spécialités telles que Splenda® et on le dénomme communément E955. Il est employé dans la recherche clinique humaine [176].

Une étude sur l'Homme réalisé par Ford et al. [205] ne montre pas de modifications sur l'appétit et ils en concluent qu'il n'y a pas de modifications sur ces paramètres (PYY, insuline et GLP-1) concernant le sucralose comparé à l'eau.

Brown [225] en conclut qu'il n'aurait pas d'effet sur la sécrétion hormonale sauf s'il est administré avec des sucres caloriques apportés par l'alimentation. En effet, après avoir bu 240 ml de soda édulcoré contenant de l'acésulfame K et du sucralose et après une précharge de 75 g de glucose on observe une augmentation de la réponse au GLP-1 comparé au groupe

administrant de l'eau. Cependant, une autre étude menée par Ma [204] contredit ces résultats, car ils n'observent, eux, aucun effet sur la sécrétion de GLP-1 ou sur l'absorption du glucose intestinal. Ces variations de résultats peuvent s'expliquer par les doses qui sont très différentes selon l'étude indiquée.

Par ailleurs, il présente des effets gastro-intestinaux à la suite d'études faites par Abou-Donia et al [209]. Le Splenda® utilisé chez des rats pendant 12 semaines pourrait faire diminuer une bactérie digestive bénéfique ayant pour conséquences l'apparition d'une prise de poids et d'augmentation du pH fécal (par diminution de la production des acides gras à chaînes courtes) à la suite d'un envahissement dû à des bactéries colonisatrices. Cet envahissement provoquerait des maladies inflammatoires du côlon par inhibition de ces bactéries qui ont une fonction de barrière au niveau digestif. De plus, le sucralose améliore l'expression des cytochromes et affecte des molécules telles que les nutriments et les médicaments par inhibition des protéases enzymatiques digestives [213], ces effets étant retrouvés que ce soit pour de faibles ou de fortes doses. Cependant, ces recherches sont très critiquées scientifiquement.

Il cause aussi selon certains auteurs des migraines [214] [215].

Le sucralose est très utilisé chez l'enfant pour combattre l'obésité selon certaines sources [212] contrairement à ce que peuvent dire et conclurent les autorités et les articles scientifiques [156].

Le sucralose a la capacité de produire [238] des métabolites de la famille des chloropropanols. Ces composés ont la capacité de se former en association avec le glycérol et les lipides lors de la cuisson. Ces composés sont cancérigènes, mais non génotoxiques et le CSAH (comité scientifique de l'alimentation humaine) a déclaré une DJA de 2 µg/kg pour cet additif. Aucune tératogénicité n'a été remarquée que ce soit au niveau du développement fœtal chez les rats et les lapins durant l'organogénèse [211]. Au niveau de sa toxicité, les études ne montrent pas d'effets cancérigènes ni génotoxiques. Il n'y a également pas d'accumulation dans l'organisme ni de bioréaction. Les autorités en ont donc conclu qu'il n'y a pas de danger à en consommer sur le long terme dans les limites des doses fixées, mais de rester tout de même prudent [190].

## Métabolisme

Il n'est pas reconnu comme carbohydrate contrairement au sucre par l'organisme ce qui lui donne une faible absorption digestive. Il reste inchangé en subissant peu de métabolisation [182]. En effet, celui-ci possède une excrétion rapide. Au total, 80 % du sucralose n'est pas absorbé par le tube digestif et 20 % traversent la barrière intestinale. La majorité du sucralose absorbé est métabolisé par le foie pour être finalement excrété par voie biliaire.

## Propriétés physiques et chimiques

Il s'agit d'une poudre blanche cristalline, presque inodore et inerte. Il est extrêmement stable à l'acidité et à la chaleur et supporte bien les variations de pH [189][196].

En récapitulatif, voici un tableau (tableau 8) synthétisant les noms d'usages et commerciaux des édulcorants intenses que l'on vient de voir, leur pouvoir sucrant, leur utilisation dans l'alimentation, leur EDI et ADI ainsi que leur DJA :

Noms communs et spécialités	Pouvoir sucrant (par rapport au saccharose)	Utilisation alimentaire	ADI et EDI (selon la FDA)	DJA (mg/kg/jour) norme européenne
Aspartame E951 NutraSweet® Canderel® Equal® Natra Taste®	160 - 220	Additif alimentaire	ADI: 50 mg/kg EDI: 0,2-4,1 mg/kg	40
Acésulfame K E950 Sunett® Sweet One® Swiss Sweet®	200	Additif alimentaire	ADI: 15 mg/kg EDI: 0,2-1,7 mg/kg	15 (JCFA 1991) 9 (SCF 2000)
Néotame E961	7 000 – 13 000	Additif alimentaire	ADI: 18 mg/kg EDI: 0,05-0,17 mg/kg	0,3 (FDA 2002) 0,6 (AFFSA 2004) 2 (JECFA 2003, EFSA 2006)
Sucralose E955 Splenda®	400 - 600	Additif alimentaire	ADI: 5 mg/kg EDI: 0,1-2,0 mg/kg	15
Cyclamate E952 Sucaryl® Sugar Twin®	30 - 50	Edulcorant de table seulement		11
Saccharine E954 Sweet'N low® Sugar Twin® Necta Sweet®	300	Edulcorant de table seulement	ADI: antécédents de sanctions → pas d'ADI déterminé EDI: 0,1-2 mg/kg	2,5
Stévia, glycosides de stéviol E960	250	Statut GRAS Utilisée en tant qu'édulcorant dans une variété d'aliments et comme édulcorant de table	ADI : 4 mg/kg EDI: 1,3-3,4 mg/kg	4

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des édulcorants sans valeur nutritive approuvés par la FDA et l'Union européenne montrant leur pouvoir sucrant, leur DJA et la dose d'emploi autorisée selon le pays [30] [176]

## VII. Évaluation du risque des édulcorants

Leur autorisation ainsi que leurs conditions d'utilisation sont harmonisées au niveau de l'Union européenne. Dans le cadre de la législation européenne [196], leur emploi dans l'alimentation doit faire l'objet d'une autorisation.

Les édulcorants font l'objet d'une évaluation du risque toxicologique au niveau européen [30]. Le risque est la probabilité pour qu'un effet indésirable survienne à la suite de l'absorption d'une denrée alimentaire présente un danger. L'évaluation est soumise à un certain nombre de principes et de contraintes. Par exemple, il faut prendre en compte que l'utilisateur sera exposé à ces produits tous les jours de sa vie. Il faut donc évaluer le risque sur une exposition quotidienne. De plus, dans ces études, aucun effet indésirable n'est toléré contrairement aux médicaments et l'expérimentation humaine est interdite pour des raisons éthiques. Tous les effets toxiques potentiels doivent être couverts.

L'évaluation du risque se divise en 4 étapes :

### 1. Identification du danger

Il s'agit des effets indésirables pouvant être induits par la molécule.

### 2. Caractérisation du danger

Il permet d'identifier les doses induisant les effets indésirables et les doses sans effets indésirables. Cette étape permet de définir une valeur toxicologique de référence, la dose journalière acceptable (DJA). Il s'agit de la quantité d'une molécule qu'un individu peut consommer tout au long de sa vie sans courir aucun risque pour sa santé. Elle est déterminée à partir de la dose sans effet (DSE ou NOAEL) avec deux facteurs de sécurité : la variabilité inter spécifique et intra spécifique. La DJA est égale à la DSE/100 et est exprimée en mg ou µg/kg de poids corporel/jour. Il peut y avoir également un facteur de sécurité appliqué pour les molécules ayant des effets cancérigènes ou tératogènes.

Il existe plusieurs types de DJA :

- DJA classique (exprimée en mg/kg/jour)
- DJA temporaire (en attente de données complémentaires)
- DJA sans limites ou non spécifiée (pas de doses cibles, car par d'effets indésirables notés)
- DJA non fixée (données toxicologiques insuffisantes)
- DJA supprimée ou suspendue (données insuffisantes pour conclure de nouvelles données toxicologiques)

Plusieurs études sont requises pour un édulcorant selon les lignes directrices OCDE pour les essais des produits chimiques :

- Étude de toxicocinétique (OCDE 417) permettant d'évaluer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de la molécule.
- Études de toxicité orale subchronique (OCDE 452) : caractériser le profil toxicologique d'une substance (exposition pendant toute la vie de l'animal)
- Essais de toxicologie génétique = génotoxicité : détecter des produits chimiques qui exercent des effets toxiques en interagissant avec l'ADN des cellules, il faut au minimum un test de mutation sur cellules bactériennes (test de Ames OCDE 471), un test de mutation génique sur cellules de mammifères in vitro (OCDE 476) et un test de génotoxicité in vivo (test du micronucleus OCDE 474). Si une molécule est génotoxique, elle n'obtiendra pas de DJA, car son effet sera sans seuil acceptable.
- Études de cancérogenèse (OCDE 451) : suivre l'évolution d'éventuelle apparition de tumeurs chez des animaux tout au long de leur vie après ou durant l'exposition de la molécule à tester.
- Études sur la reproduction (OCDE 415 et 416) : à la suite d'une exposition orale suivie sur le fonctionnement de la reproduction chez le mâle et la femelle.
- Études de tératogenèse (OCDE 414) : à la suite d'une exposition orale suivie des anomalies structurelles ou fonctionnelles permanentes au cours du développement embryonnaire.

En ce qui concerne le risque d'allergie, il n'existe à ce jour aucune méthode fiable et sûre permettant de le mettre en évidence.

### 3. Évaluation de l'exposition

On observe pour cela 2 types de données : d'une part, la concentration de la substance présente dans les denrées alimentaires et d'autre part la consommation de ces denrées.

Il y a aussi 2 niveaux de consommation : la moyenne des consommations de chaque denrée et la consommation des forts consommateurs plus des groupes particuliers tels que les enfants ou les personnes âgées.

Les enquêtes de consommation sont actuellement les plus utilisées en France et sont réalisées par l'ANSES (l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail).

L'exposition totale se calcule de la manière suivante :

Exposition totale du consommateur =  $\sum$  exposition induite par la consommation de chaque denrée (= dose X consommation de denrée concernée consommée chaque jour)

### 4. Caractérisation du risque

L'exposition du consommateur sera comparée à la DJA :

- Si l'exposition est inférieure à la DJA → la substance ne fait pas courir de risque = l'autorisation est acceptée.
- Si l'exposition est supérieure à la DJA → la substance fait courir des risques aux consommateurs = des décisions nécessaires seront prises.

L'évaluation du risque est déterminée par des agences de sécurité alimentaire indépendantes des gestionnaires du risque. Ce sont néanmoins les gestionnaires du risque au sein de la Commission européenne, du Parlement européen et des États membres de l'UE qui ont la

responsabilité finale de définir et d'adopter les mesures requises en temps opportun [31] et en tenant compte des avis scientifiques reçus ainsi que d'autres considérations éventuelles.

En Europe, c'est l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire (EFSA) qui a succédé au Scientific Committee of Food (SCF).

En France, il s'agit de l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) qui a succédé en 2010 à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA).

Aux Etats-Unis c'est la Food and Drug Administration (FDA).

Au niveau international, il existe un comité mixte OMS/FAO qui s'appelle le Joint Expert Committee for Food Additives (JECFA) qui donne également des avis qui font autorité dans les nations dépourvues d'agences de sécurité.

## VIII. Limites d'utilisation des édulcorants

Étant donné le large domaine d'utilisation des édulcorants il est intéressant de noter leurs limites pour ainsi savoir de quelle manière les utiliser raisonnablement.

### 1. Effets indésirables

On les retrouve principalement pour les polyols et l'aspartame qui sont souvent très critiqués au niveau de leurs études.

#### a. Polyols

Leur consommation quand elle est excessive peut causer des troubles gastro-intestinaux et avoir des effets laxatifs. Ce ne sont pas des effets indésirables à négliger. Ce phénomène s'explique par une absorption faible au niveau intestinal, les polyols préférant la voie de la fermentation pour être métabolisés. Ces effets sont retrouvés en fonction de la quantité

ingérée de polyols ainsi que de la sensibilité individuelle. Au niveau réglementaire, l'étiquetage se doit de mentionner les quantités des substances contenant des édulcorants dans le produit en plus d'une phrase d'avertissement : « une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs ».

C'est donc à la personne de faire le rapport bénéfice/risque pour sa santé si elle sait l'apprécier. Par exemple lors d'un remplacement du sucre par des polyols au niveau de gâteaux ceux-ci n'auront pas exactement les mêmes propriétés que le sucre comme au niveau de son rôle de texture. Bien qu'ils apportent un goût sucré, l'industriel [232] sera donc forcé d'augmenter la quantité de polyols à celui que normalement il met avec le sucre.

#### b. Aspartame

La consommation d'aspartame est fortement contre-indiquée chez les personnes atteintes de phénylcétonurie, maladie héréditaire rare touchant 1 nouveau-né sur 17 000 que ce soit autant chez les filles que chez les garçons. Cette pathologie est diagnostiquée à la naissance à l'aide du test de Guthrie qui permet un dépistage rapide de ces enfants atteints et de les prendre en charge le plus tôt possible à l'aide d'un régime alimentaire adapté. Cette pathologie est due à un défaut en phénylalanine-4-hydroxylase, qui est l'enzyme hépatique nécessaire pour convertir la phénylalanine en tyrosine. La phénylalanine étant un acide aminé essentiel dont les apports dépendent uniquement de l'alimentation. Il faut donc chez ces personnes atteintes diminuer le taux de protéines en contenant trop (protéines de la viande, des œufs, du fromage, des volailles, des produits laitiers et des céréales) pour éviter ainsi une accumulation par l'organisme pouvant se traduire par des troubles neurologiques sévères tels qu'un retard mental (déficit intellectuel et psychomoteur), des troubles du comportement (hyperactivité, agressivité), des spasmes, de l'épilepsie, ainsi que des atteintes au niveau cutanée et des phanères.

Au niveau de la réglementation, l'étiquette des produits contenant de l'aspartame doit indiquer la mention « contiens une source de phénylalanine » ou « contiens de l'aspartame ». Il faudra également éduquer l'enfant à éviter les confiseries, les boissons et les chewing-gums

sans sucre contenant de l'aspartame. Il est aussi indispensable de penser à avertir le médecin ou le pharmacien lors de la prescription ou lors de la délivrance de médicaments en contenant.

La femme enceinte doit elle aussi faire attention au niveau de l'aspartame. Elle devra donc suivre un régime permettant d'obtenir un contrôle métabolique strict. Les risques sont de voir passer la phénylalanine au niveau placentaire et dans le sang du fœtus où il y aura alors un risque d'embryofoetopathie associé à un retard de croissance intra-utérin et à des malformations.

## 2. Contraintes liés à la substitution

### a. Contraintes technologiques

On en a parlé précédemment, mais le sucre a d'autres facultés que celle de sucrer un aliment ou une substance. Il participe à donner de la texture à des produits, il peut intervenir aussi dans la conservation des aliments qu'ils soient salés ou sucrés. En effet, le saccharose et les monosaccharides empêchent la prolifération bactérienne dans les confitures et les gelées. Ils permettent également de conserver l'humidité et le moelleux des produits de boulangerie évitant un rassissement et une oxydation précoce. Les sucres permettent aussi de fermenter les levures, procédé très utilisé pour la fabrication du pain de mie industriel et en brasserie, ainsi que d'abaisser le point de congélation des aliments les rendant indispensables dans les produits surgelés.

Il est donc très difficile de parvenir à diminuer, voir à éradiquer le sucre dans le domaine de l'industrie agroalimentaire. La substitution de sucres doit pour cela réaliser de nombreuses recherches et d'investissements à la fois techniques et financiers pour pouvoir y parvenir.

### b. Contraintes énergétiques

Il est nécessaire à l'organisme d'avoir un apport suffisant en protéines, lipides et glucides (macronutriments) et en oligo-éléments, vitamines et minéraux (micronutriments) pour

permettre une énergie suffisante. Ces besoins permettent de lutter contre l'apparition de maladies et d'assurer la constitution des réserves et le maintien de l'équilibre physiologique. Ces besoins sont individuels et propres à chacun et varient en fonctions de divers paramètres (poids, sexe, taille, état physiologique, activité physique...).

Ainsi le cerveau a un besoin constant d'apport en glucides par la circulation sanguine. Des études montrent que la consommation d'un repas ou la prise d'une boisson sucrée améliore fortement les capacités intellectuelles que ce soit au niveau de la mémoire, de la réactivité ou de l'attention. De plus, les glucides permettent de réduire l'état de fatigue de l'organisme. Les apports totaux sur une journée sont de 50 à 55 % des apports énergétiques.

Les états physiologiques demandant un apport énergétique particulier comme c'est le cas des nourrissons, des enfants en bas âge ou des femmes enceintes, ne conviennent pas à une prise d'édulcorants qui pourraient modifier fortement ces constantes énergétiques. Des études que nous verrons plus tard le confirment. En effet, ces populations n'ont pas les mêmes besoins que ce soit au niveau qualitatif ou quantitatif. Prenons l'exemple d'un nourrisson : ses besoins sont de l'ordre de 100 à 110 kcal/kg/jour au cours des premières semaines de sa vie alors que vers l'âge de 1 an jusqu'à 3 ans ses besoins diminuent et s'approchent plus de 90 kcal/kg/jour pour arriver à l'âge de 5 ans vers un objectif de 1500 à 1800 kcal/kg/jour. Au contraire si l'on prend l'exemple d'un sportif de haut niveau sa dépense énergétique peut être multipliée par deux, voir plus par rapport à un adulte normal. De plus, il est démontré que les boissons édulcorantes n'ont aucun intérêt dans la pratique sportive étant donné que lors d'un exercice physique on puise dans les réserves de glycogène et que l'administration de sucre juste avant ou pendant un exercice peut faire éviter de puiser trop rapidement dans celles-ci. Le sucre est donc indispensable dans ces cas-là par son rôle de réhydratant rapide et d'apport rapide en glucose. Il ne peut se substituer au risque de voir apparaître une fatigue précoce. Les édulcorants peuvent néanmoins être utilisés entre les périodes de compétition pour permettre au sportif de maintenir son poids corporel toujours dans le cadre d'un régime alimentaire équilibré [233].

#### c. Contraintes liées aux édulcorants

De par leurs propriétés, les édulcorants posent des problèmes. Pour pallier à ceci, ils sont souvent mis en association.

On peut prendre l'exemple de l'aspartame qui se dégrade très facilement au contact de la chaleur et qui va se transformer rapidement en dicétopipérazine, composé ayant une DJA bien inférieure à celle de l'aspartame (7,5 mg/kg/jour) comme nous venons de le voir précédemment. On préfère donc l'associer le plus souvent avec de l'acésulfame K qui permet de le cuire et en plus d'en améliorer le goût. L'acésulfame K permet de compenser la perte de pouvoir sucrant de l'aspartame et permet ainsi de réduire la quantité de dicétopipérazine.

Un autre exemple peut être illustré par les cyclamates qui procurent un arrière-goût métallique et qui n'ont pas un pouvoir sucrant très important. On peut donc les associer à la saccharine et à ses sels, cela permettant d'atténuer ce goût non agréable.

La saccharine, par ailleurs, possède une saveur amère qui augmente avec la température. Son association avec les cyclamates (1 part de saccharine pour 10 de cyclamates) permet de réduire également ce goût.

### 3. Controverses et questions en suspens

Les édulcorants ont à la fois une image négative et positive grâce à l'influence des médias (internet, télévision...) et véhiculent une image de minceur et de bien-être bien que leur innocuité et leurs avantages soient sans cesse remis en cause. Ces questions restées en suspens concernent la plupart du temps leurs effets indésirables.

#### a. Femmes enceintes

L'état physiologique de la femme enceinte fait que ses besoins énergétiques augmentent du fait du développement croissant du fœtus. La gestation entraînant en plus une prise de poids indépendante de la croissance fœtale. Par ailleurs, plusieurs mécanismes physiologiques et comportementaux permettent de réduire au maximum les besoins énergétiques chez la femme enceinte. Les dépenses liées à l'activité physique sont réduites et la constitution des nouveaux tissus ne demande pas de supplément alimentaire particulier. On conseille donc à une femme enceinte de ne pas changer ses dépenses alimentaires, l'équilibre étant établi de par lui-même.

Des études sur les édulcorants ont été menées sur la femme enceinte pour pouvoir évaluer leurs effets potentiels. Ainsi une étude épidémiologique faite par questionnaire en 2010 montre que la prise de boissons non alcoolisées contenant des édulcorants est reliée à un risque accru d'accouchements prématurés [234]. Les auteurs montrent une relation dose-effet significative entre la consommation de boissons gazeuses édulcorées et la fréquence des accouchements prématurés (accouchements prématurés non spontanés) [235]. Cependant selon l'ANSES et l'EFSA il n'est pas possible d'établir de liens de causalité au regard du manque d'informations sur l'historique des patientes, des conditions d'accouchements prématurés et de la prise d'autres sources alimentaires d'édulcorants.

D'après l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), 7 femmes enceintes sur 10 consommeraient des édulcorants intenses au cours de leur grossesse. Cependant, les apports concernés sont loin d'atteindre les DJA établies pour chaque édulcorant.

Aujourd'hui, il n'est donc pas possible de pouvoir conclure à un véritable effet nocif ou à un quelconque risque que ce soit sur la santé de la mère, des paramètres obstétricaux ou de celle du fœtus. Il en est de même pour les effets bénéfiques. L'ANSES continue donc ses travaux [236] [237] en se concentrant sur des études sur la population générale englobant toutes les tranches d'âge en vue d'aboutir à de nouvelles recommandations si elles ont lieu d'être.

#### b. Les enfants

D'un point de vue réglementaire l'American Dietetic Association [156] a confirmé que les édulcorants artificiels ne présentent pas de risques dans la limite des ADI donnés pour chaque édulcorant. Les prises journalières prises par les enfants sont bien en dessous des ADI données. Cependant l'Institute of Medicine (IOM) n'accepte pas la prise de ces édulcorants par des enfants, car cela contribuerait à remplacer entièrement le lait ainsi que les jus de fruits au petit déjeuner. De plus, il est nécessaire d'avoir plus d'études au niveau de l'effet de ces édulcorants sur la gestion du poids ainsi que de leur toxicité sur le long terme vis-à-vis de cette population. The American Academy for Pediatrics note que les édulcorants artificiels ne

sont pas étudiés pour cette tranche d'âge et qu'ils ne devraient pas faire majoritairement partie de leur alimentation.

### c. Médicaments

À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes concernant les interactions médicamenteuses vis-à-vis des édulcorants, alors que ce sont des substances qui, comme les médicaments, sont absorbées, distribuées, métabolisées et éliminées par notre organisme. Ces molécules ont donc la même place que n'importe quel autre médicament en ce qui concerne les interactions.

Certains édulcorants sont absorbés et doivent franchir la barrière intestinale, c'est-à-dire, que si un médicament et un édulcorant sont absorbés en même temps par diffusion passive, il y aura forcément plus ou moins compétition entre les deux molécules ce qui entraînera une moins bonne absorption pour l'un des deux composés.

Au point de vue de leur dégradation, les édulcorants ont la capacité d'être métabolisés par les mêmes enzymes que celles des médicaments. Même si l'on ne sait pas précisément quels métabolites sont en cause, les données actuelles suggèrent que les enzymes responsables du métabolisme du sucralose appartiennent à la famille des cytochromes P450, ceux-ci étant impliqués dans plus de 70 % des voies de métabolisation des médicaments. On peut donc dire que l'utilisation de sucralose pose des questions sur l'influence que les édulcorants peuvent avoir quant à la biodisponibilité des médicaments.

L'élimination se fait principalement par voie urinaire pour les médicaments que ce soit sous forme inchangée ou sous forme de produits de dégradation. Cependant, une sécrétion active est remarquée montrant que les molécules sont sécrétées dans la lumière du tubule à l'aide de systèmes de transport spécifiques consommant de l'énergie et ayant une capacité de saturation. On peut alors voir à ce niveau à nouveau des phénomènes de compétition. Prenons l'exemple du méthotrexate qui est principalement éliminé par voie urinaire. Si l'utilisation d'édulcorants se fait en même temps que cette molécule, on pourra avoir une compétition entre celles-ci pouvant entraîner par la suite une toxicité sévère pouvant s'avérer très grave (insuffisance rénale, accumulation de métabolites toxiques...). Les édulcorants pouvant affecter cette voie de métabolisation sont la saccharine et les glycosides de stéviol.

Les édulcorants intenses auraient aussi comme propriété d'agir sur les bactéries gastro-intestinales en agissant sur leur croissance. Cela aurait pour conséquence la perturbation du nombre et de l'équilibre bactérien ce qui entraînerait des répercussions sur de nombreux processus biologiques, sur la synthèse de vitamines, l'absorption du calcium ou sur la pharmacocinétique des médicaments.

d. Cancers (cf. partie C sous partie XII)

En réponse à l'ensemble de ces études et de ces analyses, on peut en déduire que les édulcorants suscitent une polémique. Ce sont certainement les additifs alimentaires les plus critiqués, mais aussi ceux qui sont le plus contrôlés et réévalués. Cependant, l'avis de la commission européenne est resté la même malgré toutes les controverses émises.

## Partie B - la Stévia : une plante aux multiples propriétés

I. La plante : *Stevia rebaudiana bertonii*

1. Classification

Selon la classification APGIII datant de 2009 et étant la plus utilisée [1] [3], on peut trouver la Stévia dans la famille des Astéracées (Figure 3). Il existe plus de 200 espèces appartenant au genre *Stevia* (environ 230 connues à ce jour). *S. rebaudiana* est la seule qui a la capacité sucrante [1].

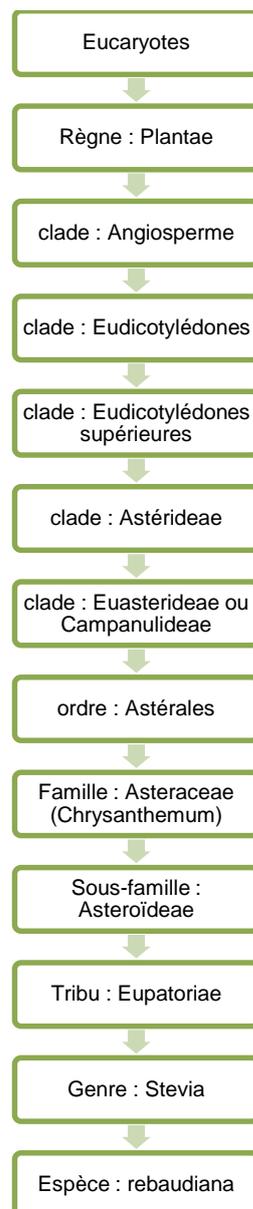


Figure 3 : Classification APGIII de *Stevia rebaudiana* [15]

On l'appelle aussi *Eupatorium rebaudianum* Bertonni qui est un synonyme et son nom vernaculaire, courant est Stévia.

Au Paraguay plusieurs écritures sont possibles dérivant de noms indiens : « Caà-éhê », « Kaa-hée », « Caa-hée » ou « Kaa-héo ». Elle est dénommée « ka'ahé'é » par les Indiens Guaranis, ka'a signifiant l'herbe, on peut traduire cette expression par « herbe qui sucre » ou « herbe douce ».

En France c'est l'herbe sucrée du Paraguay ou chanvre d'eau alors qu'en anglais elle a plus d'appellation tel que : Stevia, honey grass, sweet plant, sweet herb, sugar leaf. Quant aux Espagnols ils utilisent plus souvent le terme « Yerba dulce », la dénomination « l'herbe miel », (« sweet honey herb ») elle [14], est donnée par les populations locales d'Amérique du Sud.

## 2. Origine historique et géographique

Il s'agit d'une plante vivace sauvage, herbacée puis arbustive après quelques années [3], provenant des zones d'altitude [7]. A l'origine elle pousse dans la montagne d'Amambay, du nord-est du Paraguay, mais on peut la retrouver également au sud du Brésil, au Mexique et au nord de l'Argentine. La Stévia vit en zone tropicale et tempérée chaude [4], en climat semi-aride. Elle est sensible au gel et à la sécheresse. *Stevia phlebophylla* [9], une espèce disparue appartenant au même genre provenant du Mexique, contenait également du stévioside, mais en quantité moindre comme le montre l'étude d'un laboratoire biologique belge.

Les tribus indiennes l'utilisent depuis longtemps comme médicament. En effet, les extraits de Stévia ont été longtemps utilisés dans le traitement du diabète, de l'hypertension et comme contraceptif [3] par les populations d'Amérique du Sud ou comme ingrédient culinaire pour sucrer le thé et contrer l'amertume du mate ainsi que de nombreux autres aliments et boissons [15]. Au Paraguay, l'effet contraceptif est obtenu par infusion de feuilles alors que l'effet antidiabétique est obtenu par décoction. Les autres propriétés que les Indiens Guarani lui reconnaissent sont la prévention des caries, l'élimination de la plaque dentaire, l'aide à la digestion, la stimulation intellectuelle, l'action anti-séborrhéique sur la peau, ainsi que des effets antimicrobiens et antifongiques.

La Stévia vient du nom du botaniste et médecin espagnol Petrus Jacobus Stevus (Pedro Jaime Esteve) qui l'étudia pour la première fois au 16<sup>ème</sup> siècle à la suite de l'invasion espagnole. Un botaniste suisse émigré au Paraguay, Moises Santiago Bertoni qui la découvre en 1887 lui donne ensuite son propre nom officiel en 1906.

En 1921, elle est présentée comme une plante à fort potentiel commercial au département d'État de l'agriculture américaine.

En 1931, les chimistes français M.Briedel et R.Lavielle isolent les glycosides donnant le pouvoir sucrant ainsi que les stévioides et le rebaudioside par cristallisation [14]. Malheureusement à cette époque, la technologie indispensable à une production industrielle n'existait pas stoppant ainsi son expansion.

Durant la Seconde Guerre mondiale, un botaniste, Ronald Melville propose de cultiver la Stévia pour pallier à la rareté du sucre. Les Japonais seront les plus réceptifs et en 1954 lancent sa culture.

### 3. Description de la plante

C'est une plante de petite taille ayant une hauteur allant de 30 à 40 cm, mais lorsqu'elle est cultivée elle peut atteindre 2 m de haut [14]. On la trouve souvent à l'état sauvage par groupement de 2 à 3 plants. Le tronc ou la tige principale, les branches secondaires ou ramifications, et les feuilles sont couvertes d'un fin duvet blanc. Il y a de multiples ramifications au niveau du tronc ce qui en fait une plante ayant un feuillage dense. La tige est noueuse et peut prendre des formes variées.

Elle possède des feuilles crénelées [15], lancéolées contenant la saveur sucrée. Elles sont opposées, subsessiles avec des entrenœuds de 2 à 4 cm. Elles sont la plupart du temps pétiolées avec des nervures réticulées ou pennées. Sur la face inférieure, les feuilles présentent trois nervures primaires proéminentes, ainsi que des nervures secondaires qui sont peu marquées à la face supérieure. Celles-ci ont une longueur variant entre 3 et 5 cm et une largeur d'environ 2 cm. Une odeur assez forte se dégage lorsque les feuilles sont broyées. Plus les feuilles sont âgées, plus les glycosides sont abondants. La teneur moyenne s'élève à

10 %. Les feuilles contiennent plus [1] de carbohydrates (cellulose, fibres solubles) et de cendres, mais moins de lipides et de protéines.

Ses petites fleurs sont blanches ou bien violet-rose [11] selon les espèces et apparaissent en août-septembre. Les racines sont filiformes et denses.

Ses fruits sont des akènes fusiformes à 5 faces anguleuses à papus duveteux. Les graines sont dispersées par le vent et font 3 mm.

#### 4. Formes d'utilisations

Le stéviolose est produit principalement par les tissus foliaires de la Stévia [3], extrait à partir de feuilles séchées et plus particulièrement les jeunes feuilles. On peut également en trouver au niveau de ses racines et de ses tiges, cependant le rebaudioside A [153], lui, n'est contenu que dans les feuilles de la plante (figure 4).

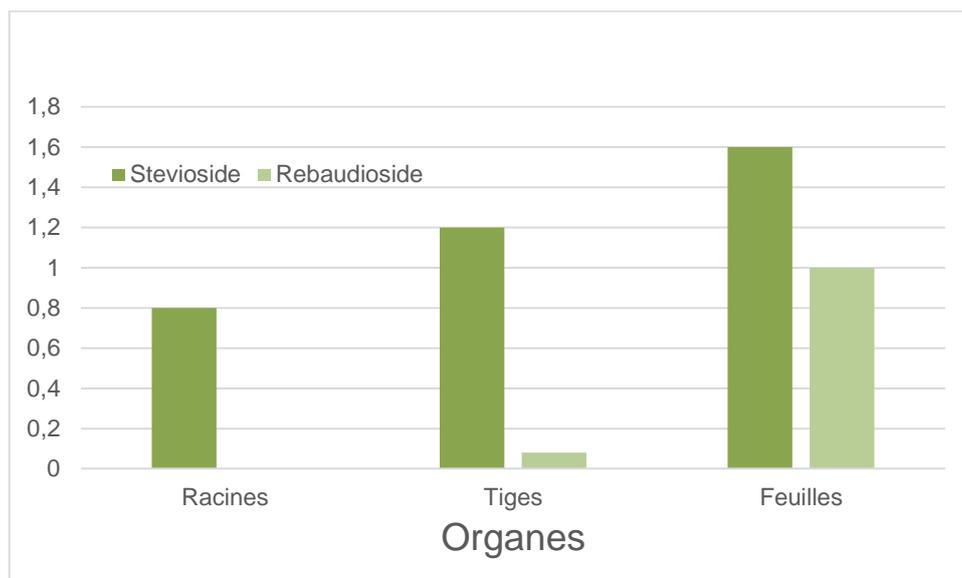


Figure 4 : Taux de stéviolose et de rebaudioside A dans les organes de la Stévia [156]

On peut incorporer directement la Stévia dans l'aliment liquide ou solide à sucrer [4] que ce soit en infusion ou sous forme de teinture ou de tisane, en poudre, en liquide ou en gélules.

Il existe également des extraits aqueux ou hydroalcooliques de Stévia. Les extraits concentrés et purifiés jusqu'au stéviolose pur qui se révèlent être 400 fois plus sucrants que le sucre n'ont pas de goût végétal contrairement à l'extrait complet ou à la poudre sèche.

## 5. Culture

La propagation se fait [4] :

- En semis par les graines qui sont stériles (10 à 30 % de germination). Elles ont une durée de vie inférieure à 3 mois [12]. Il faut donc semer assez vite après la récolte des graines. À réaliser plutôt en automne en maintenant une température de 20 à 25 °C. Les graines germent en 7 à 14 jours.
- Par marcottage qui se fait en séparant la racine de la plante bien développée à l'automne ou en isolant les petites tiges secondaires et leurs racines qui se développent au printemps.
- Par bouturage en pratiquant une culture de tissu. C'est le cas des plantations industrielles avec des méthodes plus avancées, pour avoir des plants à haut rendement en substance active. En effet, on peut allonger ainsi la durée de vie de cette plante qui est normalement de 6 saisons.

Ces deux dernières méthodes donnent de meilleurs résultats (95 % de réussite).

Si les conditions hivernales sont trop difficiles et que la plante n'est pas protégée, la Stévia devient alors annuelle.

Pour avoir des conditions de culture optimum, il faut une exposition permanente au soleil (entre 12 et 16 h par jour), en évitant une exposition directe et en ajoutant une autre source de lumière si possible pour recréer son environnement climatique. Il faut également une humidité de l'air et du sol constante nécessitant un arrosage 2 à 3 fois par jour. Il faut néanmoins que le sol soit bien drainé, pas trop fertile et de préférence acide et sablonneux [16]. Les feuilles sont récoltées [13] puis séchées au soleil.

## 6. Production et rendement

La Chine est le premier producteur mondial [7]. Elle produit à elle seule 20 kilos de Stévia toutes les minutes et 80 % de la Stévia mondiale. Ce pays la cultive sur 20 000 hectares de terre concentrée sur 4 provinces : Jiangsu, Anhui, Shandong et Heilongjiang. Ces cultures

produisent 2 000 à 3 000 tonnes de Stévia qui sont consommées tous les ans par les Japonais et les Coréens.

Depuis peu, de grands groupes internationaux comme l'industriel américain Cargill s'implantent en Chine pour produire leurs propres édulcorants à base de Stévia.

Par la suite, de nombreux pays [3] se sont lancés dans la culture de la Stévia : l'Argentine, le Brésil, le Mexique, les États-Unis, la Tanzanie, l'Indonésie, la Corée, Taïwan, l'Afrique du Nord, l'Australie, le Canada, l'Inde, Israël, la Russie et, depuis 2010, la France.

Un hectare de Stévia donne 70 kg de stéviolose selon la WSO (World Safety Organization).

La Stévia a l'avantage d'un rendement annuel à l'hectare [25] bien meilleur que ses concurrents : pour la canne à sucre (6 à 8 tonnes/ha) c'est 700 à 900 kg de sucre, pour la Stévia (3 à 4 tonnes/ha), avec 1 tonne de feuilles de Stévia on obtient de 3,6 à 4,5 kg de stéviolose, ce qui équivaut de 1 400 à 1 800 kg de sucre.

#### 7. Conditions de conservation et d'utilisation

On retrouve l'extrait de Stévia sous forme d'une poudre cristalline blanche [7]. Les feuilles se conservent indéfiniment à l'état sec [2]. Son pH est entre 4,5 et 7,0 lui conférant un pH acide [1]. Ses molécules sont stables à la chaleur, mais peu solubles dans l'eau. Elle n'est pas fermentable. De plus, elle a une densité de 1,58 g/cm<sup>3</sup> et sa température d'ébullition est de 1103,5 °C à 760 mmHg.

La poudre de Stévia est stable dans les produits agroalimentaires [20], il est donc peu vraisemblable que d'autres métabolites, c'est-à-dire d'autres produits de dégradation du stéviol, puissent être générés. D'autres travaux de la même étude ont montré qu'aucun produit de dégradation n'est détecté dans la poudre destinée à être consommée lorsque celle-ci est maintenue à une température de 105 °C pendant 96 heures. De plus, aucune dégradation significative n'a été constatée sur une période de 25 semaines dans des conditions simulant l'utilisation dans des boissons sans alcool, c'est-à-dire pH 3,0,

température ambiante d'environ 21 °C et mis en réfrigération à environ 4 °C, dans une matrice aqueuse à base d'acide citrique.

De plus, la poudre de Stévia fond à une température de 196 °C [11] sans brunissement ni décomposition. De ce fait, son utilisation dans la cuisine de tous les jours est possible puisqu'elle est résistante à la chaleur.

## II. Composition chimique

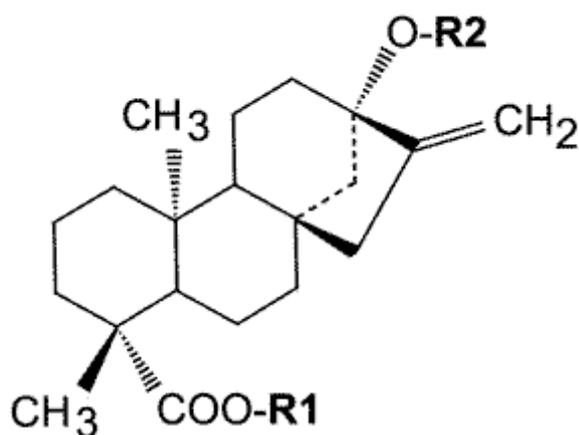
### 1. Molécules

La Stévia contient 10 % de glycosides de stéviols (diterpènes glycosylés [3]) dont le pouvoir sucrant va de 40 à 300, mais ne contient pas de calorie [7]. Le stéviolside comprend un aglycone (stéviol) et 3 molécules de glucose. En plus du stéviolside plusieurs autres composés ont été identifiés tels que le steviobioside ou le dulcoside A. Tous ces diterpènes glycosylés ont la même structure de base (stéviol), mais différent par la position des résidus glycosidiques en C13 et C19 [61] (figure 5).

#### Les composés sucrants de la Stévia = dérivés diterpéniques glycosylés [62]

- Le stéviolside qui a un goût mentholé avec une légère amertume. Il représente 5 à 10 % de l'extrait sec. Son pouvoir sucrant (PS) est compris entre 250-300 et son poids moléculaire (PM) de 804,87.
- Le rebaudioside A. Il est sans amertume et représente 2 à 4 % de l'extrait sec. PS : 200-400 et PM : 967,01.
- Le rebaudioside C = dulcoside B. Il constitue 1 à 2 % de l'extrait sec. PS : 20-75 et PM : 951,01.
- Le dulcoside A. Cette molécule est présente de 0,5 à 1 % de l'extrait sec. PS : 20-75 et PM : 788,87.
- Le rebaudioside B qui a une saveur amère très marquée.

- Le stéviol (= acide ent-13-hydroxykaur-16-ène-19-oïque [3] ou acide ent-kaurénoïque hydroxylé) et l'isostéviol qui n'ont ni saveur sucrée ni saveur amère. PM : 318,45.
- Le stéviolbioside. PM : 642,73.
- Le rebaudioside D
- Le rebaudioside E
- Le rebaudioside F



	Compound name	R1	R2
1	steviol	H	H
2	steviolbioside	H	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2→1)
3	stevioside	$\beta$ -Glc	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2→1)
4	rubusoside	$\beta$ -Glc	$\beta$ -Glc
5	rebaudioside A	$\beta$ -Glc	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2→1)   $\beta$ -Glc(3→1)
6	rebaudioside B	H	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2→1)   $\beta$ -Glc(3→1)
7	rebaudioside C (dulcoside B)	$\beta$ -Glc	$\beta$ -Glc- $\alpha$ -Rha(2→1)   $\beta$ -Glc(3→1)
8	rebaudioside D	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2→1)	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2→1)   $\beta$ -Glc(3→1)
9	rebaudioside E	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2→1)	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Glc(2→1)
10	rebaudioside F	$\beta$ -Glc	$\beta$ -Glc- $\beta$ -Xyl(2→1)   $\beta$ -Glc(3→1)
11	dulcoside A	$\beta$ -Glc	$\beta$ -Glc- $\alpha$ -Rha(2→1)

Figure 5 : Structure du stéviol et des composés apparentés [62]

Le rebaudioside A et le stéviol sont les deux principaux glycosides [1] trouvés dans *S. rebaudiana* et sont les deux dérivés du stéviol prédominants (figure 6) utilisés comme haut pouvoir sucrant. On retrouve des phénols à teneur de 91 mg/g.

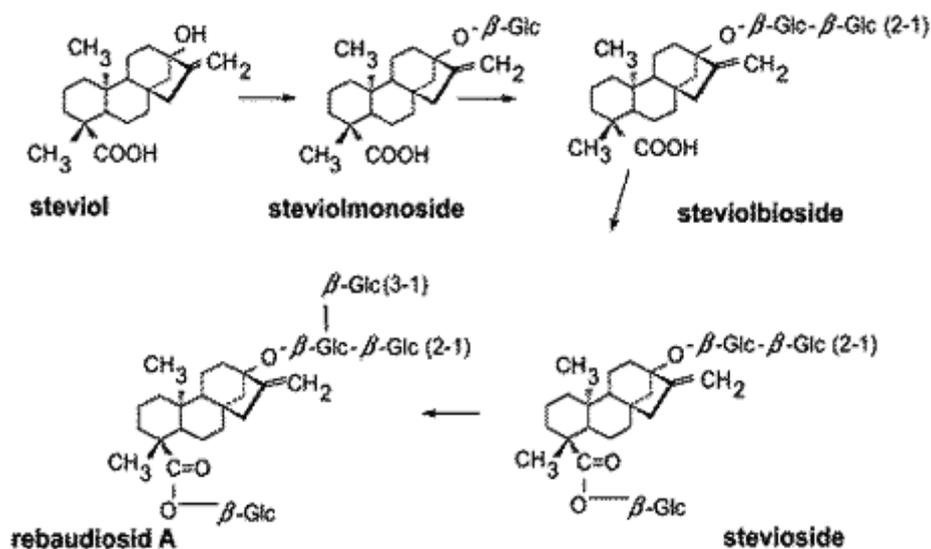


Figure 6 : Transglycosylation du stéviol pour former le stéviolmonoside, le stéviolbioside, le stéviolside et le rebaudioside A [15]

Le rebaudioside A dispose des meilleures propriétés sensorielles [11], c'est-à-dire qu'il est le plus sucré et le moins amer des glycosides. Cependant, les produits actuellement commercialisés ne contiennent jamais 100 % de rebaudioside A mais comportent généralement les quatre substances. Par contre, on peut trouver des produits qui contiennent uniquement du stéviolside.

### Les huiles essentielles au sein de la plante [3]:

- β-caryophyllène
- trans β-tarnesène
- α-humulène
- δ-cadiène
- caryophyllénéoxyde
- néréolidol
- linalol

- $\alpha$ -terpineol
- terpinène-4-ol

#### Les dérivés stéroliques:

- stigmastérol
- $\beta$ -sitostérol
- campestérol

#### Les flavonoïdes:

- glucosyl-4'-O-apigénine
- glucosyl-7-O-lutéoline
- rhamnosyl-3-O-kaempférol
- quercirtine
- glucosyl-3-O-quercétine
- arabinosyl-3-O-quercétine
- flavone métoxylé en 5, 7, 3'
- flavone métoxylé en 3, 6, 4'

## 2. Procédés d'extractions

Les procédés d'extraction sont multiples [63]. On peut utiliser des solvants tels l'eau et l'alcool éthylique. Il s'agit d'une manipulation facile à réaliser. Les feuilles sont passées dans de l'eau chaude puis l'extrait aqueux ainsi obtenu est fixé par une résine d'adsorption afin de concentrer l'extrait en glycosides de stéviol. La résine est lavée avec un solvant alcoolique pour libérer les glycosides. La fraction obtenue est recristallisée avec du méthanol ou de l'éthanol aqueux. Le produit final est séché par méthode d'injection/extraction. On peut également procéder par échanges d'ions, par HPLC ou par ultrafiltration. Récemment, Pol et al. [64] ont développé une autre méthode d'extraction par pressurisation d'eau chaude pour le stéviol.

Les grands groupes industriels extraient les composants de la Stévia à l'aide d'éthanol (Paraguay) ou de méthanol (Chine) comme on vient de la voir bien que sa culture se fasse sans engrais chimiques pour augmenter ainsi son rendement. Ces techniques posent problème, car alors il reste des traces, certes infimes, mais bien réelle de ces produits dans la poudre finale certifiée « bio ». Néanmoins, certaines compagnies utilisent un procédé par filtre à charbon ou en céramique ne nécessitant comme solvant que de l'eau purifiée et blanchie qui ne laisse passer aucun composé nocif.

### 3. Contrôle qualité

Le contrôle qualité s'effectue sur deux éléments [32] : la pureté et l'absence de contaminants, ce qui est largement déterminé par un procédé d'hygiène et des méthodes spécifiques et un contrôle de qualité sur le goût déterminé par la quantité de glycosides présents. Le niveau de pureté commercial de la poudre de glycosides de stéviol peut varier de 80 à 95 %. Le pouvoir sucrant et le goût peuvent varier suivant la teneur en glycosides présents dans les feuilles ainsi qu'avec la technique de procédé d'extraction de la matière première utilisée. Une haute qualité de goût est généralement exprimée par un pourcentage. Au-dessus de 50 %, le composé est considéré de qualité améliorée et au-dessus de 80 % de qualité excellente. Avec des méthodes d'extraction modernes dues à la technologie et l'utilisation de la cristallisation à la place du séchage par injection/extraction, de hauts taux de purification sont possibles.

## III. Mécanisme d'action

### 1. Pharmacocinétique

#### a. Absorption

Le stéviol est faiblement absorbé par l'intestin [8] étant un diterpénoïde glycosylé de haut poids moléculaire (804,9). De plus, le liquide gastrique et les enzymes digestives d'animaux et d'Homme ne semblent pas dégrader le stéviol. Cependant, la flore bactérienne intestinale

de rats [65], de souris [66], de cochons et d'Homme [67] peut convertir le stéviolside en stéviol. L'espèce de bactérie responsable est la famille des bactéroïdes [68].

Des études sur des volontaires montrent qu'après 3 jours de consommation de stéviolside à la dose de 750 mg/jour, il n'y a pas d'accumulation de stéviolside dans les selles contrairement au stéviol [69]. D'autres études montrent que l'absorption est plus importante pour le stéviol que pour le stéviolside.

Une administration orale de stéviol chez le rat résulte d'une forte augmentation de concentration de stéviol [66] dans la veine portale avec un pic de concentration à 15 min.

Ce transport est étudié sur des couches unicellulaires des cellules Caco-2. Les cellules Caco-2 sont une lignée cellulaire humaine d'origine intestinale. Elles miment la barrière intestinale. Les cellules expriment alors les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles de l'épithélium intestinal. Le stéviol présente un coefficient de perméabilité apparent ( $P_{app}$ ), correspondant à un transport d'absorption ( $44,5 \times 10^{-6}$  cm/s), supérieur à celui du transport d'excrétion ( $7,93 \times 10^{-6}$  cm/s) à la concentration de 100  $\mu$ mol/L. Ce coefficient permet de classer les molécules selon les niveaux d'absorption attendus in vivo (faible, moyen, fort). Il est important pour illustrer la capacité d'une molécule à traverser la membrane cellulaire. Le transport du stéviolside et du rebaudioside A, qui ont un coefficient de perméabilité respectivement de  $0,16 \times 10^{-6}$  cm/s et de  $0,11 \times 10^{-6}$  cm/s, s'avère être particulièrement lent alors que celui du stéviol semble s'effectuer de manière plus efficace [70]. C'est donc le stéviol qui est pris en charge par l'intestin dans la circulation sanguine.

Le stéviol est transporté à la fois par le duodénum – jéjunum et par l'iléum, représentant respectivement 76 et 95 % du contrôle représenté par l'acide salicylique, alors que les glycosides sont très peu absorbés, 93 % restant dans le liquide. L'acide salicylique sert ici de contrôle permettant de vérifier la bonne absorption des glycosides par l'intestin, et l'intégrité des parois gastro-intestinales utilisées pour l'expérience [48].

## b. Distribution

Nakayama et al. [71] ont administré une dose unique par voie orale de 3H-stevioside à la concentration de 125 mg/kg chez des rats Wistar. La radioactivité maximale dans le sang fut trouvée 8 h après avec une demi-vie d'élimination de 24 h. L'analyse de la radioactivité dans des organes clés et des tissus démontre une accumulation préférentiellement dans le petit et gros intestin (concentration maximale après 120 et 240 min d'injection).

Après une injection de  $^{131}\text{I}$ -stévioside radioactif chez des rats, la radioactivité mesurée au niveau du cœur, de l'estomac et des muscles est inférieur à 1,8 % de la dose initiale après 24 h d'expérimentation. Cependant, une grande quantité est retrouvée dans le foie [72], les intestins et les reins. Dans le foie, l'accumulation est plus grande après 10 min d'injection. La radioactivité est présente dans la bile après 120 min (accumulation de près de 52 % de la dose injectée). L'analyse HPLC de la bile montre que le stéviol est un métabolite majeur alors que l'analyse d'urine révèle la présence de stévioside majoritairement ainsi qu'un autre composé non identifié.

Ces résultats montrent que la conversion métabolique de stévioside en stéviol chez le rat se passe dans le foie et qu'il est excrété par voie biliaire et urinaire. De plus, le stéviol subit un passage entéro-hépatique où le stéviol est excrété par la bile et réabsorbé dans la circulation sanguine.

## c. Métabolisme et excrétion par voie rénale et hépatique

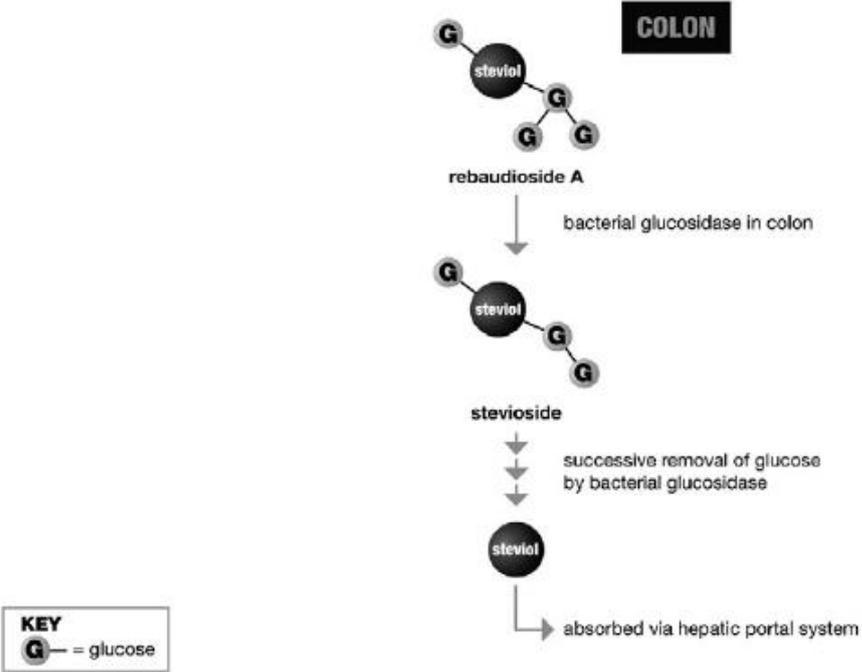
Après une incubation de stéviol avec des microsomes hépatiques humains et de rats, des métabolites d'oxydation de stéviol sont formés [66]. Ce procédé nécessite une génération du système NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) suggérant une phase I de métabolisation du stéviol par le cytochrome P450. De plus, une métabolisation de phase II avec des conjugaisons du stéviol par des glucuronides se produit très certainement avant l'élimination. Roberts et Renwick [73] ont reporté que le stévioside et le rebaudioside A sont métabolisés par des glucuronides de stéviol chez le rat. Une étude randomisée en double aveugle qui étudie la pharmacocinétique des glucuronides de stéviol et du stéviol chez 8

adultes sains recevant une seule dose de rebaudioside A (5 mg/kg) ou du stéviolside (4,2 mg/kg) montre que les concentrations plasmatiques de stéviol sont de 121 ng/ml après 6h d'administration [74]. Dans l'urine la majorité du stéviol est trouvée sous forme de glucuronides conjugués (62 % de la dose) avec également du stéviol libre (0,04 % de la dose). Le rebaudioside A aurait aussi les mêmes voies de métabolisation selon l'étude.

Une étude de l'appareil digestif chez l'homme [17] a montré que le stéviol, qu'il soit présent à une concentration élevée ou faible, n'est ni altéré ni modifié dans les selles humaines, ce qui démontre que le produit final du métabolisme de la Stevia est bien le stéviol. Cette étude a aussi démontré que la majorité de ces glycosides de stéviol est absorbée dans le foie et forme une liaison covalente permettant une meilleure élimination dans le sang. Le glucuronide nouvellement formé est ensuite libéré dans le sang et filtré au niveau des reins où il passe dans l'urine. Les faibles quantités de glucuronidate qui restent dans le côlon sont éliminées avec les matières fécales.

D'après une autre étude [8], le stéviol présente un métabolisme hépatique et une élimination urinaire ne donnant pas de composés caloriques. En effet, d'après Mauro Fisberg [17] membre du Conseil consultatif scientifique au Global Stevia Institute, les voies métaboliques des principaux glycosides de stéviol sont similaires. Le rebaudioside A est d'abord métabolisé en stéviolside par les micro-organismes du côlon (figure 7). Ensuite une molécule de glucose est libérée lorsque ce dernier est converti en stéviol. La molécule de glucose ainsi libérée est utilisée par les bactéries du côlon (bactéroïdes) et n'est pas absorbée par le corps. La dégradation du stéviol se poursuit alors pour donner de l'hydrostéviol ou du dihydrostéviol. Le stéviol se retrouve conjugué dans le foie, part dans la circulation systémique et est éliminé par le rein chez l'Homme.

**In the colon – breakdown to steviol occurs:**



**In the liver of humans and rats:**

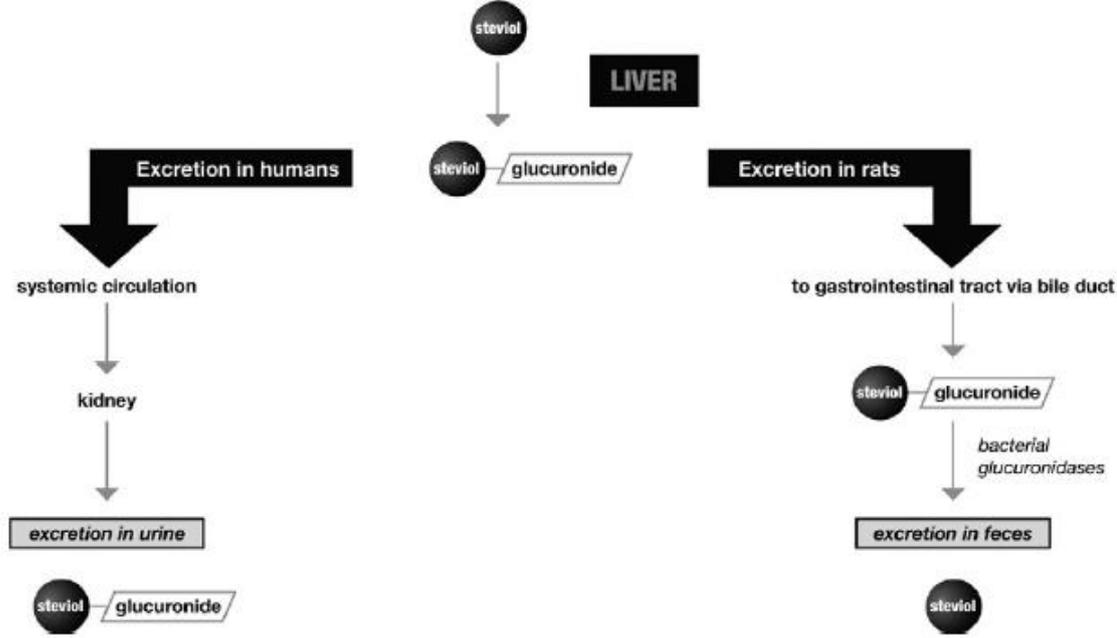


Figure 7 : Métabolisation du stéviol et du rebaudioside A [158]

Le stéviol semble être le métabolite principal apparaissant dans la circulation sanguine. C'est pourquoi, en cas d'apparition d'un effet secondaire, ce dernier pourrait être lié à la teneur en stéviol.

L'analyse du bilan entrée/sortie dans une étude [19] démontre que le composé est entièrement excrété et qu'il ne reste pas de Stévia résiduelle dans l'organisme. Aucune accumulation n'est constatée dans les reins ou le foie.

Selon la JECFA dans son 51ème meeting en 1999 [32] des études d'absorption, de distribution et d'excrétion des glycosides de stéviol ont été réalisées. Ils en ont conclu que le stéviol est absorbé par l'estomac très lentement, que la circulation entéro-hépatique est présente chez le rat et qu'il est éliminé majoritairement par voie fécale. L'excrétion rénale de stéviol et ses effets sur l'excrétion de plusieurs autres substances ont été étudiés sur 10 rats mâles Wistar. Ils ont reçu chacun des doses différentes après une période de contrôle de 30 min. Aucun changement sur la clairance de l'insuline n'a été reporté, mais il y avait une augmentation significative de l'acide para-aminohippurique ainsi que de l'excrétion de sodium ( $\text{FeNa}^+$ ), du volume urinaire et de la clairance du glucose comparés aux groupes contrôle. Ces effets ont été répertoriés pour des doses supérieures à 4 mg/kg/heure. La clairance de stéviol (quelle que soit la dose de stéviol pris en compte) était plus grande que la clairance de l'insuline et plus petite que celle de l'acide aminohippurique. L'étude en a conclu que le stéviol est sécrété par l'épithélium tubulaire rénal et qu'il induit une diurèse et une natriurèse ainsi qu'une diminution de la réabsorption du glucose au niveau des tubules rénaux.

### Effets sur les enzymes et les autres paramètres biologiques

Le stéviol a été donné à des rats femelles RCR/Ha et il a été montré qu'il n'induit pas l'activité de la glutathion-S-transférase au niveau du foie et de la muqueuse intestinale [132]. Le stéviol à une dose de 0,8 mg/ml inhibe la phosphorylation oxydative, l'activité de l'ATPase (inhibition de plus de 50 %), la succinate oxydase (inhibition de 8 %), et la succinate déshydrogénase (inhibition de 10 %). Il n'y a pas d'inhibition de l'activité de la NADH-oxydase et de la L- glutamate déshydrogénase. La réaction du substrat a été augmentée pour de faibles concentrations (supérieures à 0,8 mg/ml). L'étude en a conclu que l'activité du stéviol agit comme un faible découpleur de la phosphorylation oxydative [246].

### Effets sur le cycle de l'acide citrique et la voie cétogénique

L'effet du stéviolside a été analysé et celui-ci pourrait être un inhibiteur du transport des acides gras à longues chaînes sur la cétogénèse et la production de dioxyde de carbone <sup>14</sup> venant du [1-<sup>14</sup>C]-palmitate (100 à 300 µmol/L). Le stéviolside a été isolé et perfusé dans le foie des rats. Le stéviolside à 2 mg/ml inhibe les paramètres, mais a un effet moindre sur la production de dioxyde de carbone. Pour 300 µmol/L de palmitate et 150 µmol/L d'albumine, la cétogénèse est inhibée de 66 % alors que l'inhibition du dioxyde de carbone <sup>14</sup> n'est pas significative. L'étude conclut que les résultats reflètent différents degrés de saturation du cycle de l'acide citrique et de la voie cétogénique. Ces changements d'états red/ox du complexe NAD(+)-NADH mitochondriale sont apparus à la suite de l'infusion de stéviolside. Le comité JECFA note que les concentrations utilisées dans l'étude conduite in vitro sont hautement comparables à celles trouvées dans la circulation sanguine après une administration orale sachant que le métabolite intestinal majeur entrant dans la circulation est le stéviol. Ces études sont limitées au niveau de leur signification.

### Effets sur la synthèse du glycogène

Des doses uniques de 200 µmol/L de stéviolside, soit 650 mg/kg, ont été données oralement pendant 24 h à des rats Wistar, seuls ou en association avec du fructose. Le stéviolside augmente la déposition du glycogène hépatique. Quand il a été donné à des rats dans de l'eau de boisson à 81 et 160 mg/kg sur une période de 24 ou 48 h, les chercheurs ont observé une augmentation des concentrations de glycogène hépatique. Ils concluent que le stéviolside stimule la synthèse de glycogène hépatique sous des conditions gluconéogéniques.

### Effet du stéviolside sur le transport et le métabolisme du d-glucose et du d-galactose

Les recherches ont été effectuées sur des foies de rats perfusés. Le taux maximal d'échange du D-glucose est de 700 µmol/L/min pour une concentration de 38 mmol/L. Le stéviolside inhibe le transport du D-glucose et du D-fructose à travers la membrane cellulaire. Le stéviolside n'a aucun effet sur le métabolisme du D-glucose sauf dans le cas où il cause un

changement transitoire de libération de D-glucose, ce qui se reflète dans la concentration intracellulaire.

En ce qui concerne le D-Fructose, il a été affecté significativement comme tous les paramètres dépendants de la transformation du fructose : la production de D-glucose, de L-lactate, de pyruvate et l'apport d'oxygène. Dans le foie la libération de D-glucose à partir de glycogène endogène augmente fortement l'inhibition des transporteurs et augmente le ratio de concentration du D-glucose intracellulaire/extracellulaire. Les valeurs de contrôles pour ce ratio représentant l'espace intracellulaire étaient toutes inférieures à l'unité.

### Effet du stéviolside sur la gluconéogenèse

Le stéviolside n'a pas d'effet sur la gluconéogenèse ou sur l'apport d'oxygène chez les tubules rénaux du rat wistar à des concentrations de 2,4 mg/ml. L'étude a déduit [246] que le manque d'activité est dû à l'incapacité du stéviolside à pénétrer les membranes cellulaires.

### Effets du stéviolside sur les acides aminés

L'infusion de stéviolside à 12 µg/ml pendant 20 min n'altère pas significativement la sécrétion d'insuline ou de glucagon induite par l'arginine dans le pancréas des rats Wistars [247]. Le stéviolside inhibe l'action de l'atractyloside, un inhibiteur connu mitochondrial et donc par conséquent un inhibiteur du métabolisme énergétique chez le rat. Il diminue l'effet de l'atractyloside au niveau de la glycolyse, de la glycogénolyse, de la gluconéogenèse et de l'apport d'oxygène. La concentration semi-maximale d'action du stéviolside est de 0,4 mg/ml. Les chercheurs ont conclu que le stéviolside agit sur les parois des cellules et ne peut pas pénétrer les membranes cellulaires [248].

## 2. Le goût

La Stévia présente un fort goût végétal qui est un de ses points faibles pour la consommation des populations. Une étude sur les récepteurs au goût amer [15] réalisée par des chercheurs allemands sur 25 personnes révèle que 2 récepteurs hTAS2R4 et hTAS2R14 sont les

médiateurs de l'arrière-goût amer des glycosides de stéviol. Sur quelques tests du stévioloside, ils ont observé une diminution de l'intensité sucrante à des concentrations extrêmement élevées. Cet effet ne viendrait pas de la modulation allostérique des récepteurs au goût sucré (hTAS1R2/R3) mais pourrait s'expliquer par la suppression croisée intramoléculaire entre les composants du goût sucré et amer des glycosides de stéviol. De plus, un article [2] indique que le temps d'extinction du goût sucré est plus important pour la Stévia que pour les autres composés sucrants. Ces résultats contribueraient à la production future de plants de Stévia optimisant le pouvoir sucré en contrastant le goût amer.

#### IV. Réglementation et consommation

##### 1. Internationale

Le JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), créé en 1956, a examiné la sécurité des glycosides de stéviol, mais cette plante malgré les études reçoit la dénomination d'édulcorant et non d'additif alimentaire. La dose journalière autorisée (DJA) est de 4 mg/kg/jr [8] qui sera suivi en Europe le 14 avril 2010. Cette dose a été fixée après validation d'une étude menée sur deux ans sur des rats, ou une DSE (dose sans effet) de 388 mg/kg/jour de stéviol a été donnée correspondant à 967 mg de stévioloside/kg/jour (soit 2,5 % de stévioloside dans le régime alimentaire). Un facteur de 100 a été appliqué à cette DES.

En 1986, le stévioloside est autorisé au Brésil [7].

En 1991, la FDA reçoit une plainte anonyme. Cette dernière mène à l'interdiction de commercialisation de la Stévia, conséquence d'un manque de données, malgré les travaux japonais et à la suite de rumeurs d'usages contraceptifs par certaines tribus indiennes d'Amérique du Sud. En 1993, l'élu à la chambre des représentants Jon Kyl accuse la FDA d'avoir sciemment interdit sa commercialisation pour protéger les intérêts de l'industrie des édulcorants.

En 1995, la FDA l'autorise. La Stévia sera interdite totalement jusqu'en 1995 où le Dietary Supplement Health et Education Act l'oblige à autoriser la Stévia comme supplément

diététique, tout en continuant à l'interdire comme additif alimentaire, situation dont l'absurdité n'échappe pas aux partisans de la Stévia.

En 1999, la commission européenne rejette la Stévia pour motif de garantie de pureté insuffisante. En 2006, l'OMS confirme l'absence de risque. En 2008, la Russie l'accepte.

En 2008 [4], la FAO (Food and Agriculture Organization, organisme dépendant de l'ONU (Organisation des Nations Unis)) lui confère la qualité de GRAS (Generally Recognized As Safe). Il faut savoir que pour chaque édulcorant, la FDA établit un ADI (Acceptable Daily Intake) en mg/kg/jour qui est la dose réglementée comme étant sans danger. L'ADI est toujours 100 fois plus basse que la dose nécessaire d'édulcorants ayant prouvé une toxicité démontrée au cours d'études chez l'animal. Pour qu'un édulcorant soit approuvé, il faut que son EDI (Estimated Daily Intake) soit inférieur à son ADI. L'édulcorant est considéré comme non dangereux si c'est le cas. La valeur toxicologique de référence est de 1405 mg/kg.

C'est une plante d'intérêt national au Paraguay qui subit une forte expansion aujourd'hui dans ce pays. Le Japon est le premier consommateur mondial bien que depuis 1969 tous les édulcorants de synthèse soient interdits. La Stévia représente 40 % du marché des édulcorants et est utilisée pour sucrer le coca-cola, la sauce soja, les conserves d'aliments dans ce pays. La Chine est également un fort consommateur de cette plante.

La consommation moyenne estimée sur le plan mondial est de 0,47 mg/jour, principalement dans les sodas, et représente 20 % de la part de marché en 2010 des édulcorants de synthèse.

## 2. Française

Les édulcorants intenses font l'objet d'une évaluation du risque toxicologique avant leur mise sur le marché [30]. En Europe, c'est l'EFSA qui suit également le produit et le réévalue fréquemment. Les glycosides de stéviol ne doivent pas contenir moins de 95 % de stévioloside ou de rébaudioside. Le stévioloside a été évalué par le SCF en 1984, 1989 et 1999 qui n'a pu à cette époque évaluer l'innocuité de cette substance en raison de l'insuffisance de données toxicologiques fournies. Les études toxicologiques réglementaires chez l'animal ont montré

que ces substances ne sont ni génotoxiques, ni cancérigènes, ni liées à une survenue d'effets indésirables pour la reproduction ou pour le développement fœtal.

Elle possède le code E960 [173]. La Stévia est utilisée dans les boissons non alcoolisées aromatisées (boissons rafraîchissantes, boissons à base de lait et de soja), dans les bières, les crèmes glacées, les préparations à base de légumes et de fruits, les confitures, le chocolat, les sucreries, les chewing-gums, les céréales pour petit-déjeuner, les desserts, les sauces, les compléments alimentaires et les édulcorants de table.

En France, où la Stévia a été autorisée en tant qu'édulcorant alimentaire à titre expérimental dès 2009, diverses boissons rafraîchissantes sucrées aux glycosides de stéviol sont commercialisées.

En septembre 2008, la sécurité du rebaudioside A est acquise en France [7], c'est le premier pays d'Europe à l'accepter. L'autorisation de son utilisation en tant qu'additif alimentaire en Europe et en France suivra en réponse à un rapport de l'AFSSAPS (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) le 30 mars 2009.

La commission européenne autorise son utilisation (UE (no 1333/2011)) d'extrait de Stévia (glucosides de stéviol) en tant que nouvel édulcorant le 11 novembre 2011.

Il est important de noter qu'il n'y a pas d'AMM pour le moment donc pas de médicaments ni de compléments alimentaires sur le marché français, ce qui explique que l'on ne retrouve aucune référence dans le Vidal® ou sur le Théra.

### 3. Noms courants et commerciaux

Les noms courants et commerciaux des édulcorants de la Stévia sont nombreux [38]. On peut retrouver entre autres : Enliten®, PureVia™, Sun Crystals®, Truvia™.

## Partie C - Etudes épidémiologiques et effets nutritionnels sur la Stévia et ses glycosides de stéviols

Au regard des données sur la métabolisation des glycosides de stéviol, le JECFA autorise l'extrapolation des résultats toxicologiques obtenus sur le rébaudioside A et le stéviol aux autres glycosides en ce qui concerne leur sécurité.

### I. Effets hypoglycémiques

En France, on estime que plus de 3,7 millions de personnes sont diabétiques et que la majorité concernée sont des adultes diabétiques de type 2. On pense même qu'en 2020, ce chiffre pourrait atteindre les 5 millions. Le diabète est dû à une augmentation du taux de glucose, sucre produit par notre organisme dans le sang, qui se définit par un taux de glycémie à jeun supérieur ou égal à 1,26 g/L (mesuré à deux reprises) ou d'une glycémie supérieure à 2 g/L à n'importe quel moment de la journée. Une hormone sécrétée par le pancréas, l'insuline, en est la cause principale. L'insuline a pour rôle de diminuer le sucre dans le sang et les personnes touchées par cette pathologie n'en fabriquent pas assez, voire pas du tout. C'est une maladie chronique demandant une prise en charge adaptée tout au long de la vie. Le diabète peut présenter certaines complications, notamment s'il n'est pas bien pris en charge. On peut alors voir l'apparition de complications sur le plan rénal, ophtalmologique ou sur le système nerveux. Le diabète favorise aussi l'apparition de pathologies cardiaques et de signes tels que l'hypertension. Les règles hygiéno-diététiques ainsi que l'activité physique pratiquée régulièrement sont donc les principaux facteurs sur lesquels le patient peut agir. Il est donc important de trouver au maximum des aides nutritionnelles pour aider les patients dans leur vie quotidienne en essayant d'éviter ou de retarder le risque de complications sur le long terme de cette pathologie. Les édulcorants peuvent, en se substituant au sucre, apporter une réelle aide.

#### 1. Effets de la Stévia : glycosides de stéviol

Les extraits de Stévia ont pendant longtemps été utilisés dans le traitement du diabète [75] en Amérique du Sud.

Les feuilles de Stévia sont utilisées en Thaïlande [6] principalement en tant qu'herbe à thé. Pour cela, on les mixe avec d'autres plantes, elles sont ensuite utilisées pour baisser la

consommation de sucre chez les patients diabétiques. Aucun effet indésirable n'a été observé chez ces patients pendant 5 ans de consommation continue.

Les diabétiques doivent utiliser avec précaution les polyols, car ils contiennent des calories [8] et subissent une transformation en glucose dans l'organisme ce qui n'est pas le cas des édulcorants intenses.

Certaines études suggèrent que la Stévia ne pose pas de risque chez le patient diabétique ainsi qu'en cas de phénylcétonurie [8] en comparaison à d'autres édulcorants tels que l'aspartame.

#### a. Effet sur l'absorption de glucose

Le stéviol n'interfère pas sur l'absorption du glucose comme le montre [77] une étude utilisant du stéviol à haute dose (5 mM) : il n'a pas d'effet inhibiteur sur l'absorption du glucose. Cependant, le stéviol à 1 mM inhibe l'absorption du glucose à près de 40 %. Celui-ci provoque une diminution de l'accumulation de glucose dans les tissus intestinaux en agissant sur la membrane des bordures en brosse. Le stéviol altère la morphologie des cellules absorbantes intestinales. Ces résultats suggèrent l'action inhibitrice du stéviol sur les côtés de la muqueuse et sur les métabolites intracellulaires des cellules absorbantes de l'intestin. Cependant, les concentrations de stéviol rencontrées de ce point de vue provenant du stéviol sont très loin des concentrations permettant une inhibition de l'absorption de glucose.

#### b. Effet sur la synthèse de glucose

Une étude montre une réduction de la glycémie par le stéviol [2] chez des rats atteints de diabète de type 1 et 2 induits par la streptozotocine (STZ). Les feuilles de Stévia peuvent augmenter la sensibilité à l'insuline en inhibant l'expression hépatique du phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) (enzyme pour la gluconéogenèse contrôlant la production de glucose hépatique) de manière dose-dépendante et de la gluconéogenèse

couplée à la synthèse de la stimulation de glycogène hépatique selon une étude réalisée [78] par Chen et al.

Une étude [79] compare les effets des feuilles de *S.rebaudiana* et du stéviol sur la glycémie et la gluconéogenèse hépatique chez le rat normal. Après administration orale de stéviol à 5,5 mg/kg/jour pendant 15 jours il ne se produit aucun effet. En revanche, la poudre de Stévia provenant des feuilles de la plante à 20 mg/kg/jour baisse la glycémie en diminuant l'activité de la pyruvate carboxylase et de la PECPK. Le composant actif est donc contenu dans les feuilles et fait partie des glycosides de stéviol.

### c. Effets sur la sécrétion et la sensibilité à l'insuline

Au département d'endocrinologie et du métabolisme au Danemark, les scientifiques ont étudié l'effet hypoglycémique du stéviol [2] avec soit 1 g de stéviol soit 1 g d'amidon de maïs (groupe contrôle). Les échantillons d'analyses ont été retirés 30 min et 240 min après ingestion du repas. Le stéviol réduit la réponse au glucose de 18 % ( $p= 0,013$ ). L'index insulinaire ( $AUC (i \text{ insulin}) / AUC (i \text{ glucose})$ ) a été augmenté d'environ 40 % par le stéviol comparé au contrôle ( $p<0,001$ ). Le stéviol réduit la glycémie postprandiale des diabétiques de type 2 indiquant l'effet bénéfique sur le métabolisme du glucose. Il stimule également la sécrétion d'insuline par une action directe sur les cellules  $\beta$ , le stéviol peut donc être avantageux pour le traitement des patients diabétiques de type 2 [8].

Une étude de 5 semaines datant de 2013 [1] montre que la Stévia offre une alternative idéale à tous les autres sucres ou substituts. Aucun des hypoglycémisants oraux n'a la faculté de maintenir une glycémie stable et de contrôler les complications vasculaires (macro et microopathie) au long terme. 80 rats wistar ont été séparés en 8 groupes :

- 1 et 2 → groupes contrôles (repas normal)
- 3 et 4 → 4 % de feuilles de stévia incorporées au repas
- 5 et 6 → extraits de polyphénols contenus dans la plante (4 %)
- 7 et 8 → extraits de fibres

Tous les groupes ont reçu une dose unique de streptozotocine (STZ) qui est une molécule mutagène et génotoxique. Elle s'oppose à l'action hyperglycémique chez les rats diabétiques par le rôle du rébaudioside A et de stéviolside dans ses feuilles. L'apparition des premiers signes de diabète a pu être masquée ou diminuée par la prise de Stévia avant d'injecter la STZ. La poudre de Stévia contenue dans ses feuilles et ses polyphénols réduit la glycémie de 36 et de 64 % par rapport aux autres rats non traités, mais elle n'amène tout de même pas à un état d'euglycémie. On n'observe également aucune diminution pour les rats nourris par la fibre de Stévia.

Selon les chercheurs de l'étude, ce mécanisme pourrait être dû à une modulation du transporteur du glucose ou à la disposition du glucose ou à une meilleure sécrétion d'insuline. Le niveau d'insuline contenue dans les feuilles de Stévia et des polyphénols était plus haut que celui du groupe traité par STZ. Il y a présence d'une hyperglycémie dans le groupe STZ avec un pic à 45 min après l'injection de glucose et la glycémie est plus haute à 90 min que le groupe contrôle. On observe également des glycémies plus basses avec la Stévia.

L'étude permet de voir les effets du stéviolside sur la glycémie et le métabolisme de l'insuline dans 2 groupes de rats : des rats diabétiques induits par la STZ et des rats diabétiques non insulino-dépendants induits par ajout de fructose dans leur alimentation. Le stéviolside à 0,5 mg/kg baisse la glycémie dans le premier groupe avec un maximum à 90 min. Le stéviolside quand il est administré 2 fois/jour montre des effets dose-dépendants en abaissant la glycémie dans les 2 groupes. Le stéviolside réduit l'augmentation du glucose pendant le test de tolérance au glucose (figure 8). Il réduit aussi la résistance à l'insuline chez les rats diabétiques (figure 9), ceci est montré par la diminution des effets du glucose et du tolbutamide. Il peut, par ailleurs, réguler la glycémie en inhibant le gène d'expression PEPCCK du foie des rats.

L'insulinémie est plus haute chez les groupes ayant ingéré de l'extrait de Stévia par rapport à ceux ayant pris de la STZ. La glycémie chute plus rapidement aussi dans ce groupe et est proche du groupe normal de contrôle comparé au groupe contenant la STZ seule.

En conclusion de ces études on peut dire que :

- Pour le diabète de type 1

On observe une augmentation de l'insulinémie avec les extraits de Stévia, ceux-ci améliorent le nombre de cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans ainsi que la sécrétion d'insuline chez le rat diabétique traité.

- Pour le diabète de type 2

Les extraits de Stévia ont la capacité d'améliorer la tolérance au glucose et d'augmenter la sensibilité des cellules à l'insuline.

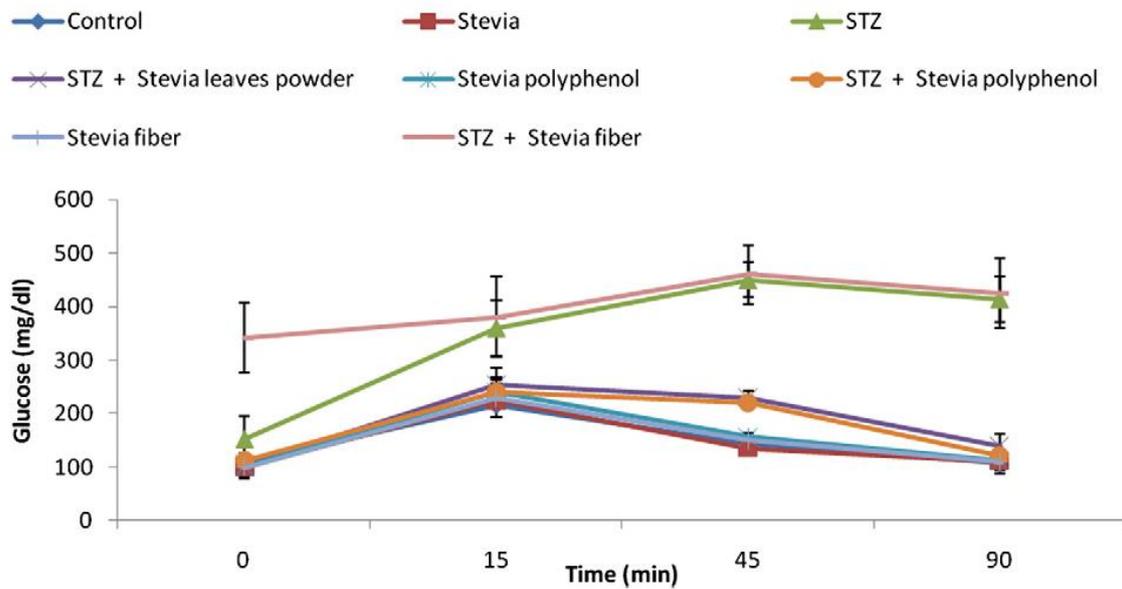


Figure 8 : Tolérance au glucose : Variation de glycémie après une semaine de traitement [1]

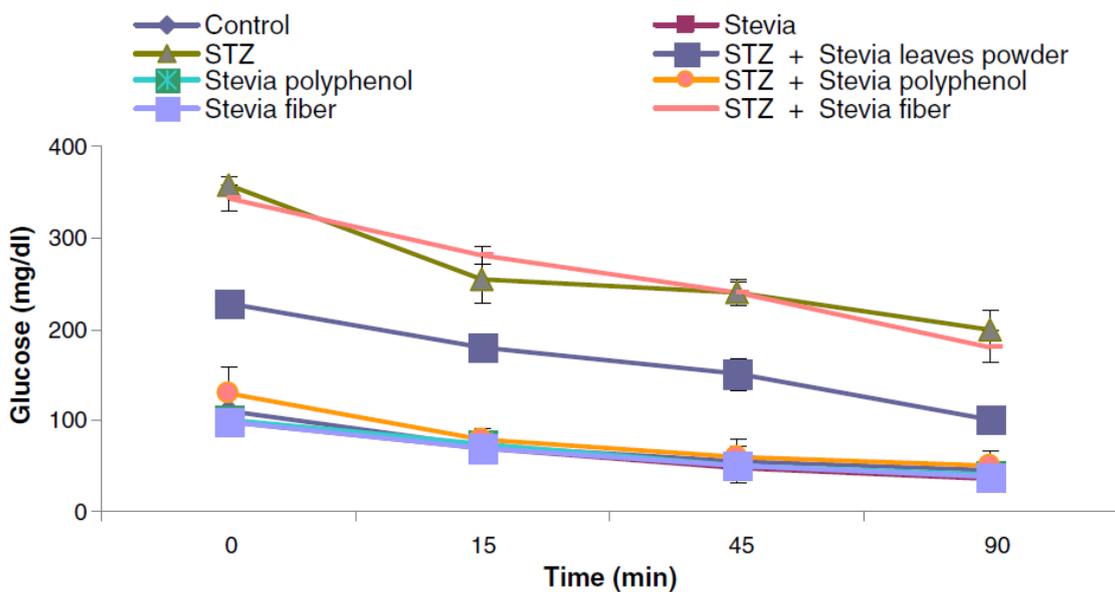


Figure 9 : Tolérance à l'insuline : Variation de la glycémie après une semaine de traitement [1]

Dans une autre étude [39], 50 rats étaient prétraités par Alloxan par injection intrapéritonéale (180 mg/kg), les extraits de feuilles de Stévia ont été administrés oralement à des doses de 200 à 400 mg/kg/jour sur 10 jours dans 2 groupes. Il y avait un groupe contrôle recevant une solution saline à 0,9 % pendant la même période de temps. Le Glibenclamide servait de contrôle positif dans un groupe et un groupe contrôle où les rats n'étaient pas diabétiques. Les chercheurs ont remarqué une diminution significative de la glycémie sans condition apportée ( $p < 0,01$ ) (tableau 9) avec toutefois une perte de poids moins importante que le Glibenclamide (tableau 10). Les extraits de Stévia antagonisent l'action nécrotique de l'Alloxan et ont un effet revitalisant sur les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.

		Niveau de glucose dans le sang (mg/dL)			
Groupe	Régime	0 jours	3 jours	7 jours	10 jours
1	Contrôle normal	82.40 ± 1.63	83.04 ± 2.30	85.20 ± 1.96	83.00 ± 1.30
2	Contrôle négatif	88.22 ± 3.05	374.82 ± 11.03	480.40 ± 12.32	460.40 ± 15.32
3	Contrôle positif	85.42 ± 1.75	390.88 ± 16.96	80.40 ± 4.729 ***	80.20 ± 3.23 ***
4	Traité à 200mg/kg/jour	86.60 ± 1.75	424.00 ± 18.12	258.80 ± 19.46 **	99.00 ± 7.78 **
5	Traité à 400mg/kg/jour	88.41 ± 2.54	404.65 ± 14.63	198.80 ± 16.09 **	93.69 ± 9.33 **
Valeurs exprimés ± écart-type (n=5). ** $P < 0.01$ , *** $P < 0.001$ comparé au contrôle négatif.					

Tableau 9 : Effets des extraits de Stévia sur la glycémie de rats diabétiques [39]

		Poids corporel (g)			
Groupe	Régime	0 jours	3 jours	7 jours	10 jours
1	Contrôle normal	120.00 ± 40.89	120.00 ± 3.59	126.00 ± 3.74	132.00 ± 1.74
2	Contrôle négatif	142.04 ± 4.14	135.70 ± 5.87	96.00 ± 2.45	90.45 ± 3.51
3	Contrôle positif	129.10 ± 5.48	122.00 ± 7.38	118.50 ± 5.83 **	120.39 ± 6.49 **
4	Traité à 200mg/kg/jour	130.06 ± 5.48	116.00 ± 4.00	12.50 ± 6.78 **	127.20 ± 8.94 **
5	Traité à 400mg/kg/jour	136.02 ± 7.48	113.08 ± 8.78	126.70 ± 12.41 **	132.50 ± 7.37 **

Valeurs exprimés ± écart-type (n=5). \*\*  $P < 0.01$  comparé au contrôle négatif.

Tableau 10 : Effets des extraits de Stévia sur le poids des rats diabétiques [39]

Les résultats montrent également que ces extraits sont capables de réduire l'état oxydatif accompagnant le diabète. En effet, l'Alloxan crée un diabète en libérant des radicaux libres oxygénés ce qui cause une peroxydation lipidique au niveau du pancréas. Ces extraits pourraient capturer ces radicaux libres et faciliter la reconstruction des cellules pancréatiques pour libérer plus d'insuline et à terme, produire un effet antidiabétique.

L'extrait brut, lui, a un effet hypoglycémiant pour les diabétiques selon une étude sur des lapins [40] et des Hommes [41]. En revanche pour le stéviol seul, il n'aurait pas d'effet sur la glycémie [42] [79]. L'effet hypoglycémiant serait dû alors au stéviol et à l'isostéviol, ils agiraient au niveau des mitochondries du foie comme inhibiteurs de la phosphorylation oxydative se traduisant par une baisse de la synthèse d'ATP (Adénosine Tri-Phosphate) augmentant ainsi la glycolyse et réduisant la néoglucogenèse. D'autres proposent que le stéviol stimule la sécrétion d'insuline par une action directe sur les cellules  $\beta$  du pancréas. En présence de 16,7 mM de glucose, le stéviol et le stéviol améliorent la sécrétion d'insuline

dans des îlots incubés [43]. Cet effet est dépendant de la dose administrée (de 1 nM à 1 mM). Le stéviol a l'effet le plus puissant.

Deux ans plus tard, la même équipe a refait l'expérience [80], cette fois-ci in vivo en effectuant un test de tolérance au glucose chez des rats Goto-Kakizaki (GK) (un modèle animal non obèse diabétique de type 2) et chez des rats normaux en absence ou présence de stévioloside. Les injections de bolus de stévioloside (0,2 g/kg) ainsi que de glucose (2,0 g/kg) induisent une sécrétion d'insuline et supprime l'effet du glucagon dans le plasma. Ils réduisent également la réponse glycémique dans un test de tolérance au glucose chez les rats diabétiques GK.

Une autre étude ayant pris des rats prétraités par du fructose à 60 % [81] (sucre ayant la capacité d'induire une résistance à l'insuline ainsi qu'une baisse de la sensibilité à celle-ci) a été faite. Les chercheurs ont administré à ces rats du stévioloside par voie orale (5,0 mg/kg) et ont observé que la sensibilité à l'insuline était augmentée. Le traitement répété 3 fois par jour retarde l'apparition de la résistance à l'insuline.

Ces paramètres ont également été étudiés par Lailerd et al. en 2004 [82] et montre qu'après une prise orale de stévioloside (500 mg/kg) chez des rats diabétiques, celui-ci augmente la sensibilité à l'insuline selon la valeur du glucose insulin index. Il en est de même pour une étude récente menée par Mohd-Radzman [249] sur la sécrétion d'insuline par les adipocytes. Selon une autre étude [27] le stévioloside est capable également de baisser la glycémie temporairement.

De plus, l'effet direct du stévioloside sur l'activité du transport du glucose a été examiné dans le muscle squelettique qui est le site majeur disposant de réserves de glucose. De basses concentrations de stévioloside (0,01 à 0,1 mM) peuvent améliorer l'action de l'insuline sur le transport de glucose. Ceci suggère que le site potentiel d'action du stévioloside fait partie du système de transport du glucose présent dans le muscle squelettique. Cette hypothèse se révèle vérifiée par une étude datant de 2013 [250] montrant que les glycosides de stéviol peuvent mimer les effets de l'insuline en modulant des voies de signalisation et plus précisément PI3K/Akt.

S.Gregersen et al. [8] [83] ont administré un placebo comparé à des extraits de Stévia chez 12 patients diabétiques de type 2. Il y a un effet modeste de réduction de l'excursion glycémique (18 %) sans effet significatif sur la sécrétion d'insuline et avec une tendance à la réduction de la sécrétion de GLP-1 et de GIP.

Une autre étude [76] montre que 0,5 g de stévioloside et 10 g de poudre de feuilles de Stévia donné à des rats permettent une réduction significative de la glycémie après 4 semaines de traitement.

Selon une étude se déroulant en double-aveugle [35] avec un placebo pour contrôle, des sujets diabétiques de type 2 (n=55) ont reçu 500 mg de stévioloside (pureté non contrôlée) ou du placebo (amidon de maïs) 3 fois/jour pendant 3 mois. Comparé au placebo, le stévioloside ne réduit pas le pic de glucose et ne fait pas varier la réponse insulinaire ainsi que la glycémie et l'hémoglobine glyquée. Aucune différence notable n'est observée pour la pression artérielle et les taux lipidiques.

Il en est de même pour les études de Barriocanal et al. [85] et de Geuns [69]. La première notant que le stévioloside semble avoir la capacité de baisser la glycémie et la pression artérielle seulement quand ces paramètres sont anormalement élevés. Quant à la deuxième, elle a les mêmes résultats, mais sur une plus courte période.

Toutefois, ces résultats peuvent soulever une question : l'ingestion de stévioloside permet-elle d'induire une hypoglycémie comme les sulfamides hypoglycémisants qui stimulent la libération d'insuline et qui contribue à un risque potentiel chez le patient diabétique ? Une étude [43] a été conduite sur des îlots de souris à ce sujet et montre que le stévioloside n'a un effet sur la sécrétion d'insuline que s'il y a des fortes glycémies (supérieures à 8,3 mM). Le stévioloside n'agirait que s'il y a un état diabétique installé. Cependant, on manque de données concernant l'efficacité, les bénéfices glycémiques, la sécurité et les effets au long terme.

Par ailleurs, une méta-analyse [8] concernant les effets de la Stévia basée sur 10 bases de données différentes et l'analyse de 20 journaux additionnels non indexés [84] a conclu à

l'absence de résultat significatif qui justifierait le choix de cette plante en tant que traitement dans la population diabétique. La poursuite de ces travaux est donc indispensable.

### Rebaudioside A

Concernant le rébaudioside A [2], il a été montré que cette molécule pouvait stimuler la sécrétion d'insuline en isolant des îlots pancréatiques de souris en présence de grandes concentrations de glucose (supérieures à 6,6 mM) de manière dose-dépendante selon Abudula et al. [87]. Cette action demande du calcium extracellulaire. Cependant, les études in vivo montrent que cette molécule est étrangement incapable de simuler une sécrétion d'insuline in vivo [88].

De plus, une prise sur le long terme (16 semaines chez des sujets diabétiques de type 2) n'a pas d'effet sur l'homéostasie du glucose, le profil lipidique ou la pression artérielle [89]. Le dosage utilisé dans cette étude est à peu près 7 fois plus important que les doses journalières d'un adulte diabétique. Le rébaudioside A est donc bien toléré et n'a pas autant d'effet pharmacologique que le stéviolide, notamment sur l'homéostasie glycémique.

Les canaux potassiques ATP-sensibles sont une cible très utilisée dans le traitement du diabète de type 2 par exemple pour les sulfamides hypoglycémifiants. L'accrochage du médicament à l'unité ATPasique cause une inhibition du canal menant à une dépolarisation membranaire ce qui active les canaux calciques par la suite. Abudula a étudié cet effet [87] pour le rébaudioside A et a trouvé que, en effet, il stimule la sécrétion d'insuline des cellules  $\beta$  par une inhibition des canaux ATPasiques potassiques permettant aux cellules  $\beta$  de se dépolariser et ainsi d'activer les canaux calciques. Cependant, comme vu précédemment cette inhibition n'apparaît que pour de hautes concentrations et la voie de signal par laquelle une haute glycémie active l'action du rébaudioside A n'est pas à ce jour connue.

### Isostéviol

Il améliore le profil lipidique et permet de réguler positivement l'expression des gènes clés des cellules  $\beta$ , incluant les facteurs de transcription régulant l'insuline. De plus, il peut

améliorer la glycémie homéostatique, augmenter la sensibilité à l'insuline, baisser les triglycérides et le poids chez les souris diabétiques KKay [90].

### Association protéines de soja/stéviolside

Les protéines de soja ont des propriétés d'abaissement du cholestérol sanguin, des LDL et des triglycérides. Ces propriétés sont utilisées chez les diabétiques de type 2 [91] et permettent d'avoir une baisse du cholestérol (19 %), des acides gras libres (15 %) et des triglycérides (47 %). Un effet synergique associant les protéines de soja et le stéviolside a pu être observé. De plus, le traitement combiné améliore également la première phase de réponse insulinaire, diminue le taux de glucagon et a des effets anti-hyperglycémiques chez les rats diabétiques GK. Des données supplémentaires sont nécessaires pour traduire cette étude en tant que réel traitement ou en tant que moyen de prévention. Cela sera à déterminer sur des études au long terme.

#### d. Effets sur la sécrétion de glucagon

Le stéviolside a un effet direct sur la sécrétion de glucagon, comme le montrent Hong et al. [86]. L'exposition aux acides gras des cellules  $\alpha$ -TC1 clonées dérivées de l'adénome de souris transgéniques résulte d'une hypersécrétion de glucagon et d'une accumulation de triglycérides. Le stéviolside (10 nM à 1  $\mu$ M) est capable de réduire la libération de glucagon possiblement en améliorant l'expression de l'ARNm (acide ribonucléique messager) de la carnitine palmitoyltransferase, des PPAR- $\gamma$  (peroxysome proliferator-activated receptor gamma) et du stéaroyl-CoA desaturase.

## 2. Études comparatives

#### a. Étude de comparaison entre l'aspartame, la Stévia et le sucre

Il s'agit d'une étude réalisée en 2010 sur la satiété [147], la prise alimentaire et l'effet postprandial sur les taux de glycémie et d'insuline chez des personnes saines (n=19) et obèses

(n=12) après ingestion d'aspartame, de Stévia ou de sucrose. Ils ont reçu à l'avance un repas test pour avoir une valeur témoin. Ils pouvaient manger ce qu'ils voulaient à la quantité qu'ils souhaitaient. La faim et le niveau de satiété ont été mesurés sur une échelle visuelle analogique (VAS) avant et après le repas ainsi que le poids, la glycémie et l'insulinémie.

Les patients ont consommé significativement beaucoup moins d'aliments durant la journée s'ils prenaient de l'aspartame ou de la Stévia par rapport à ceux prenant du sucrose. En effet, il y a 300 kcal de différence entre le sucrose et la Stévia ( $p < 0,001$ ) et 334 kcal entre le sucrose et l'aspartame ( $p < 0,001$ ) (figure 10).

Cependant, il n'y a pas eu de différence sur la prise alimentaire entre l'aspartame et la Stévia, ce qui confirme que changer la densité énergétique d'un aliment ne résulte pas à une compensation de l'organisme. La satiété est également la même que ce soit pour le sucrose [148] [149] [150], l'aspartame ou la Stévia ce qui montre que les calories additionnelles prises à la suite de sucrose n'augmentent pas le niveau de satiété sur le court terme.

D'autres études montrent que cette compensation calorique n'apparaît pas même après une longue période. En effet, sur une étude de 10 semaines, des chercheurs ont mesuré le gain de poids chez des personnes prenant du sucrose et de l'aspartame. Le sucrose [152] faisait prendre 1,6 kg chez des individus en surpoids alors que les édulcorants faisaient perdre 1,0 kg.

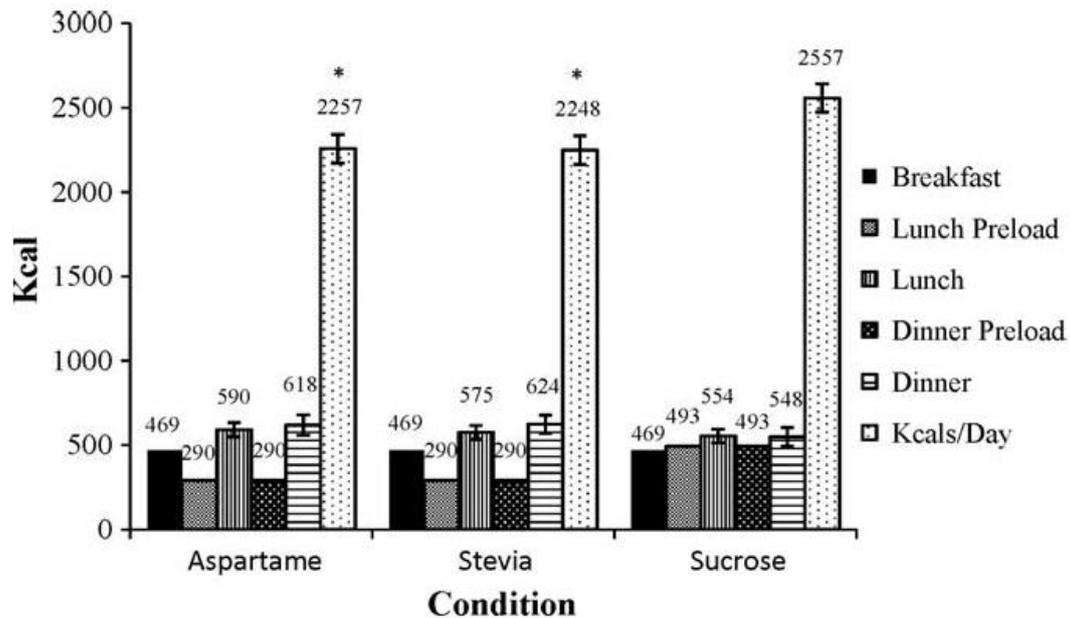


Figure 10 : Prise énergétique durant la journée en fonction de la prise soit d'aspartame, de Stévia ou de sucrose [147]

Les précharges alimentaires d'aspartame ont eu un goût plus plaisant que les autres selon la VAS qui est de 62,5/100 (Stévia = 52,2, sucrose = 55,4 avec  $p < 0,01$ ).

Sur les termes d'apparence, de goût sucré, d'arôme et de texture, les participants n'ont noté aucune différence. Cependant, l'aspartame se trouve avoir un goût plus plaisant que les autres. Cette caractéristique est rapportée également selon des études [147], mais ce paramètre est à relativiser, car il s'agit d'un critère subjectif.

En ce qui concerne la sensation de faim et la satiété, aucune différence également n'a été notée même si les personnes prenant de la Stévia ou de l'aspartame baissent leur prise calorique journalière.

Le niveau de glycémie postprandial est significativement plus bas chez les personnes consommant de la Stévia par rapport à ceux ayant pris du sucrose ( $p < 0,01$ ) (figure 11) 20 min après la précharge et 30 min après le repas. La glycémie était également abaissée de manière significative chez les personnes ayant pris la Stévia comparée au groupe qui a consommé de l'aspartame pour les mêmes temps ainsi que 60 min après le repas ( $p < 0,05$ ). L'aspartame, lui, baisse significativement la glycémie par rapport au sucrose 20 min après la précharge ( $p < 0,0001$ ).

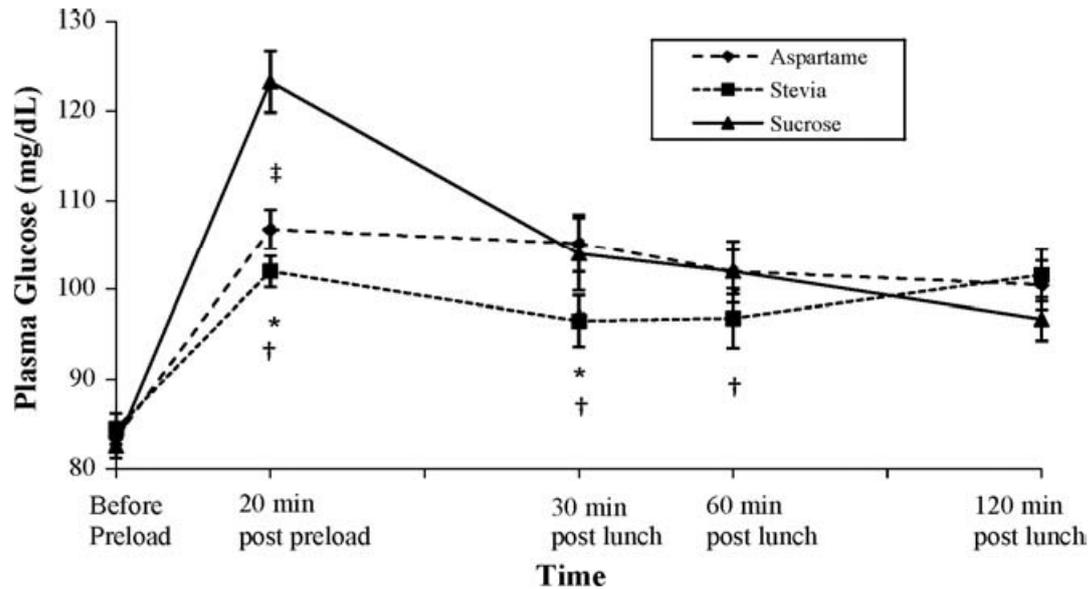


Figure 11 : Glycémie en fonction du temps selon la prise de différents édulcorants [147]

Le niveau d'insuline postprandial chez la Stévia est réduit significativement comparé à l'aspartame ( $p < 0,04$ ) et au sucrose ( $p < 0,003$ ). Plus précisément, c'est à 30 et 60 min après le repas que le niveau d'insuline est significativement plus bas chez les personnes consommant de la Stévia comparée au groupe ayant ingéré de l'aspartame. Il en est de même pour le sucrose (figure 12).

L'insulinémie après 20 min de repas est plus basse significativement pour le groupe prenant de l'aspartame que pour le groupe consommant du sucrose ( $p < 0,01$ ). Des études similaires confirment ces résultats en comparant de l'aspartame et du stéviolside [206].

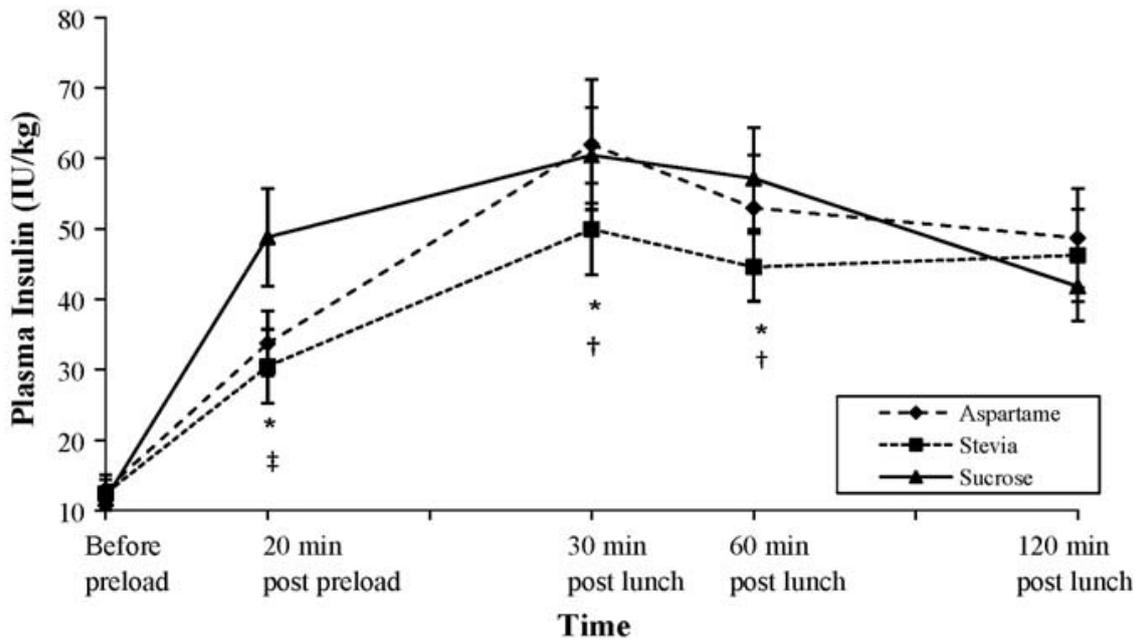


Figure 12 : Insulinémie après pré-charge et après le repas selon la prise de différents édulcorants [147]

L'index postprandial de glycémie/insulinémie révèle les mêmes résultats.

D'autres études ont montré [151] que la consommation de précharge une heure et demie avant le test n'influence pas la quantité d'aliments ingérés sur le repas suivant.

Cette étude ne permet pas de dire que l'aspartame et la Stévia seraient meilleurs que le sucrose pour permettre de réguler la prise alimentaire, car la satiété et la faim sont la même, quelles que soient les conditions.

#### b. Étude comparative entre la Stévia et la saccharine

Une étude menée par Sclafani et al. [216] s'intéresse à la réponse au goût chez la souris et le rat en réponse à la prise de Stévia ou de saccharine. Les chercheurs ont trouvé une forte réponse à la Stévia comparée à l'aspartame et au cyclamate dans des études étudiant ces édulcorants seuls. On retrouve également une baisse du niveau d'insuline que l'on ne retrouve pas avec l'aspartame et le sucrose ainsi qu'une glycémie postprandiale plus faible que celle de l'aspartame et du sucrose.

Les édulcorants ont été mis également en place pour lutter contre l'obésité. Certaines études [203] montrent qu'ils ont leur place dans des régimes amaigrissants [202], la Stévia a-t-elle ce profil-là également ?

On observe dans la même étude que l'apport de calories avec la Stévia est plus bas que si l'on prend du sucre.

Ces observations permettent de dire que le stévioloside et les extraits de Stévia peuvent être utilisés pour traiter le diabète et peuvent aider à réguler la prise alimentaire et la sensation de satiété. Le stévioloside et les autres composés de la Stévia affectent la glycémie par la modulation de la sécrétion et la sensibilité à l'insuline ce qui améliore l'élimination de glucose. Ils inhibent également l'absorption intestinale de celui-ci ainsi que sa génération hépatique en altérant les nombreuses enzymes clés faisant partie de sa synthèse pour en fin de compte abaisser la glycémie (figure 13). L'effet du stévioloside de ce point de vue là est très dépendant de la glycémie, ses effets n'étant observés que pour des glycémies hautes. Cependant, le mécanisme reste encore inconnu. Il reste donc à trouver les composés actifs in vivo et de déterminer les mécanismes d'action chez l'Homme en vue de commercialiser peut-être dans l'avenir ces molécules prometteuses pour traiter le diabète.

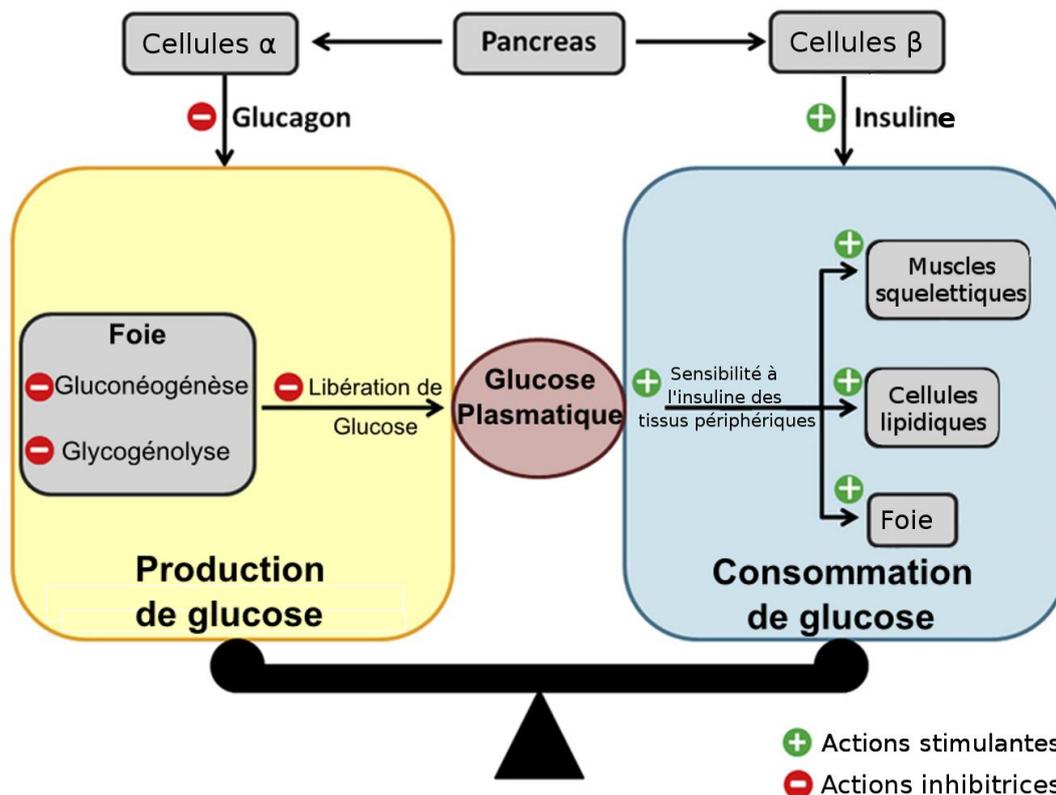


Figure 13 : Les possibles actions hypoglycémiques du stéviolside et des glycosides de stéviols [46]

## II. Effets antihypertenseurs

L'hypertension artérielle est définie par une augmentation de la pression sanguine au niveau artérielle. Cette pression est nécessaire pour que le sang irrigue correctement les organes et permette leur fonctionnement. Plus la pression artérielle est élevée, plus le risque de développer une maladie cardiovasculaire augmente. Avec d'autres facteurs, elle favorise le dépôt de cholestérol dans la paroi artérielle et l'on obtient alors l'athérosclérose. Les autres facteurs de risque cardiovasculaire sont : le tabac, l'excès de cholestérol, le diabète, l'obésité, la sédentarité. L'hypertension artérielle est définie lorsque la pression artérielle est supérieure à 140/90 mmHg. Dans la très grande majorité des cas (plus de 95 fois sur 100), on ne retrouve pas de cause : c'est l'hypertension artérielle essentielle. Elle est souvent retrouvée chez d'autres membres de la famille. Dans de rares cas, l'hypertension artérielle est causée par un trouble rénal (rétrécissement d'une artère rénale ou maladie du rein) ou hormonal (anomalies hormonales des glandes surrénales, de la thyroïde). Pour la prévenir, il faut baisser sa consommation de sel dans son alimentation quotidienne, faire de l'exercice

physique régulièrement, perdre du poids et arrêter le tabac et l'alcool. Les complications de l'hypertension artérielle surviennent en général après des années d'évolution et correspondent à l'évolution de l'athérosclérose qui rétrécit ou bouche les artères. Elles peuvent survenir sur le plan cardiaque (angine de poitrine, infarctus du myocarde), cérébral (infarctus cérébral), au niveau des artères rénales, des yeux, des membres inférieurs (douleur à la marche). On peut également avoir d'autres complications : hémorragie cérébrale, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale.

Le stévioloside et les extraits de Stévia semblent avoir des effets antihypertenseurs.

Le stévioloside est capable de causer une bradycardie [27] et une hypotension. Une action hypotensive est observée chez des Hommes [98] ayant reçu tous les jours pendant 30 jours du thé à base de *S.rebaudiana* présenté sous forme d'extrait de Stévia. Cette étude montre également que l'extrait [99] aurait un effet inotrope négatif en baissant la durée de la systole. Cela réduirait le volume d'éjection systolique qui ensuite réduirait la pression artérielle moyenne.

Plusieurs études [92] [93] [94] montrent que le stévioloside et les extraits de la Stévia baissent la pression artérielle moyenne en induisant une vasodilatation en provoquant une baisse des résistances périphériques ainsi qu'une baisse de la diurèse et de la natriurèse. Cela conduit à une diminution de volume plasmatique. L'effet antihypertenseur des extraits bruts de Stévia (2,67 g de feuilles sèches/jour) pris oralement est temps-dépendant et requiert une administration prolongée. Cela explique qu'il n'y ait pas de différence significative de la pression artérielle pour les 20 premiers jours. En effet, l'effet hypotensif apparaît [95] entre 40 et 60 jours après l'administration.

Les mêmes résultats [96] ont été observés à la suite d'une étude se déroulant pendant 6 semaines avec une dose orale de 25 mg/kg/jour de stévioloside. D'un autre côté, l'infusion de stévioloside par voie intraveineuse réduit la pression artérielle à la fois diastolique (PAD) et systolique (PAS) [48] chez des rats normaux et hypertendus sans aucun délai [97] de manière dose-dépendante. Cet effet hypotenseur ne se voit que par voie intraveineuse.

Deux études en double aveugle montrent les effets du stévioloside après administration orale au niveau de la pression artérielle. Haebish montre que 200 mg de stévioloside provoquent une diminution de la PAD et PAS ainsi qu'une baisse de la fréquence cardiaque [44]. Une autre étude [45] montre que les sujets souffrant d'hypertension traités par du stévioloside ont eu une réduction de leur pression artérielle au bout de 3 mois avec un effet hypertenseur réel associé à très peu, voir pas d'effets indésirables.

Le calcium intracellulaire est important pour la contraction myocardique et la vasoconstriction, ce qui permet de déterminer des résistances périphériques vasculaires. Melis et Sainati [93] ont trouvé que l'infusion de stévioloside par voie intraveineuse produit un effet hypotenseur marqué de manière dose-dépendante, qui est certainement dû à l'effet vasodilatateur induit par les voies du calcium. Le Vérapamil, qui est un bloqueur des canaux potassiques, augmente les effets systémiques du stévioloside alors que le chlorure de calcium en infusion induit une réduction de la réponse vasodilatatrice du stévioloside [93] [97].

Le stévioloside provoque au niveau des valves aortiques isolées une vasodilatation [49] par une inhibition de la libération de calcium intracellulaire selon Lee et al. Une autre étude le démontre également sur des rats hypertendus. Celle-ci montre que cette baisse de pression artérielle est due à une vasodilatation des vaisseaux [48] par une inhibition de l'influx de calcium dans les vaisseaux sanguins. Ce phénomène a été confirmé dans des cultures de cellules musculaires A7r5 en utilisant  $10^{-5}$  mol/L de bleu de méthylène. Pendant 15 min le stévioloside peut relaxer  $10^{-8}$  mol/L de vasoconstriction induite par la vasopressine dans les vaisseaux aortiques. Ceci n'est pas relié à une vasodilatation induite par l'acide nitrique, car il s'agit de vaisseaux dénudés, ils ne possèdent pas d'endothélium.

Cependant, on peut noter que les effets du stévioloside sur la pression artérielle et la glycémie ne sont observés [46] que chez les patients ayant ces paramètres plus élevés que la normale.

Des résultats sur des études cliniques au long terme chez les humains ayant une hypertension modérée démontrent que la consommation de stévioloside à 750 mg/jour pendant une année réduit la PAS et la PAD. Aucun effet indésirable, d'altération des lipides et de la glycémie à jeun n'est observé. Des études, par la suite sur deux ans [45] avec une dose de stévioloside à

1500 mg/jour, montre qu'il baisse significativement la PAS et la PAD sans aucune altération sur l'index de masse corporelle, les valeurs biologiques et l'index de masse ventriculaire gauche. De plus les chercheurs ont noté que la qualité de vie globale est significativement améliorée avec le traitement par stévioloside [100] en comparaison au placebo. La prise sur le long terme de stévioloside est bien tolérée et peut être considérée comme une alternative ou une supplémentation dans le traitement de l'hypertension.

Une évaluation de 2 longues études [8] indique que la Stévia pourrait être effective en baissant la pression artérielle chez les patients hypertendus. Cependant, l'effet antihypertenseur retrouvé n'est pas aussi puissant que celui trouvé chez les molécules anti-hypertensives des médicaments, mais celle-ci est comparable. Le stévioloside cause une vasodilatation via une inhibition de l'influx de calcium dans les vaisseaux sanguins.

L'inhibition de l'influx de calcium pour produire un effet antihypertenseur a aussi été étudiée par le JECFA [47]. Ces études montrent que l'administration de stévioloside par voie intraveineuse baisse la pression artérielle chez des rats hypertendus. L'étude montre aussi que l'injection intrapéritonéale de 25 mg/kg de stévioloside a également des effets antihypertenseurs. Dans les vaisseaux aortiques de rats normaux, le stévioloside pourrait à dose-dépendante [32] relâcher la vasoconstriction induite par la vasopressine en présence ou non d'endothélium. Cependant, le stévioloside n'a aucun effet sur la vasoconstriction induite par l'adrénaline et le chlorure de potassium.

Certaines études au contraire ne retrouvent pas ou peu d'effets. Ferri et al., eux, ont noté un manque de mesure de l'effet du stévioloside pour la pression artérielle moyenne [101], pendant 6 semaines avec un mélange mixte de stévioloside et de rebaudioside A (15 mg/kg/jour). Ces résultats peuvent être la conséquence de valeurs basses de pression artérielle, ainsi que d'une variation de la fréquence d'administration qui est moins élevée et de la durée (plus courte) de l'étude. Cela peut également être dû la présence du mélange. Aucun effet indésirable n'a été reporté par ailleurs. Geuns et al. [69] ont également réalisé une étude de courte durée (3 jours) d'apport de stévioloside par voie orale (750 mg/jour) et montre qu'il n'y a pas non plus d'effet significatif chez des sujets ayant une pression artérielle normale.

Une autre étude [32] [34] a soumis des patients ayant une hypertension modérée à un placebo pendant 4 semaines et ensuite il leur a été donné soit des capsules de placebo pendant 24 semaines ou du stéviolside à des doses croissantes : 3,75 mg/kg/jour pendant 7 semaines, 7,5 mg/kg/jour pendant 11 semaines et 15 mg/kg/jour pendant 6 semaines. Il n'y a pas eu d'effet significatif entre les deux groupes, hormis qu'ils ont noté les mêmes effets indésirables (nausées et vertiges). Dans cette étude, il est important de noter que le stéviolside ne présente pas les spécifications recommandées notamment au niveau des doses.

Toutefois, ces études montrent que le stéviolside n'est pas dangereux et se tolère bien sur le long terme en tant qu'édulcorant. Une étude montre que la prise de 1000 mg de rebaudioside A, correspondant à 10 fois la dose recommandée en tant qu'édulcorant, pendant 4 semaines n'altère pas significativement la pression artérielle chez des adultes [89] ayant une pression artérielle normale voir basse.

Cependant, aucun mécanisme d'action n'a encore été trouvé. L'indométacine (un inhibiteur de prostaglandines) est capable d'inhiber l'action du stéviolside sur la pression artérielle. Ceci implique que le mécanisme du stéviolside fait partie de l'activité des prostaglandines [94]. L'effet hypotenseur du stéviolside n'altère pas les concentrations de dopamine, d'adrénaline et de noradrénaline plasmatiques selon Chan [48]. Le stéviolside pourrait agir au niveau du volume plasmatique. Des infusions par voie intraveineuse de stéviolside chez des rats [102] induisent une augmentation de la natriurèse, de la diurèse et du flux plasmatique rénal, mais n'affectent pas le débit de filtration glomérulaire.

À la suite de ces résultats, et comme ces phénomènes sont inhibés par l'indométacine, l'hypothèse que le stéviolside cause une vasodilatation des artérioles afférentes et efférentes a été posée. Ces paramètres modifiés sont sûrement dus à une diminution de fluide et de réabsorption dans le tube proximal [94], expliquant la clairance du glucose après l'administration de stéviolside qui indique une chute de la réabsorption du glucose par les cellules tubulaires proximales rénales. Ce mode d'action est confirmé par une étude de Chatsudthipong et Thongouppakarn [103]. Ils ont injecté directement du stéviolside dans

l'artère rénale isolée d'un rat et ont observé une diurèse. La cible du stévioloside est bien le tubule proximal.

En conclusion, le stévioloside a la capacité d'inhiber l'influx de calcium dans le muscle vasculaire lisse induisant une vasodilatation ainsi qu'une augmentation de la diurèse et de la natriurèse. Cela entraîne alors une baisse des résistances et du volume extra-cellulaire menant à une baisse de la pression artérielle moyenne (figure 14).

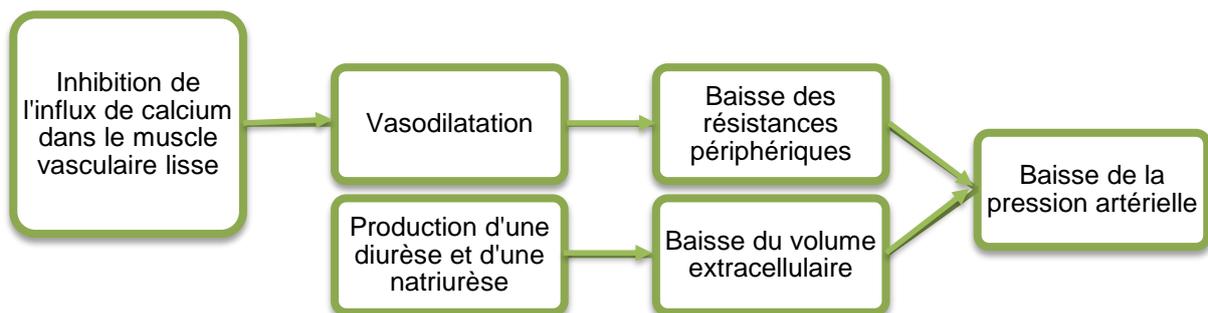


Figure 14 : Actions anti-hypertensives du stévioloside [46]

En ce qui concerne l'isostéviol (dérivé de stévioloside), celui-ci a également un fort pouvoir hypotenseur qui serait dû au même mécanisme. Des cultures de cellules musculaires de rats ont été incubées avec de l'isostéviol [50] et stimulées par la suite avec de l'angiotensine II suivie de l'incorporation de (3)H-thymidine et la sécrétion d'endothéline 1 a été mesurée [32]. L'isostéviol de 1 à 100  $\mu\text{mol/L}$  inhibe la synthèse d'ADN de l'inducteur de l'angiotensine II et la sécrétion de l'endothéline 1. La mesure de 2'7'-dichlorofluorescine diacetate, un composant sensible aux réactions redox montre que l'isostéviol permet d'inhiber les espèces oxygénées réactives générées par les effets de l'angiotensine II. Les propriétés inductrices de l'angiotensine II sur la régulation par des kinases et des phosphorylations sur des signaux extracellulaires (ERK) ont été trouvées inversées par l'isostéviol. Les antioxydants tels que la N-acétylcysteine provoquent le même mécanisme. L'étude montre que l'isostéviol est capable d'inhiber, par une prolifération cellulaire, l'inducteur de l'angiotensine II et la sécrétion d'endothéline 1 par l'atténuation d'espèces oxygénées réactives.

### III. Effets anti-inflammatoire et immunomodulateur

La réaction inflammatoire est une réaction immunitaire des tissus vasculaires à des stimuli nocifs tels qu'un pathogène, une cellule blessée ou irritante. Un ensemble de cellules types telles que les cellules immunitaires, épithéliales et endothéliales participent interactivement au mécanisme pour enlever ce stimulus et initier le processus de guérison. Cependant, cette inflammation peut être aussi associée à une variété de causes telles que les maladies auto-immunes, les maladies inflammatoires intestinales, l'athérosclérose et les cancers.

Les effets anti-inflammatoires sur les cellules épithéliales sont induits par des cytokines pro-inflammatoires et celles activant le plus cette voie de signalisation NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) est l'IL-8 (interleukine 8) qui est un attracteur de neutrophiles. À la suite de cette donnée, les chercheurs ont évalué [107] les effets du stévioloside et du stéviol sur la libération d'IL-8 sur des lignées cellulaires. Comme la libération maximale d'IL-8 induite par le TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) requiert une période plus courte que celle induite par le LPS (lipopolysaccharide), le TNF- $\alpha$  a été utilisé comme stimulateur. À des doses faibles de stévioloside (inférieures à 2 mM) et de stéviol (inférieures à 0,2 mM), la libération d'IL-8 induite par le TNF- $\alpha$  n'est pas affectée par le stévioloside, mais est supprimée par le stéviol. L'analyse par immunotransfert montre que le stéviol réduit l'expression de NF- $\kappa$ B.

Le stéviol étant un composé métabolique du stévioloside, il serait intéressant d'évaluer la capacité par administration orale de stévioloside pour réduire l'inflammation ou la transformation de cancer chez des modèles animaux.

Le stévioloside a un effet anti-inflammatoire in vitro et in vivo. En effet, une étude de Yasukawa [104] montre qu'après une inflammation de la peau induite par du 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA) l'inflammation est inhibée par les glycosides de stéviol y compris avec le stévioloside.

Pour vérifier cela, Boonkaewwan [8] a mesuré la libération des cytokines pro-inflammatoires humaines des cellules de lignée monocytique THP1 (TNF- $\alpha$  et IL1- $\beta$ ) ainsi que l'oxyde nitrique (NO) [106]. Ces molécules participant au développement des maladies inflammatoires.

Le stévioloside à 1 mM stimule la libération de ces cellules en dé-stimulant les cellules THP1 en interagissant avec les TLR4 qui est le principal récepteur des LPS sur les bactéries gram -. Le stévioloside améliore alors l'immunité innée. De plus, dans les cellules THP1 stimulées par le LPS, la même concentration de stévioloside supprime la libération de TNF- $\alpha$ , d'IL1- $\beta$  et de NO en interférant avec la voie de signal des kinases NF- $\kappa$ B qui est un facteur de transcription contrôlant l'expression des cytokines inflammatoires dans les cellules immunitaires. Boonkaewwan le confirme [252] lors d'une autre étude cette fois-ci plus récente.

En utilisant le même procédé que l'étude précédente Byoung et al. [155] ont récemment montré que d'autres molécules contenues dans les feuilles de Stévia, des diterpènes (l'austroinuline et le 6-O-acetyl-austroinuline (6-OAAI)) (figure 15), avaient également des effets anti-inflammatoires à des doses inférieures à 40  $\mu$ M (les doses supérieures à 60  $\mu$ M inhibent la viabilité des cellules) dans des macrophages Raw 264,7 stimulés par le LPS.

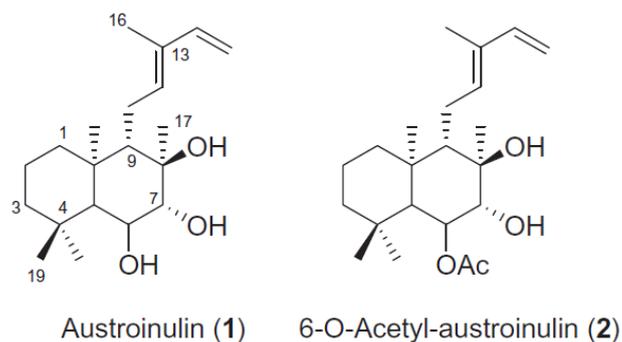


Figure 15 : L'austroinuline et le 6-O-acetyl-austroinuline des diterpènes contenus dans la Stévia [155]

En effet, après l'ajout des diterpènes on observe une diminution significative de la production de NO en supprimant l'expression d'iNOS (Inducible nitric oxide synthase), une diminution significative de la production de TNF- $\alpha$ , d'IL-6, d'IL-1 $\beta$  et de MCP-1 (cytokines pro-inflammatoires), d'IFN- $\beta$  et de la phosphorylation de STAT1 (figure 16).

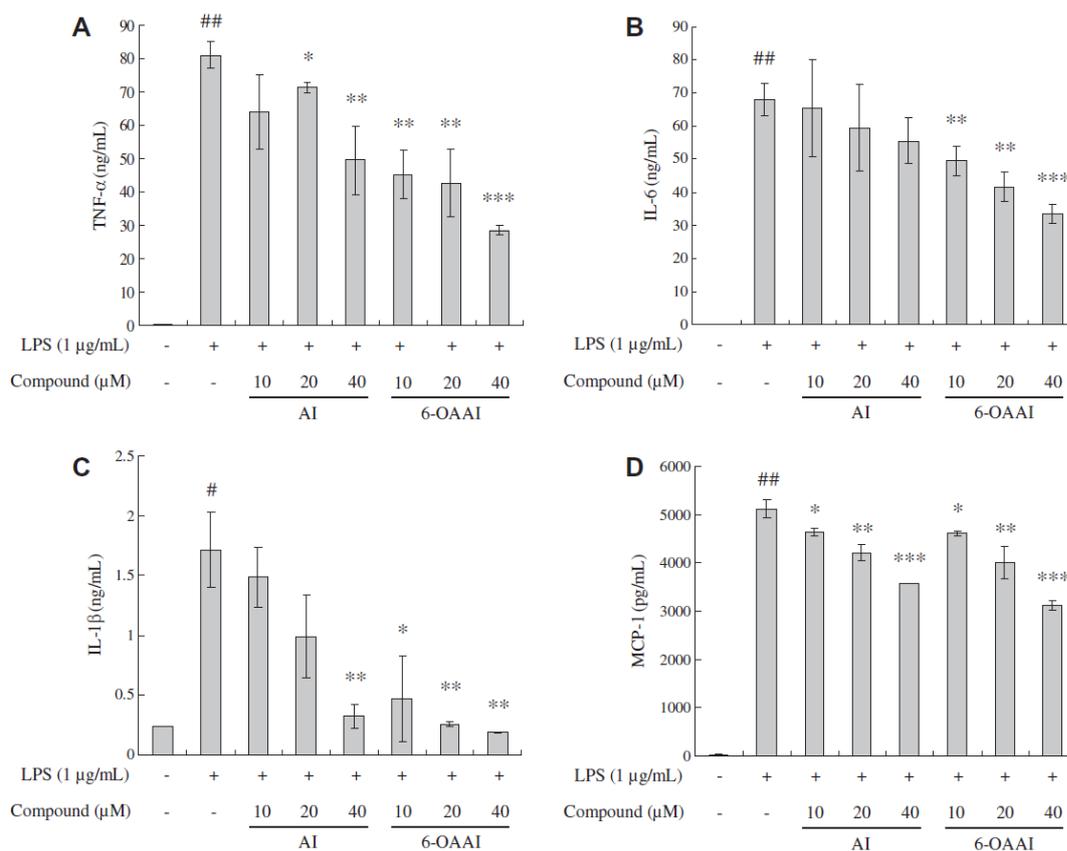


Figure 16 : Taux de TNF-α (A), d'IL-6 (B), d'IL-1β (C) et de MCP-1 (D) en fonction des concentrations ajoutées d'AI et de 6-OAAI dans les macrophages stimulés par le LPS [155]

Les chercheurs ont également noté que cela est dû à la diminution de l'IRF3 et de l'activation de la voie de signalisation NFκB. Ces diminutions sont inhibées plus fortement par le 6-OAAI que par l'austroinuline ce qui pourrait s'expliquer par sa lipophilie plus importante qui lui permettrait de passer mieux les membranes.

Pour en revenir aux glycosides de stéviol, leur activité immunomodulatrice in vivo a été montrée par Sehar en 2008. À des concentrations de 6,25 , 12,5 et 25 mg/kg données à des souris, [108] on observe une amélioration des fonctions phagocytaires comme une augmentation de l'index phagocytaire dans le test de clairance au charbon ainsi qu'une augmentation de la réponse humorale immune mesurée par une augmentation des titres d'anticorps pour tester l'antigène. Les expériences in vivo démontrent les effets stimulateurs du stéviol sur l'activité phagocytaire et sur la prolifération des cellules B et T stimulées

respectivement par le LPS et la concavaline A. Le stéviolside permet alors de donner une immunité contre une infection due à un pathogène.

Selon une étude menée en Thaïlande [24], le stéviolside aurait une capacité de récupération musculaire à la suite d'une lésion induite par une toxine cardiaque. Pour cela, des rats ont reçu du stéviolside à teneur de 10 mg/kg pendant 7 jours en réponse à une lésion cardiaque. On observe que cette molécule pourrait améliorer l'activation des cellules par une modulation de la voie NF-kB qui a pour rôle de guérir le muscle. Cependant, le stéviolside ne permet pas une régénération notable du muscle cardiaque. Cette propriété pourrait être utilisée pour faire du stéviolside un complément alimentaire qui promouvrait la récupération musculaire à la suite d'une blessure, bien que ses effets pharmacologiques restent à démontrer.

Une autre étude faite un an plus tard [23] consiste à donner du stéviolside à des rats puis du LPS (lipopolysaccharide) qui induit une lésion aiguë pulmonaire. 7 h plus tard, le facteur  $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6 ont été mesurés par technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) après extraction du liquide broncho-alvéolaire. Les résultats montrent que le stéviolside atténue les altérations provoquées par le LPS dans le poumon et qu'il inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires et l'expression de la COX-2 et de l'iNOS induite par le LPS. De plus, le nombre de cellules totales, de neutrophiles et de macrophages a significativement baissé suite au traitement par stéviolside. Un Western Blot montre que le stéviolside inhibe la phosphorylation de I $\kappa$ B- $\alpha$  et du NF-kB causé par le LPS. L'action anti-inflammatoire du stéviolside proviendrait donc de son habilité à inhiber la voie de signalisation du NF-kB ce qui lui permettrait à l'avenir d'avoir une place dans le traitement des lésions pulmonaires aiguës.

Le stéviolside peut alors être utilisé en prévention lors d'effets indésirables apparaissant au cours de la réponse inflammatoire dans le cas d'une infection par un hôte étranger. Il peut également donner un bénéfice immunitaire en boostant l'activité des monocytes.

#### IV. Effets antioxydants

L'oxygène est un élément indispensable à toutes les réactions qui ont lieu dans notre organisme. Or, une fois utilisé lors de la réaction d'oxydation, l'oxygène est à l'origine de la formation de composés potentiellement toxiques pour les cellules : les radicaux libres. L'organisme s'en débarrasse grâce à des systèmes de défense antioxydante. Un de ces mécanismes repose sur des molécules antioxydantes telles que les vitamines C et E, le zinc et le sélénium par exemple.

Si le système de défense est défaillant ou en cas d'agression, les radicaux libres s'accumulent créant ainsi un stress oxydatif, ce qui est préjudiciable à notre organisme. Les principales causes de stress oxydatif sont le vieillissement cellulaire qui fait s'accumuler les radicaux libres, les maladies chroniques (pathologies cardio-vasculaires, cancers, diabète, surpoids, athérosclérose, maladies dégénératives, pathologies ophtalmiques, diminution du système immunitaire) ainsi que la carence alimentaire en antioxydants.

Dans une étude, les feuilles de Stévia ont été comparées [1] avec d'autres agents antioxydants commerciaux (butylated hydroxyanisole (bha), butylated hydroxytoluene (bht) et tertiary butyl hydroquinone (tbhq)). Ces extraits ont de meilleures propriétés antioxydantes telles qu'anti-radicalaires et permettent une inhibition de la peroxydation lipidique.

L'étude montre que les agents causés lors de stress oxydatifs qui sont produit pendant la peroxydation lipidique comme l'acide thiobarbiturique, les diènes conjugués, et les hydroperoxydes sont moins produits par le foie chez les rats ayant pris la poudre de Stévia ou dans les polyphénols extraits (tableau 11). Pour rappel, la peroxydation lipidique se trouve impliquée dans la dégradation des tissus hépatiques dans le diabète. La streptozotocine (STZ) augmente le stress oxydatif, baisse la vitamine C, augmente la vitamine E et le complexe du glutathion GSSG/GSH de 45 % par rapport aux groupes de contrôle. La vitamine E augmente fortement chez les patients ayant un infarctus du myocarde à la phase aiguë. L'augmentation de la vitamine C et E observée chez les rats diabétiques pourrait être un mécanisme contre l'augmentation de la peroxydation dans le diabète pour conserver les vitamines lors de la synthèse et de la mobilisation de celles-ci.

Les feuilles de Stévia (et donc les glycosides de stéviol) augmentent le niveau d'antioxydants grâce à la présence de polyphénols dans ses feuilles. Les résultats sont significatifs : il y aurait donc une protection contre les effets oxydatifs induits par la streptozotocine dans le foie.

Propriétés antioxydantes de la Stévia	EC <sub>50</sub> (µg)			
	Stévia	Antioxydants synthétiques		
		BHA (butylated hydroxyanisole)	BHT (butylated hydroxytoluene)	TBHQ (tertiary butyl hydroquinone)
Propriété inhibitrice de la peroxydation lipidique	2,6 ± 0,05	2,9 ± 0,04	2,2 ± 0,02	3,8 ± 0,02
Propriété anti-radicalaire	10,6 ± 1,91	13,0 ± 1,72	43,2 ± 2,84	8,6 ± 0,11

Tableau 11 : Activité antioxydante des feuilles de Stévia et d'autres composés [1]

Le stéviol est une source naturelle d'antioxydants. L'isostéviol, dérivé du stéviol, atténue la génération des composés oxygénés réactifs.

#### V. Protecteur rénal en cas d'insuffisance rénale ou de diabète

La streptozotocine baisse le DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) qui peut être amélioré de 7 à 9 % [1] si l'on fait une préadministration de Stévia. Il n'y a pas de changement significatif pour les extraits de fibres. L'élargissement du rein induit par la streptozotocine peut être contré par une réduction significative de la masse du rein grâce à une supplémentation par la Stévia. Si le DFG augmente cela veut dire qu'on a un hyperfonctionnement rénal ce qui est commun dans les premiers stades du diabète. Les extraits de Stévia peuvent contrer cette réduction significative du DFG.

Par ailleurs, Toskulkao [3] dans son rapport de toxicité énonce une dégénération sévère des cellules des tubes proximaux des reins de hamsters ayant ingéré du stéviol pour une dose de 1,5 g/kg donnée par voie sous-cutanée et une dose de 4,1 g/kg via un tube intragastrique. Les tubes proximaux ayant une importante fonction d'élimination de composés variés [51] et de xénobiotiques via un système sécrétoire de cations et d'anions. Panichkul [55] a montré le même phénomène sur des rats et des hamsters avec cette fois-ci du stéviol. Le stéviol ne dérèglerait la croissance cellulaire que dans certains tubes proximaux. Cela proviendrait d'un épuisement de l'ATP intracellulaire et de dysfonctionnements nucléaires (pas de détermination du mécanisme complet). Le stéviol ne serait donc pas responsable et ces effets pourraient être causés seulement par le stéviol.

Le stéviol et le stéviol inhibent la capture du p-aminohippurate (PAH) sur des coupes corticales de reins. Le PAH est l'anion prototype organique et ce résultat suggère que ces molécules affectent le système sécrétoire rénal via les anions. Cependant, pour une concentration de 0,7 mM, le stéviol a un effet faible et réversible d'inhibition des tubules proximaux de PAH et n'affecte pas la composition des cellules ATPasiques et de l'activité de la Na/K ATPase. Par ailleurs, le stéviol à des concentrations plus faibles (10 µM) démontre une inhibition significative du transport transépithélial de PAH [113]. Cela dépendrait alors de la dose utilisée.

Le mécanisme exact reste inconnu, mais les recherches suggèrent que ces molécules agiraient, comme nous l'avons dit précédemment, par inhibition ou interféreraient par un système de transporteurs d'anions [114]. Ces transporteurs d'anions (plusieurs isoformes) sont exprimés sur la membrane basolatérale (hOAT1, hOAT2, hOAT3) [115] [116] [117] et sur la membrane apicale (hOAT4 et hOAT5) [118] [119] [120] des tubules proximaux. Il n'a pas d'inhibition de ces transporteurs pour le stéviol (50 µM – 1 mM). De plus, les analyses électrophysiologiques montrent que le stéviol ne produit pas de courant dans la membrane des oocytes où il y a une expression d'OAT1 [121] [122] et n'est pas transporté par OAT1 et OAT3. Ce manque d'interaction pourrait être dû à sa taille qui est assez grande et à sa neutralité à un pH physiologique ce qui le rendrait difficilement accessible au récepteur du substrat. Par ailleurs, la clairance du stéviol est plus grande que celle de l'inuline indiquant une sécrétion tubulaire de cette molécule [97] [72].

Étant donné les doses recommandées par les autorités et bien que le stéviol se métabolise en stéviol, celui-ci a très peu de risques de causer ces effets indésirables en ayant une interaction sur les systèmes de transports rénaux. De plus, le stéviol pourrait être développé sur le plan thérapeutique. En effet, il pourrait aider à diminuer la clairance de certaines molécules pour en augmenter l'efficacité tout en restant à des doses non toxiques.

#### VI. Effet hépato-protecteur

On observe dans une étude [1] des ASAT élevées chez les rats traités par la streptozotocine en le comparant aux groupes de contrôles. Si l'on ajoute des extraits de Stévia on diminue de 45 et 38 % et de 13 et 6 % respectivement ces valeurs par rapport aux groupes diabétiques. Il est important de noter que l'ASAT est diminuée dans les groupes comportant seulement l'extrait de Stévia. Aucun mécanisme à ce jour n'a pu être identifié pour expliquer ce phénomène.

#### VII. Effet acariogène

Les sucres de diterpènes glycosylés ne sont pas libérés dans la cavité buccale [3], le stéviol n'est donc pas cariogène. Le stéviol est un antibactérien pour *Streptococcus mutans* [59] et il permet de limiter sa production d'acide lui donnant des propriétés pour la lutte et la prévention des caries [60].

Le Collège de dentiste et l'université de l'Illinois à Chicago [3] ont testé la cariogénicité de la Stévia sur des rats. Ces rats ont été mis en contact avec *Streptococcus sobrinus* et quatre groupes ont été constitués avec un régime composé soit de 30 % de glucose, de 0,5 % de stéviol ou de 0,5 % de rebaudioside A. Il y avait aussi un groupe témoin sans édulcorant. Par la technique de Keye qui permet de voir la formation de carie, il a été conclu que ni le stéviol, ni le rebaudioside A ne sont cariogéniques.

Une autre étude in vitro suit la formation de biofilm par *Streptococcus mutans* [19] ainsi que la variation de pH à la suite de l'ajout de sucrose ou de Stévia (stéviol et rebaudioside A).

Les scientifiques ont observé que la formation de biofilm était plus importante avec le sucre et après 5 , 10 , 15 et 30 min de rinçage, le sucre a produit un pH acide favorisant l'attache des bactéries cariogènes comparé à l'extrait de Stévia. La Stévia montre bien qu'elle peut être considérée comme non acidogène.

Une étude en Colombie a étudié l'activité antibiotique des feuilles de Stévia [20]. Pour cela, ils ont mis en contact 5 extraits de la plante avec de l'hexane, du méthanol, de l'éthanol, de l'acétate d'éthyle ou du chloroforme. Ils ont ensuite mis 12 souches de streptocoques et 4 souches de lactobacillus à des concentrations différentes avec les extraits de Stévia qui ont pu être suivi par diffusion. Les chercheurs ont ainsi pu voir les différentes concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'effet antibiotique de la Stévia. Ils ont noté que les zones d'inhibition variées de 9 mm à 17,3 mm. Cependant pour les souches de lactobacillus les zones étaient plus grandes et variaient de 12,3 à 17,3 mm ce qui montre que ce sont les micro-organismes les plus susceptibles à l'effet antibiotique exercé par les composants de la Stévia.

1. Etude comparative : Stévia, sucre, sucralose, saccharine, aspartame et fructose

En 2013, une autre étude [154] a suivi la déminéralisation de l'émail suite à l'ajout d'édulcorants. Tous les édulcorants montrent une diminution par rapport au sucre sauf le fructose ( $p < 0,05$ ) (figure 17).

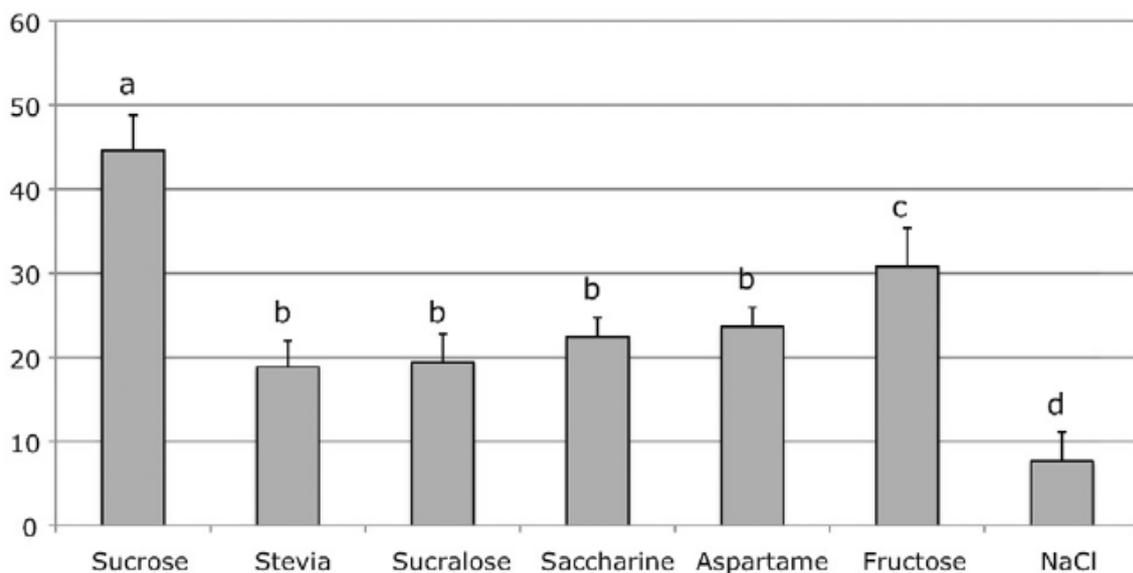


Figure 17 : Perte d'émail suite à la déminéralisation suivant le composé utilisé [154]

32 h après le début de l'expérimentation, le sucrose, le fructose et l'aspartame font diminuer le pH en dessous de 5,5 qui est la valeur de pH critique permettant la déminéralisation de l'émail (figure 18). 56 h après, le sucrose montre le point de pH le plus bas, cependant le fructose est plus acidogène que les autres édulcorants. A 80 et 104 h, le sucrose continue à être le plus acidogène suivi du fructose et de l'aspartame. D'un autre côté, la saccharine, la Stévia et le sucralose sont significativement moins acidogènes.

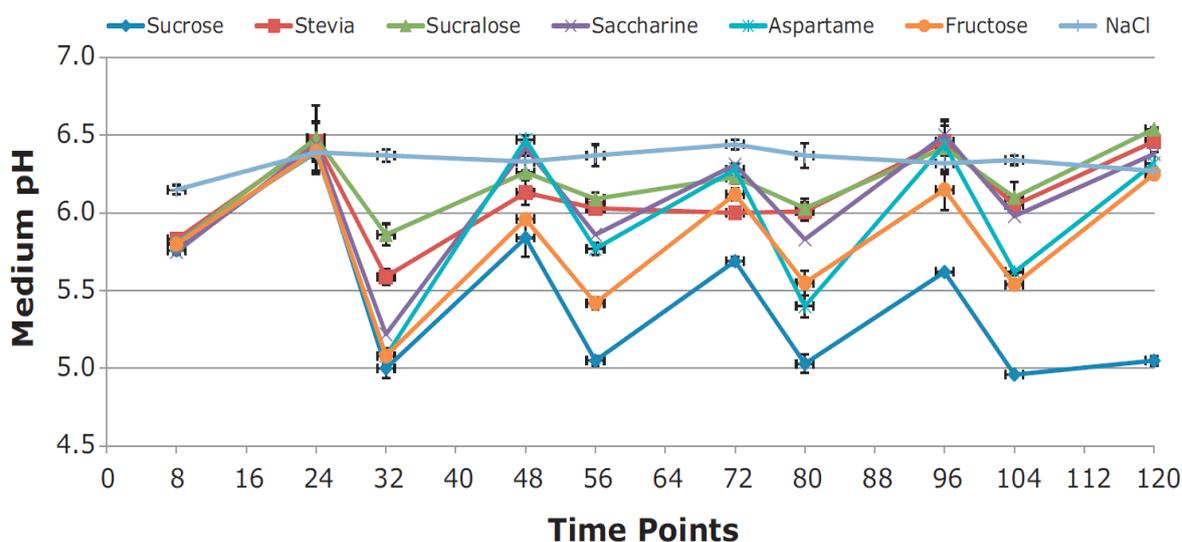


Figure 18 : Variation du pH en fonction du temps et des édulcorants utilisés [154]

Ils réduisent également tous la formation de polysaccharides extracellulaires contrairement au sucrose ( $p < 0,05$ ) (figure 19).

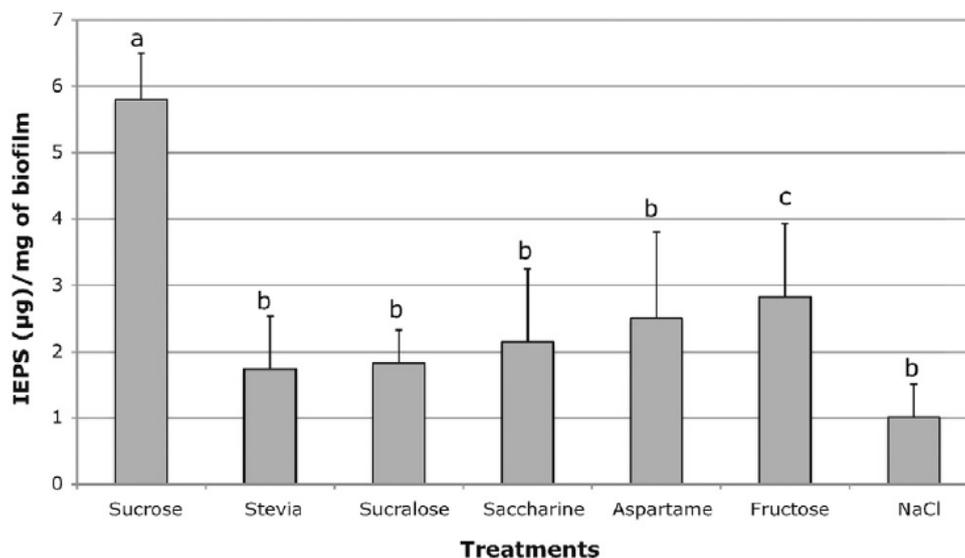


Figure 19 : Production de polysaccharides extracellulaires [154]

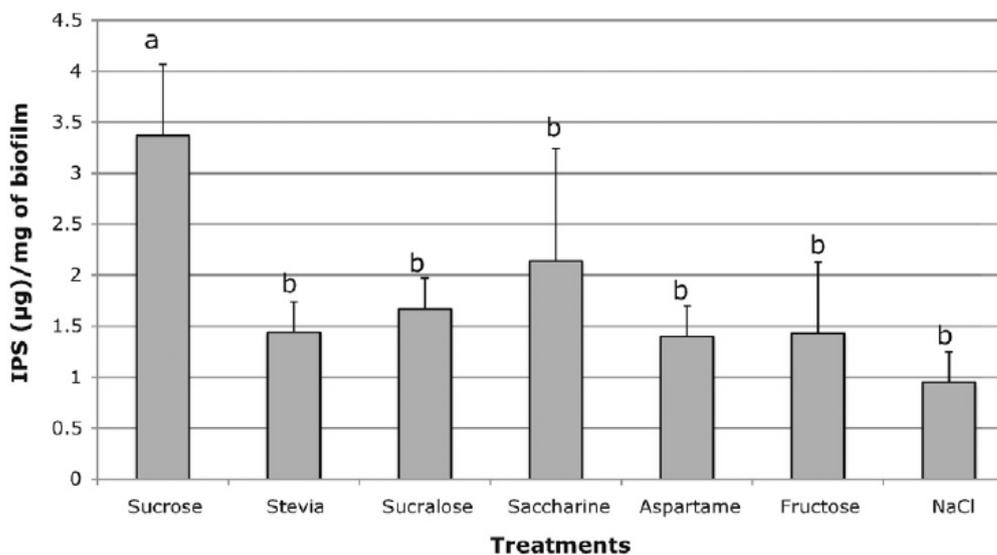


Figure 20 : Production de polysaccharides intracellulaire [154]

Seule la saccharine montre une diminution de la biomasse et des polysaccharides intracellulaires en comparaison aux autres composés ( $p < 0,05$ ) (figure 20). La Stévia, le sucralose et la saccharine diminuent le nombre de cellules viables [154] contrairement au

sucrose ( $p < 0,05$ ) et ces mêmes composés sont capables d'avoir des propriétés antibiotiques et d'interférer avec le métabolisme bactérien (figure 21).

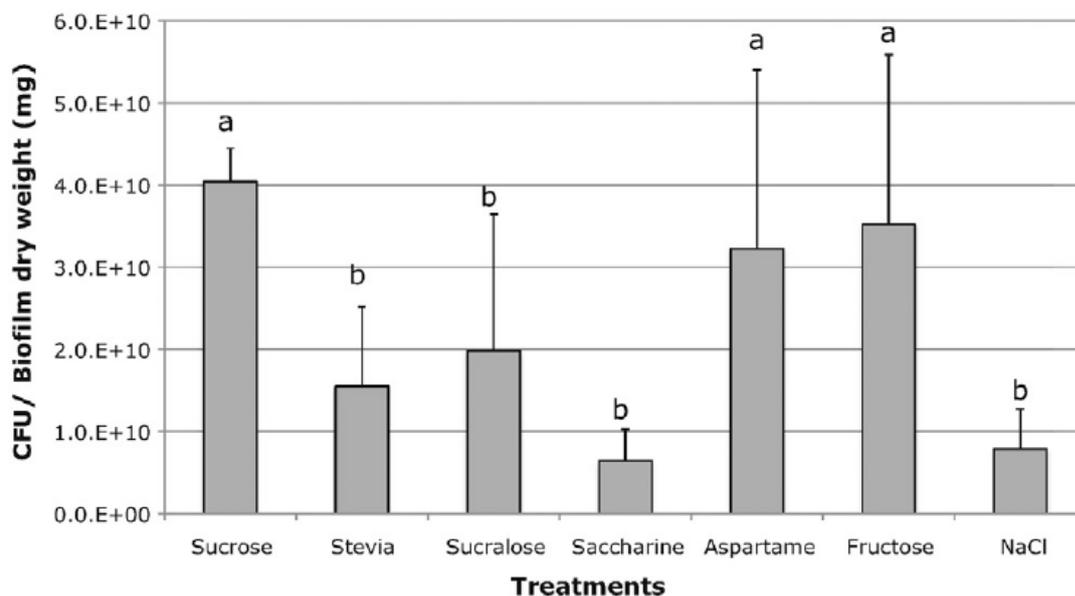


Figure 21 : Expression des cellules de *S.mutans* viables [154]

Cependant cette étude ne présente pas quelle(s) structure(s) chimique(s) de la Stévia possède ce rôle acariogène, mais le stéviol pourrait en être la cause si l'on se base sur les résultats des autres travaux.

#### VIII. Effet antibiotique et anti-diarrhéique

La cause principale de diarrhée est souvent une infection intestinale due à des bactéries ou des virus. Le traitement actuel repose sur une réhydratation et des antibiotiques.

L'effet bactéricide de l'extrait de Stévia contre des bactéries pathogènes liées à l'alimentation incluant *Escherichia coli* entérohémorragique est montré par Tomita en 1997. L'extrait inhibe en effet la croissance des rotavirus [109], des virus à ARN (acide ribonucléique) qui causent des gastroentérites. Un composé contenant un polysaccharide de grande taille (9 800 Da) a été isolé [110] et est responsable de l'effet inhibiteur viral. Il y a donc une forte probabilité pour que le stéviol ou les autres diterpènes glycosylés soient responsables de cet effet. Selon une autre source [6] le stéviol est capable d'inhiber la croissance de certaines bactéries.

Le stéviol a un effet inhibiteur sur les contractions des cellules musculaires lisses intestinales qui sont associées à la diarrhée. Pour 1 mM de stéviol, on observe une inhibition de  $\text{CaCl}_2$  (molécule capable d'induire des contractions chez des iléum de hamsters) de 40 % [111]. L'effet serait certainement relié à la capacité du stéviol d'inhiber l'influx de calcium sur les cellules musculaires. Il faudrait donc essayer d'isoler plus particulièrement la molécule spécifique pour avoir un meilleur effet antidiarrhéique.

Une expérience de traitement de diarrhée sécrétoire a été faite par Pariwat. Ce type de diarrhée entraîne une perte de liquide [112] induite par la force osmotique générée par la sécrétion active d'anions, notamment les anions chlorides, dans la lumière intestinale que des bactéries entérotoxiques peuvent activer. Un activateur AMPc (adénosine monophosphate cyclique) des canaux chloriques permet le transport de la sécrétion d'anions chlorides dans la plupart des diarrhées sécrétoires. Chez des lignées cellulaires intestinales humaines T84, le stéviol contrairement au stéviol inhibe l'activateur AMPc de la sécrétion d'anions chlorides avec une  $\text{IC}_{50}$  de 100  $\mu\text{M}$ . Les analogues de stéviol ont permis d'identifier des composants plus actifs, celui ayant le plus d'action étant le dihydrostéviol qui inhibe réversiblement les mêmes cibles avec cette fois-ci une  $\text{IC}_{50}$  de 10  $\mu\text{M}$ .

Selon un article non publié de Muanprasat, un modèle de souris atteint du choléra montre que la sécrétion de fluide intestinale stimulée par le *Vibrio cholera* est réduite significativement par le dihydrostéviol. L'administration intrapéritonéale de stéviol quant à elle, est efficace en réduisant cette sécrétion.

Pour avoir plus de données sur cette propriété antidiarrhéique, il faudrait faire une optimisation moléculaire, c'est-à-dire, voir la molécule analogue du stéviol la plus active ainsi que réaliser des études de mécanismes, une évaluation de la toxicité et une efficacité in vivo.

#### IX. Effets en tant que supplément digestif et tonic universel

La Stévia contient des protéines, du calcium, du phosphore, du fer, du potassium et de la poudre de fibre brute [8] qui sont essentiels pour maintenir une bonne santé et ses propriétés sont comparables aux céréales utilisées couramment en Inde.

Certaines études ont montré que la Stévia a un effet protecteur sur la dégradation de la vitamine C [8] en comparaison avec d'autres édulcorants.

Elle pourrait aussi selon Oliveira et al. avoir des vertus antivirales in vitro notamment sur le virus herpes simplex (HSV-1) mais cela n'est possible qu'avec des sucres précis provenant de cette plante [26] : des arabinogalactanes pectiques.

#### X. Effets allergènes

Il ne semble pas exister d'effet allergène notable concernant les composés présents dans la Stévia [8]. Cependant, l'hypersensibilité propre à chaque individu ne doit pas être écartée.

Une étude de Prick Test avec 10 % de stévioloside [37] conduit chez 50 enfants âgés de 4 mois à 2 ans montre une plus grande prévalence de sensibilisation au stévioloside chez les enfants ayant des problèmes allergiques comparés à des enfants sains.

#### XI. Effets sur la reproduction

Dès lors que Planas et Kuc [123] ont évoqué une diminution du taux de naissances vivantes à la suite d'une décoction de Stévia, des inquiétudes ont été soulevées bien qu'à ce jour on ne puisse pas reproduire ce résultat.

Un certain nombre d'études démontre que le stévioloside par voie orale n'a aucun effet sur la fertilité des souris [29], des rats [124] [53] ou des hamsters [125]. Des rats recevant 1 % de

stéviol n'a aucune modification sur la spermatogénèse ou sur la prolifération des cellules interstitielles [126]. Cependant, à des doses de 2,6 g/jour d'extrait de Stévia [127] pendant 2 mois chez des rats cette plante peut diminuer la fertilité. Il en est de même pour cette étude [37] où 5 % d'eau de Stévia sous forme d'extrait de feuilles, réduit la fertilité des rats femelles de 65 %. Ces résultats peuvent être dus à la présence de composés mineurs qui sont toxiques pour ces hautes doses d'extrait de Stévia.

Le stéviol pur (95-98 %) quant à lui n'a aucun effet sur le nombre de grossesses ou le développement des fœtus de rats. Il n'y a également aucune anomalie sur l'accouplement [124] [125] [128].

Plusieurs études au sujet de l'extrait de Stévia divergent sur le plan de la toxicité. En effet, cela dépendrait fortement de la composition de l'extrait et notamment du stéviol qui semble être toxique si les doses sont supérieures à 0,5 g/kg/jour. Il ne semble, par ailleurs, pas avoir d'effet néfaste sur la reproduction. Wasuntarawat qui a fait une étude [58] sur le stéviol démontre que 0,25 g/kg/jour de stéviol correspondrait à ingérer plus de 625 mg/kg/jour de stéviol ce qui est 80 fois plus que la consommation alimentaire à l'heure actuelle.

Les embryons de poulets étant sensibles aux toxiques, une étude a été faite par Geuns [70]. Après une injection de stéviol et de stéviol dans des œufs de poule, le développement embryonnaire s'est déroulé normalement de la conception à l'éclosion sans aucune diminution de la mortalité embryonnaire ou de quelconques malformations.

Voici un tableau récapitulatif de ces études :

Composé	Conditions expérimentales	Conclusion	Auteur
Extrait aqueux de Stévia	Administration pendant 60 jours à des rats mâles. Suivi du poids des testicules, de la morphologie du sperme, des sites d'implantation et des foetus	Pas d'effets sur la fertilité Non tératogène	Arajat
	Administration pendant 60 jours à des rats mâles pré-pubères. Suivi du poids des organes génitaux, de la concentration, de la concentration de fructose dans les glandes et du niveau de testostérone plasmatique	L'extrait abaisse la fertilité des rats mâles	Melis
	Administration pendant 60 jours à des rats mâles âgés. Suivi des fonctions endocrines et du poids de différents organes	Pas de différences observées avec le groupe témoin, sauf une baisse de 60% du poids des vésicules séminales	Oliveira
Stévioside	Mélangé à l'alimentation de rats des deux sexes à hauteur de 0,15 à 3%. Avant et pendant la période d'accouplement et pendant la gestation	Pas d'effets néfastes sur la fertilité ni sur les foetus	Mori
	Administration de force de stévioside à raison de 0 à 2,5 g/kg/jour à des hamsters des deux sexes et aux deux générations suivantes	Pas d'effet sur la reproduction ni sur la croissance	Yodyingyuad
	Administration de force d'une solution de stévioside de 0 à 1 000 mg/kg/jour à des rattes Wistar des jours 6 à 15 de la grossesse	Pas de toxicité pour la mère ni pour le foetus	Usami
Stéviol	Administration de force d'une solution de stévioside de 0 à 1 000 mg/kg/jour à des hamsters des jours 6 à 10 de la grossesse	Forte toxicité pour la mère et le foetus pour les doses au-dessus de 0,75 g/kg/jour Pas d'effet anormal pour 0,25 g/kg/jour	Wasuntarawat

Tableau 12 : Tableau regroupant les études de reproduction sur l'extrait aqueux de Stévia, le stévioside et le stéviol [3]

En conclusion, on peut noter que les extraits de Stévia, le stévioside et le stéviol ne sont pas tératogènes aux doses employées dans l'alimentation.

## XII. Effets cancérigène et mutagène

La plupart des investigateurs trouvent que la Stévia est non toxique, non mutagène, et non carcinogène. De plus, l'extrait de Stévia offre une protection contre les effets de la streptozocine [1].

### 1. Cancérigène

Pour note, les édulcorants les plus incriminés à ce sujet sont le cyclamate, le sucralose, l'aspartame et la saccharine.

Des études in vitro de différentes lignées cellulaires [122] [129] provenant du rein ou de l'intestin indiquent que le stévioloside à une concentration supérieure à 2 mM a besoin d'être exposé aux cellules pour altérer leur viabilité, mais des doses de 0,2 mM réduisent significativement la viabilité des cellules. Cet effet toxique pourrait être la conséquence d'une interruption du métabolisme mitochondrial comme le suggèrent d'autres études [51] [122].

De plus, Nunes et al. [144] reportent que l'ingestion de stévioloside cause des dommages sur l'ADN dans les cellules sanguines périphériques, hépatiques, cérébrales et spléniques avec de plus profondes lésions sur le plan hépatique. Cependant, ces résultats méritent d'être confirmés, car une valeur positive à la technique employée [145] (comet essay) n'est pas toujours associée à un développement cancéreux.

Contrairement à cela, une étude [22], la première sur le sujet, montre les effets du stévioloside sur la cytotoxicité, l'induction de l'apoptose et le signal cellulaire sur les cellules du sein cancéreuses (MCF-7). Pour cela ils ont mesuré les espèces oxygénées réactives ainsi que le potentiel transmembranaire de la mitochondrie. Les résultats montrent que le stévioloside induit l'apoptose et permet le signal apoptotique via une génération d'espèces oxygénées réactives intracellulaires. De plus, il permet d'induire un changement dans le potentiel transmembranaire mitochondrial et d'induire le signal apoptotique médié par la mitochondrie. Le stévioloside induit une perméabilité mitochondriale des médiateurs des espèces oxygénées réactives ce qui a pour résultat d'augmenter l'expression des protéines

apoptotiques tel que Bax, Bcl-2 et Caspase-9. Le stéviol agit aussi sur la transcription de facteurs relatifs au stress cellulaire comme NF-E2.

D'autre part, le TPA induit des cancers cutanés de stade 2 chez les cellules de mammifères. Le stéviol est capable selon Nakamura d'avoir un effet antitumoral sur ces cellules. Il serait capable d'induire l'inhibition du TPA [105]. Yasukawa confirme ces résultats [104].

Mizushina en 2005 montre que l'isostéviol inhibe l'ADN polymérase et l'ADN topoisomérase II humaine. Celles-ci sont des cibles cellulaires pour la pharmacologie cancéreuse ainsi que pour les maladies inflammatoires. L'isostéviol retarde la croissance de 3 différents types de cellules cancéreuses humaines et inhibe l'inflammation induite par le TPA.

A la suite de cela, des études [28] [134] [104] ne montrent aucune preuve que le stéviol et ses métabolites sont cancérogènes. Il n'y a pas de cancérogenèse détectée chez les hamsters après prise orale de stéviol pendant 6 mois et 2 ans chez le rat [53] [54] [126] [142] [143] en suivant des paramètres hématologiques, cliniques et biologiques. Xili conclut alors que si l'on rapporte les doses fixées de l'expérience à la proportion d'édulcorants employés dans l'alimentation quotidienne l'utilisation de stéviol en tant qu'édulcorant ne serait pas dangereuse d'un point de vue cancérologique.

## 2. Mutagène

Beaucoup d'études d'analyses génétiques bactériennes [35] [132] [133] [134] [135] révèlent que le stéviol n'est pas mutagénique.

Pour cela, dans une étude [36], du stéviol à 88,6 % pur a été administré dans l'eau de boisson de rats pendant 45 jours ce qui correspond à 200 mg/kg/jour de stéviol. Ils ont noté une augmentation des effets néfastes sur l'ADN au niveau des cellules nucléaires dans la circulation périphérique après 5 et 6 semaines par rapport aux contrôles. Il n'y a pas eu d'effets sur les cellules sanguines avant ce temps. L'augmentation des dégâts au niveau de l'ADN a été vue au niveau des cellules hépatiques, cérébrales et spléniques vers la fin de l'étude. Il y a eu également des effets néfastes sur l'ADN pour le groupe contrôle dans le même laps de temps. Selon les chercheurs, en prenant en compte les autres données actuellement disponibles et le fait que le produit testé ne prenne pas en compte les critères de la JECFA, le comité a considéré que ces résultats n'apportaient aucune preuve de la

génotoxicité du stéviol. Selon d'autres sources [34] [35], il n'existe pas de mutagénicité dans les systèmes bactériens pour le stéviol.

Cependant, ces aglycones et le stéviol sont mutagènes après l'activation métabolique de la mutation dans l'étude [36] utilisant *Salmonella thyphimurium* TA677 (TM677) seule. Mais il est non mutagène si l'on utilise des souches de *Salmonella thyphimurium* TA100, TA98, TA102 ou TA97 pour plusieurs études [35] [136] [134] [137] [138]. Les trois premières souches servant au test d'Ames. Si le stéviol est activé métaboliquement par du S-9 (Araclor 1254), il va former du 15-oxostéviol qui est le produit mutagénique. Celui-ci est donc responsable de la mutagénicité indirecte du stéviol dans TM677 en induisant une délétion ou une insertion de plus d'une paire de base qu'on ne peut pas trouver dans les autres souches.

Les chercheurs ont utilisé les souches TA98 et TA100 [6] et ont étudié la mutation des souches avec du S-9 également. En ce qui concerne le TA98 pour des concentrations inférieures à 25 mg/ration (entre 1 et 20 mg/ration) le stéviol n'est pas mutagène qu'il soit en présence ou non de S-9 comme on le voit sur la figure 22. Par contre pour des doses plus hautes (50 mg/ration) le stéviol montre une mutagénicité (4 fois le contrôle) sans activation métabolique qui pourrait être due à une impureté alors qu'aux mêmes dosages on trouve une légère augmentation avec l'ajout de S9. Aucune mutation n'est détectée pour la souche TA100.

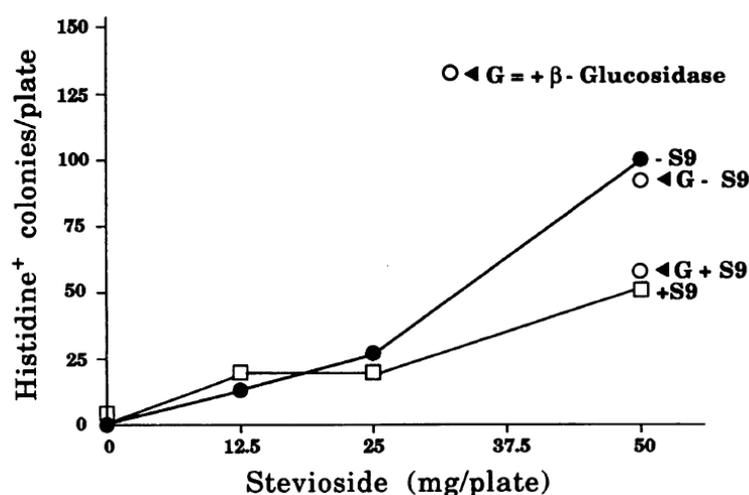


Figure 22 : Réversion de *S.thyphimurium* TA98 par le stéviol [6]

### Aberration chromosomique

Après une incubation de 24 h des échantillons sanguins et l'ajout de concentrations différentes de stéviol (de 1 , 5 et 10 mg/ml) celui-ci ne cause pas d'aberrations des chromosomes en métaphase dans tous les échantillons sanguins testés sur 5 donneurs ( $p < 0,05$ ). Le stéviol à des concentrations de 0,1 et 0,2 mg/ml ne montre aucun changement anormal à part dans un seul échantillon. Le stéviol en présence de S-9 ne provoque aucune altération. Le contrôle avec la mytomycine C cause bien des dégâts chromosomiques remarquables sous les mêmes conditions. Par ailleurs, d'autres études [133] [141] ayant utilisé des cultures lymphocytaires de donneurs humains ne montrent aucune altération chromosomique après exposition au stéviol et au stéviol.

En utilisant des systèmes divers tels que la mutation par réversion, la recombinaison bactérienne, la mutation médiée par un hôte, la mutation liée à *Salmonella*, les aberrations chromosomiques sur les fibroblastes de fœtus humains... tous convergent vers le même résultat : il n'y a présence d'aucune mutagénicité pour le stéviol [139] in vitro avec ou sans S-9.

Ces études sont condensées dans le tableau 13 :

Composé	Souches	Conditions de l'expérience	Résultat	Auteur
<b>Test d'Ames</b>				
<b>Stéviol :</b> Extrait brut 20,4% Produit brut 41,4% Purifié à 93,5%	WP2, TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98	Avec ou sans l'activateur métabolique S-9	Non mutagène	Okumora
Stéviol	<i>Staphylococcus aureus</i>	Résistance à la Terramycine	Non mutagène	Kerr
Stéviol	TM677 de <i>Salmonella typhimurium</i>	Avec et sans S-9	Non mutagène	Pezzuto
Stéviol		Avec S-9 et NADPH Sans S-9 et NADPH	Non mutagène Mutagène	
Stéviol 50 g par boîte de culture	TA98, TA100 de <i>Salmonella typhimurium</i>	Avec ou sans S-9	Non mutagène	Suttajit
Stéviol 50 g par boîte de culture			Non mutagène	
<b>Test de recombinaison de l'ADN bactérien</b>				
<b>Stéviol :</b> Extrait brut 20,4% Produit brut 41,4% Purifié à 93,5%	<i>Bacillus subtilis</i> H17 et M45	Avec ou sans S-9	Non mutagène	Okumora
<b>Test du pouvoir mutagène sur des cellules humaines</b>				
Stéviol 50 g par boîte de culture	Lignées lymphocytaires humaines		Pas de modifications des chromosomes lymphocytaires	Suttajit
Stéviol 50 g par boîte de culture				

Tableau 13 : Résumé des études de mutagénicité [3]

Cependant, Pezzuto a noté une mutagénicité pour l'oxostéviol dans l'une de ses études [35]. Mais cette expérience est contestée par Matsui [56] et Procinska [57].

De plus, des études utilisant *E.coli* [140] et des cellules de mammifères [134] suggèrent que le stéviol est capable de produire des lésions génétiques qui pourraient amener à une formation

de cellules cancéreuses. Cependant, aucun essai mutagénique bactérien, tel que la mutation où le test d'Ames n'a pu démontrer son activité mutagénique.

Le JECFA quant à lui confirme qu'aucune preuve aussi bien in vivo qu'in vitro ne montre d'effet génotoxique. Le stévioloside à des doses de 2,0 g/kg et 2,4 g/kg ne donne pas une augmentation de l'incidence de cancer.

### 3. Etude de la toxicité

Selon l'AFFSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), les experts ont considéré que sur la base de l'évaluation des résultats des dernières études présentées, celles-ci montraient l'absence d'effets indésirables. Il s'agit d'études de toxicité de 13 semaines, de reproduction sur deux générations, d'analyse critique des études de mutagenèse et des études pharmacologiques chez l'Homme et sur la base de calculs d'exposition prédictive. Celles-ci ne montrent aucun risque pour le consommateur [30].

Des évaluations de toxicités aiguës et chroniques après ingestion de stévioloside ont été reportées chez la souris, le rat et le hamster. La prise de stévioloside aussi haute que 15 g/kg ne produit pas de toxicité aiguë selon plusieurs études [29] [130] [131] [33] [53] [51].

#### a. Toxicité aiguë, dose létale DL<sub>50</sub>

L'administration orale de stéviol est létale avec une DL<sub>50</sub> selon Toskulkao [3] de 5 à 20 g/kg. Cette variation étant due à la spécificité de l'espèce, le hamster étant plus susceptible d'avoir une toxicité que le rat et la souris. L'examen histologique des hamsters traités par du stéviol [51] révèle une dégénération des cellules des tubes proximaux ce qui est corrélé avec l'augmentation d'azote uréique sérique et de la créatinine. Ce sont des indicateurs de la détérioration de la fonction rénale. La cause de mortalité possible des hamsters serait l'insuffisance rénale aiguë. De plus, Rochette [52] rapporte plusieurs autres toxicités.

L'ingestion de stévioloside à 750 mg/jour pendant 3 mois par des individus sains ou ceux atteints de diabète de type 2 et d'hypertension ne présentent pas d'effets indésirables ou d'anormalités particulières dans les tests de fonctionnements rénaux et hépatiques [100] ainsi qu'au niveau des électrolytes [85].

Le stéviol et l'isostéviol purifiés ne semblent pas avoir de toxicité aiguë par voie orale, seuls les extraits en ont une ce qui pourrait être dû aux produits d'extraction ou au stéviol lui-même. Ces études sont synthétisées par le tableau 14 :

Composé	Voie d'administration	Animal	DL <sub>50</sub>	Auteur
Stéviol (0,5 mol/L)	Intragastrique	Hamster mâle	5,2 g/kg	Toskulkao
		Hamster femelle	6,1 g/kg	
Souris		>15 g/kg		
Rat		>15 g/kg		
Stévioside (0,1 mol/L)		Hamster	>15 g/kg	
		Souris	>15 g/kg	
		Rat	>15 g/kg	
Stévioside	Orale	Rat	>8,2 g/kg	Mitsuashi
		Souris	>8,2 g/kg	
	Sous-cutanée	Rat	>8,2 g/kg	
		Souris	>8,2 g/kg	
	Intrapéritonéale	Rat	1,6 g/kg	
		Souris	2,5 g/kg	
Stévioside : Extrait brut 20,4% Produit brut 41,4% Purifié à 93,5%	Orale	Souris	17 g/kg	Akashi
			>42 g/kg	
			>15 g/kg	
Isostéviol	Orale	Chien	>500 g/kg	Bazotte
		Rat	>500 mg/kg	
		Souris	>500 mg/kg	
	Intrapéritonéale	Rat	213 mg/kg	
		Souris	230 mg/kg	
	Intraveineuse	Rat	55 mg/kg	
Souris		90 mg/kg		

Tableau 14 : Etude de toxicité chez différents animaux [3]

Une étude faite aux États-Unis [21] démontre la sécurité du rebaudioside A et D en étudiant son métabolisme et sa toxicité. Le rebaudioside A et D ont été administrés chez des rats quotidiennement à des doses de 500, 1 000 et 2 000 mg/kg de corporel pendant 28 jours. Il a été noté une stabilité de ces molécules bien qu'une hydrolyse soit possible par des bactéries entérogènes. Il n'y a également pas de métabolisation par les enzymes hépatiques ce qui est bien en rapport avec les résultats de l'étude [201]. En réponse à ce traitement, les résultats n'ont démontré aucune toxicité sur les organes évalués que ce soit au niveau hématologique, biochimique, urinaire ou sur le comportement des animaux.

Par ailleurs, une toxicité aiguë peut être observée chez les animaux expérimentés [28] quand on utilise des doses fatales en intrapéritonéale ou en intraveineux. Les DL<sub>50</sub> varient de 1 à 34 g/kg de poids corporel.

Un ADI entre 0 et 2 mg/kg pour le stéviol équivaut à un intervalle de 0 à 5 mg/kg de stévioside, comme le suggèrent les experts du comité JECFA. Ils estiment qu'à une concentration de stévioside comprise entre 0,05 et 0,2 mM se retrouvant dans le côlon aucune toxicité intestinale n'est attendue [129]. Selon des études de pharmacocinétique humaine, après ingestion orale d'une dose unique de 4,2 mg de stévioside par kg la concentration maximale moyenne de glucuronide de stéviol plasmatique et de stéviol libre est respectivement de 1,89 µg/ml (3,7 µM) et de 0,19 µg/ml (0,38 µM) [74].

#### b. Toxicité subaiguë

Les chercheurs comme Rochette [52] n'ont pas observé de différences significatives, il n'y a donc pas de toxicité subaiguë par voie orale.

### XIII. Autres études comparatives

Les études traitant de la comparaison d'action entre différents édulcorants intenses peuvent se révéler intéressantes pour démontrer lequel de ces édulcorants serait le mieux adapté en terme d'efficacité et de toxicité minimale. De plus, on pourrait conseiller plus ou moins un édulcorant en fonction de ses propriétés, de l'attente et des besoins des personnes concernés.

#### 1. Diabète

##### a. Etude comparative : Sucralose et Stevia

V. Grotz et al. [8] ont administré pendant trois mois des capsules de sucralose ou de placebo à des doses nettement supérieures aux apports habituels (7,5 mg/kg/jour) chez 128 patients diabétiques de type 2 dans un essai randomisé multicentrique en double aveugle. Aucun effet du sucralose sur l'hémoglobine glyquée ni sur la concentration du C-peptide ni sur le poids n'a été observé [161]. Il en est de même pour les concentrations de glucagon et de triglycérides. Plusieurs études appuient cette idée que ce soit pour l'aspartame ou le sucralose [204] [205] [219].

Certaines études vont même plus loin indiquant que ces édulcorants pourraient être actifs dans le tube digestif en se liant aux récepteurs du goût sucré localisé sur les cellules L entéroendocrines [220] [221]. En effet, ces deux études montrent que si l'on bloque ces récepteurs par du lactisole on observe une diminution de la sécrétion de GLP-1 qui stimule le glucose et une diminution du PYY qui sont produits par les cellules L. In vitro, les édulcorants, eux, augmentent le GLP-1 et le GIP. In vivo, ils augmenteraient l'absorption intestinale de glucose en régulant le GLUT-2 (transporteur du glucose) selon une étude de Mace et al. [222].

La Stevia ayant potentiellement les mêmes effets il serait intéressant de la comparer à l'action du sucralose.

##### b. Incrétines et édulcorants

Contrairement aux glucides, les édulcorants augmentent la sécrétion de GLP-1 [8] (effet dépendant de l'alpha-gustducine) in vitro. Chez l'Homme, les édulcorants n'induisent aucune modification des taux circulants de GLP-1, de PYY ou d'insuline. Une étude en double aveugle montre que l'administration en intragastrique d'édulcorants (autres que la Stévia) n'a pas d'effet de renforcement de la satiété ou d'effet favorable sur la tolérance au glucose ni sur la sécrétion d'incrétines. Ford [205] et d'autres auteurs [204] [210] le montrent avec le sucralose qui n'induit pas non plus de phase d'insulino-sécrétion. C'est une molécule qui ne change pas l'absorption du glucose dans l'intestin et qui n'augmente pas la réponse glycémique ou le niveau des incrétines chez des humains après des apports par infusions. Il ne stimule pas non plus la libération d'insuline et ne ralentit pas la vidange gastrique [210]. En ce qui concerne les autres édulcorants qui sont ajoutés en infusion intragastrique à des adultes ils n'ont aucun effet sur la ghréline, le PYY, le glucose, le GLP-1 ou l'insuline [223]. Dans une autre étude, la saccharine et l'aspartame n'ont aucun effet sur la vidange gastrique (ils ne la diminuent pas) quand ils sont administrés seuls. Mais les solutions caloriques de fructose et de glucose le font [224].

Il faudrait donc comparer à ce niveau le sucralose et la Stévia pour prouver que la Stévia possède cette capacité contrairement au sucralose et aux autres édulcorants.

## 2. Prise de poids

### a. Saccharine et Acésulfame K

Suite à l'utilisation de saccharine chez le rat, Swithers et al. [157] montrent une plus grande consommation de nourriture (augmentation de la prise alimentaire) et une prise de poids significative par rapport au groupe ayant consommé du glucose. On retrouve ces mêmes résultats, c'est-à-dire une prise de poids plus importante comparé à l'ingestion de glucose, chez les rats consommant de l'acésulfame K [157]. Ces paramètres (prise de poids et augmentation de la prise alimentaire) seraient très corrélés à la prise concomitante de caféine.

En effet, une autre étude réalisée par Chou et Bell en 2007 montre que l'ajout de caféine associée à la saccharine permet de diminuer cette prise de poids observée dans le groupe

saccharine seule. La caféine pourrait donc avoir un effet bénéfique, mais pourrait cacher les effets néfastes des édulcorants. En effet, on retrouve aujourd'hui plus de caféine dans les sodas contenant des édulcorants que des sodas normaux. Cependant, les auteurs concluent qu'à la suite d'une alimentation normale, la saccharine provoquerait, avec ou sans caféine, une prise de poids.

Les mêmes auteurs démontrent aussi une accumulation des graisses et une diminution de la compensation calorique [169], en effet les rats ayant consommé de la saccharine anticipent les conséquences caloriques du repas suivant en diminuant leurs apports ce qui amène à un phénomène de compensation de l'organisme.

Comme on l'a vu précédemment la Stévia possède contrairement à tous ces édulcorants une possibilité de gérer plus facilement la prise de poids et la sensation de satiété. Au vu des données à l'heure actuelle, il est intéressant de faire plus d'expériences comparatives entre plusieurs édulcorants et de voir les effets de la Stévia dans ce contexte-là (avec ou sans caféine...).

### 3. Cancérogène et tératogène

Les mécanismes cancérogènes et tératogènes des édulcorants sont souvent différents du fait de leurs structures chimiques différentes, il serait donc difficile de pouvoir faire une étude comparative sur ce point-là.

## Partie D - Point de vue du pharmacien, du patient et mise en pratique : attentes, perspectives d'avenir et critiques

## I. Avantages et inconvénients des édulcorants et de la Stévia en particulier

La réputation des édulcorants de synthèse est souvent mise à mal par des études et des articles scientifiques contradictoires. En effet, ceux-ci traitent à certains moments des dangers des édulcorants, et à d'autres des avantages. Plusieurs idées qui ont déjà été écrites sur ces édulcorants comprennent certaines idées telles que :

- ils stimulent l'appétit et favorisent le grignotage
- ils sont cancérigènes et très dangereux pour la santé
- ils ne font pas grossir et permettent de conserver la saveur sucrée dans les régimes des diabétiques et des obèses

Voici donc un résumé de leurs caractéristiques :

	Avantages	Inconvénients
<b>Edulcorants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aide pour réduire la masse pondérale (obésité, diabète, hypertension artérielle)</li> <li>- Apportent une sensation de goût sucré notamment pour l'athlète tout en n'apportant aucun apport énergétique</li> <li>- Dans le cadre du diabète permet d'éviter « l'interdiction » du goût sucré, révolution du mode de vie et baisse la sensation de privation. Toutefois attention aux sucres-alcools qui peuvent modifier la glycémie.</li> <li>- Les polyols rétablissent le pH de la salive suite à un repas et permettent de neutraliser les bactéries</li> <li>- Amènent peu d'énergie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation du risque (DJA)</li> <li>- Remise en question perpétuelles sur leur toxicité et leurs effets indésirables éventuels (cancers, épilepsie,...)</li> <li>- Attention particulière pour les femmes enceintes, les enfants et les personnes âgées (peu d'études pour cette tranche d'âge) notamment pour la saccharine et le cyclamate</li> <li>- Allergies</li> <li>- Entretien l'addiction pour le sucre + risque de substitution totale du sucre</li> <li>- Polyols : effets ballonnants et laxatif</li> <li>- Arrière-goût désagréable nécessitant de les associer (saccharine-Acésulfame K)</li> <li>- Problème de stabilité notamment à la chaleur (association aspartame-Acésulfame K)</li> </ul>
<b>Stévia (glycosides de stéviol)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alternative naturelle</li> <li>- Sur la glycémie agit à plusieurs niveaux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• DT1 : améliore le nombre de cellules bêta des îlots de Langerhans, augmente l'insulinémie, baisse la glycémie post-prandiale</li> <li>• DT2 : augmente la sensibilité à l'insuline et réduit la sécrétion de glucagon, n'interfère pas sur l'absorption du glucose et améliore la tolérance au glucose</li> </ul> </li> <li>- Provoque une hypotension et une bradycardie (vasodilatation → baisse de la natriurèse et de la diurèse → baisse du volume plasmatique)</li> <li>- Anti-inflammatoire et immuno-modulateur</li> <li>- Anti-oxydant</li> <li>- Protecteur rénal chez l'insuffisant rénal et le diabétique</li> <li>- Hépatoprotecteur</li> <li>- Non tératogène, non mutagène et non cancérigène si DJA respectée</li> <li>- Anti-diarrhéique</li> <li>- Anti-cariogène</li> <li>- Tonique/stimulant</li> <li>- Pas de dégradation des molécules si l'on applique une source de chaleur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Goût de réglisse</li> <li>- Stéviol : Néphrotoxique pour hautes doses ?</li> <li>- Allergie augmentée si allergie connue avec des plantes de la même famille</li> </ul>

Tableau 15 : Récapitulatif des avantages et des inconvénients des édulcorants et de la Stévia

## II. Mise en pratique et moyens mis en œuvre pour évaluer l'action de la Stévia et suivre le mode de consommation

### 1. En pratique

En officine, le pharmacien peut à différents niveaux conseiller la prise d'édulcorants ou informer les patients. Pour cela, celui-ci a à sa disposition les sites internet officiels des instances qui lui permettent de surveiller les rapports de l'EFSA quant à la toxicité des édulcorants et les mises à jour des organismes. Il sera intéressant par exemple de suivre le rapport qui doit être émis en 2020 sur les édulcorants de l'EFSA.

Il doit informer les patients et les rassurer quant aux informations qu'ils reçoivent notamment en ce qui concerne les évaluations et les réévaluations des édulcorants ainsi qu'à la limitation de certains produits. Il doit toujours se référer à des sources fiables au regard des informations que les patients émettent et qui ne sont pas souvent corrélées. Le pharmacien se doit aussi de donner des informations quant aux données émises régulièrement en ligne de l'EFSA qui permet d'avoir accès à une consultation publique, cet organisme européen prônant la transparence et l'ouverture des données.

Notre rôle est aussi de cerner la connaissance réelle des patients vis-à-vis de ces produits. Et notamment de voir l'amélioration de la qualité de vie chez les patients atteints de diabète et de surpoids.

Il serait intéressant de savoir l'évolution que les édulcorants permettent : fournissent-ils vraiment un changement d'alimentation, un changement de vie ?

L'éducation thérapeutique en nutrition pourrait s'avérer alors intéressante de ce point de vue là pour prévenir les pathologies chroniques (diabète, obésité...). Cela permettrait d'avoir un suivi régulier ainsi que d'aider dans la prise en charge des patients au quotidien et d'avoir un retour positif ou négatif sur ces édulcorants.

Par ailleurs, lors de la validation de la prescription le pharmacien se doit de poser les questions essentielles notamment concernant les intolérances alimentaires, le risque possible d'allergies aux édulcorants ou de savoir si le patient est atteint de phénylcétonurie.

De plus, le pharmacien se doit de vérifier la bonne compréhension de l'utilisation des édulcorants. En effet à l'heure actuelle les études sont insuffisantes au niveau des changements métaboliques et des comportements alimentaires que les édulcorants peuvent induire. Ils n'ont donc pas d'intérêt principal dans les régimes et la place qu'ils peuvent avoir ne peut être que complémentaire à un régime nutritionnel encadré et ne doit pas se substituer à une alimentation saine. De plus, les données toxicologiques à l'heure actuelle sont insuffisantes sur le long terme (cf. partie toxicologique) que ce soit pour n'importe quel édulcorant et pour de fortes doses.

L'application pour smartphones et tablettes « Openfoodfacts » dérivée du site du même nom [253] permet de savoir la composition de n'importe quel aliment présent dans un produit industriel. C'est une application dédiée aux édulcorants et autres additifs alimentaires pour pouvoir savoir rapidement à l'aide d'un scannage du code-barres du produit si dans tel ou tel produit les édulcorants sont considérés comme dangereux, potentiellement dangereux ou sans danger (selon les études à l'heure actuelle, composés critiqués...). Cela permet d'aider à l'achat et à la consommation de produits, de faire prendre conscience à la population de ce qu'elle ingère réellement en la faisant participer activement (ce n'est pas parce que le produit est disponible, en libre accès, qu'il est bon pour la santé et qu'on peut l'acheter et le consommer en n'importe quelle quantité) tout en laissant libre choix au consommateur (il prend ou ne prend pas le produit). De plus, cela incite les industriels à proposer des produits plus sains pour les consommateurs.

Une autre approche peut être des livres de conseils appliqués à chaque pathologie, chaque « type » de patient ou encore des fiches types pouvant accompagner les pathologies chroniques induites ou pouvant se compliquer à la suite d'apport de sucre. On peut noter également l'apparition de nombreux livres critiques, mais il faut de nouveau faire attention aux sources émises par ceux-ci. On peut citer par exemple un très bon livre : « additifs alimentaires, le guide indispensable pour ne plus vous empoisonner » [10] de Corinne Gouget (spécialiste ayant plus de 19 ans d'expérience dans le domaine de la toxicité des additifs

alimentaires) référant tous les additifs alimentaires et les classant par danger selon les études récentes émises. Plusieurs sites internet diffusent aussi des avis et classent ces additifs [176]. Les glycosides de stéviol, eux, sont répertoriés comme inoffensifs à ce jour pour notre santé.

La possibilité de créer des cures/stages où l'on réapprend à mieux manger peut être une possibilité et certains d'entre eux existent, mais ceux-ci sont encore destinés à des personnes très spécifiques (adolescents...) ou sont relativement chers et donc peu accessibles à toutes les classes sociales.

## *2. Lutter contre l'obésité : création d'une taxe sucrée ?*

Les édulcorants sont apparus progressivement notamment pour jouer un rôle contre l'obésité [194], mais aujourd'hui ne sont peut-être pas assez suffisamment utilisés à bon escient et l'on manque de données les concernant. Il est possible de penser qu'une augmentation des prix des sodas et des boissons sucrées pourrait réduire leur consommation et ainsi avoir une évolution positive sur le poids et l'apparition de diabète chez les personnes habituées à en prendre quotidiennement. Cependant, même si cette hypothèse semble réelle, aucune preuve n'a encore été apportée. De plus, cette taxation pourrait influencer le consommateur à vouloir se tourner vers la consommation plus importante de produits gras et sucrés, de mauvaise qualité ce qui n'abolirait pas le problème bien au contraire. Cela concernerait plus les personnes de bas statut économique.

Des chercheurs anglais ont voulu modéliser l'impact que cette taxe pourrait avoir en la montant à 20 %. Pour cela, ils ont recensé les données d'achats alimentaires de 5 263 foyers correspondant à 12 196 personnes. En parallèle, ils ont effectué un recensement à l'aide d'un questionnaire sur la consommation de boissons chez 2 126 sujets (National Diet And Nutrition Survey). Par ailleurs, deux autres études sur l'indice de masse corporelle de la population et la prévalence du surpoids et de l'obésité ont été recueillies toujours en Angleterre. Ces études ont montré que cette taxe réduirait le nombre de personnes obèses de 1,3 %, correspondant à une baisse de 0,9 % de personnes en surpoids ou obèses. Cet effet étant plus remarqué chez les principaux consommateurs de produits sucrés : les moins de 30 ans. Cet impact est directement lié à la diminution des achats qui s'abaissent de 15-16 % et est le même quelque

soit le niveau socio-économique de la population étudiée. Les chercheurs estiment que cette taxe a permis une baisse de 16,7 kg/jour/personne (toujours pour des personnes âgées de moins de 30 ans).

Toutefois, cette étude n'est pas extrapolable à la population française et n'a pas encore été démontrée dans la vie pratique. Il est donc nécessaire de continuer à faire des études plus concrètes.

Par ailleurs, il pourrait se produire le même problème qu'avec la flambée des prix des paquets de cigarettes pour les fumeurs : on n'observe qu'une baisse très faible de la consommation, l'addiction étant le problème principal reste bien là. Il faut donc, à mon avis, ne pas chercher à supprimer la substance ou à la taxer par rapport à d'autres denrées même si cette étape peut se révéler complémentaire dans le parcours de l'aide au sevrage tabagique. La personne prend conscience qu'elle perd énormément d'argent et qu'elle pourrait l'utiliser pour autre chose. Il en est de même pour les substances sucrées qui dégradent de nombreuses fonctions de l'organisme, mais il faut avant tout faire comprendre et éduquer la population aux risques réels qu'ils prennent en consommant en excès ce composé qu'est le sucre. Le problème que pose le sucre et son addiction est que ses effets, comme beaucoup de substances nocives, se révèle invisible sur le plan symptomatologique pendant une longue période. Il est donc extrêmement difficile de faire comprendre cela et d'agir sur ces pathologies que ce soit en tant que pharmacien (professionnel de santé) ou pour soi-même. Ce problème concerne toutes les populations, car tout le monde est susceptible de développer une complication due à l'excès de sucre dans notre alimentation bien que des facteurs de risques existent. Il faut donc une prise de conscience globale.

### 3. Recommandations des instances de santé sur la prise alimentaire d'édulcorants

Qu'en pensent les instances de santé ?

Selon le Dietary Reference Intake de l'Institute of Medicine émanant de l'American Dietetic Association [180], la proportion distribuée acceptable de macronutriments (carbohydrates) est estimée de 45 % à 65 % de l'énergie totale de l'organisme. Le Recommended Dietary Allowance concernant les carbohydrates est de 130 g/jour aussi bien pour les adultes que pour les enfants. Ces données se basent sur la quantité de glucose minimum utilisée par le

cerveau. L'institut de médecine recommande que l'apport de sucres ajoutés ne doive pas excéder 25 % de l'énergie pour assurer l'apport adéquat de micronutriments essentiels qui ne sont pas présents dans l'alimentation comprenant de fortes quantités de sucres ajoutés.

D'après une autre source en 2006, l'American Heart Association recommande de minimiser la prise de boissons et d'aliments contenant des sucres ajoutés (édulcorants). Ces recommandations ont été étendues en 2009 pour fixer une limite de prise de ces sucres ajoutés correspondant à la moitié de l'apport énergétique déterminé par le USDA food intake patterns. Cette association rajoute que la population ne se doit pas de manger ou boire plus de 100 calories par jour pour les femmes (soit 25 g/jour) d'édulcorants et 150 calories par jour soit 38 g pour les hommes.

Le WHO (World Health Organization) recommande lors de sa 57<sup>ème</sup> assemblée mondiale de la santé de fixer une limite de prise que ce soit pour les sucres naturels ou les édulcorants. L'instance recommande en effet de prendre moins de 10 % de l'énergie quotidienne en sucres provenant d'édulcorants.

Le DGA (Dietary Guidelines for Americans) en 2010 ainsi que ChooseMyPlate recommande que la prise alimentaire doive parvenir en fin de compte à obtenir une alimentation plus saine. Les lignes directives soutiennent l'idée que le corps métabolise les sucres ajoutés et les sucres naturels trouvés dans les fruits et l'alimentation quotidienne de la même manière, mais que l'alimentation contenant les édulcorants contient une plus grande quantité d'énergie et moins de nutriments et de fibres. Ce comité rajoute qu'il reconnaît que le besoin d'obtenir des nutriments sans une surconsommation d'énergie provenant des édulcorants est une donnée intéressante et permettrait de réduire sur le long terme le risque de développer des pathologies chroniques telles que l'obésité, les maladies cardiovasculaires et certains cancers.

#### 4. Attentes du milieu professionnel et perspectives d'avenir

La population est sans cesse en quête d'un mieux-être et souhaite toujours plus ce qui est encore plus vrai concernant le domaine de la santé. La société aspire à pouvoir mieux vivre, plus longtemps ainsi que dans de meilleures conditions. Il est donc indispensable de bien

gérer l'introduction de nouveaux aliments dans notre consommation alimentaire et d'en assurer la sûreté à tous moments, quitte à le retirer du marché. Le pharmacien d'officine étant en première ligne pour informer les gens des nouvelles du monde médical à la population.

La population est-elle prête à diminuer cette consommation de sucres et de produits sucrés et gras, est-ce réalisable au vu du système de récompense mise en jeu dans cette addiction ?

### III. Point de vue personnel

La Stévia a le profil parfait pour devenir une réelle aide dans la lutte contre l'obésité en raison de son action hypoglycémique et de son goût peu « chimique ». Il ne faut pas oublier néanmoins qu'il s'agit d'un édulcorant et donc d'une substance pouvant avoir un rôle négatif sur la santé notamment pour de fortes doses, mais le problème se révèle le même si l'on en vient au sucre. Elle peut avoir alors un véritable rôle de substitution du sucre. Cependant, il semble que la substitution seule ne soit pas suffisante. Le comportement alimentaire est à revoir que ce soit pour les patients atteints de pathologies telles que le diabète ou l'hypertension artérielle ou dans la population générale en vue d'une action préventive. En effet, une « rééducation » de la vraie place des édulcorants est à faire ainsi que celle du sucre dans la société.

Ceci amènerait à revoir la place des aliments dans notre consommation actuelle ainsi qu'à revoir la vision de la nourriture et d'un repas. Trop de personnes mangent sans savoir exactement ce qu'elles ingurgitent. Pourtant beaucoup de scientifiques et notamment des médecins comme le docteur Jean Seignalet prônent [18] que la nourriture est avant toute chose une médecine, un médicament à part entière qui se suffit la plupart du temps à elle-même. Selon ces experts, « on est ce que l'on mange ». Ceci expliquerait l'apparition récente notamment de maladies gastro-intestinales, auto-immunes et rhumatologiques de natures inconnues suite à la mise en place de l'industrialisation et de la « mal bouffe ». Selon lui, *« L'immense majorité de ces maladies sont en fait xénoimmunes. Elles correspondent à une réponse immunitaire normale, suivie d'une réponse inflammatoire normale, contre des tissus certes initialement sains, mais qui hébergent un hôte indésirable constitué par un peptide antigénique venu de l'environnement. »*

Certaines de leurs études montrent qu'en réponse à l'arrêt du gluten, du lactose et des produits chimiques comme les édulcorants, c'est-à-dire en suivant un régime hypotoxique, on constate des rémissions de maladies à causes non identifiées comme la sclérose en plaque en proportion importantes (98 % de succès !). En tout, l'association a fait réagir favorablement 91 maladies sur 115, les effets se faisant sentir au bout de 3 semaines à 12 mois. On peut également citer un docteur, Jacqueline Lagacé [13], qui après s'être elle-même guérie d'arthrose chronique par ce « régime » l'incite fortement. Cependant, ces études demandent à être plus poussées notamment sur la durée et le nombre de participants, mais ces données donnent un véritable espoir pour ces patients atteints de pathologies chroniques.

Les édulcorants font partie des substances les plus contrôlées et les plus étudiées ce qui donne un côté rassurant, mais qui à la fois pose des problèmes du côté industriel: nous cache-t-on des choses, ou y a-t-il falsification des preuves pour pouvoir continuer de faire du chiffre d'affaires comme on a pu le voir avec des études controversées sur l'aspartame ? On peut bien sûr comparer ces études avec les alicaments qui ne sont pas du tout contrôlés ce qui a un fort impact sur le risque pris pour la santé. En effet, les industriels en profitent et jouent sur les mots avec leur slogan présents sur les emballages, c'est alors au consommateur de ne pas se faire « avoir ». Les études ne sont réalisées que par les industriels dans les 2 cas ce qui pose des problèmes d'éthiques. C'est pour cela que l'on peut se demander pourquoi les industriels n'ont pas commercialisé la Stévia bien avant alors que cette plante est connue depuis des centaines d'années par les Indiens d'Amérique du Sud. Essaieraient-ils de repousser sa commercialisation en vue de ne pas perdre la consommation croissante des produits sucrés ?

Il faudrait à mon sens avoir un comité neutre recensant toutes les études et n'ayant aucun rattachement aux industries, l'économie industrielle me semblant moins importante que la santé de la population. L'EFSA créée en janvier 2002 est donc l'autorité européenne de sécurité des aliments de référence en raison de son ouverture et de sa transparence dans tous ses travaux, mais devrait avoir plus d'actions et de pouvoir sur les industries.

La place des édulcorants dans les médicaments est également un point intéressant à soulever. Ils peuvent présenter dans certaines conditions un réel danger pour le patient, par

exemple, le patient atteint de phénylcétonurie ou celui prenant en grandes quantités des médicaments en contenant. Il y a aussi le cas des enfants ou des personnes âgées où les études se contredisent et où les autorités ne préconisent pas leur utilisation dans cette catégorie de population. Par ailleurs, cette utilisation médicale peut au contraire aider notamment dans la population diabétique pour aider à stabiliser la glycémie ou à gérer le surpoids.

Le même point peut être soulevé concernant le sucre qui peut se révéler néfaste chez un patient diabétique. Il faudra donc un regard attentif de la part du pharmacien par mesure de prévention qui devra penser systématiquement à questionner le patient lors de la délivrance d'un sirop ou d'autres formes galéniques pouvant contenir du sucre. Mais faut-il interroger le patient sur sa pathologie sous-jacente ou sur sa façon de manger ?

Les médicaments homéopathiques, eux, sont à part, leur taux de sucre étant minime il n'y a pas de réel danger. En effet, 1 tube de granules contient 3,4 g de saccharose et une dose 850 mg alors qu'un morceau de sucre apporte à lui seul 5 g de sucre.

On l'a vu auparavant, la Stévia ainsi que les autres édulcorants intenses ont été créés pour parvenir à créer une aide contre le diabète, mais est-ce vraiment réalisable ? Encore une fois, la pratique de ces édulcorants nous le dira.

La place des édulcorants dans les magasins peut être discutée : doit-on privilégier une mise en valeur en les associant à une image positive sur certaines pathologies (diabète, obésité...) au risque que la population surconsomme ces produits ou au contraire adopter une certaine discrétion et n'en parler qu'à certaines catégories de population ? Le pharmacien a donc un rôle essentiel à jouer quant à la transmission des informations.

De plus, l'exposition permanente de la population aux produits industrialisés et aux édulcorants (télé, commerces...), nous a habitués petit à petit à avoir un goût prédéfini des aliments. Dans les pays occidentaux on cherche sans cesse à se renouveler contrairement à d'autres pays qui cherchent en refaisant depuis des centaines d'années le même geste à atteindre la perfection. On peut le voir par exemple lors de la fabrication de sushis, les Européens auront tendances à inventer des produits avec toujours des goûts, des textures, des couleurs différents alors que les Japonais au contraire essaient de parvenir à la perfection en répétant pendant des années les mêmes techniques et procédés. Les édulcorants intenses

ont selon moi leur place, mais doivent être utilisés avec « finesse » et parcimonie et ne doivent pas se substituer à une alimentation saine et équilibrée.

L'industrialisation a aussi fortement dénaturé la plupart des produits naturels au détriment de la santé de la population (ajout de pesticides, de conservateurs, d'édulcorants...). Il est donc essentiel de promouvoir les produits naturels au maximum dès que possible et de faire prendre conscience à la population que la nourriture a un prix. Plus les prix sont bas sur le plan industriel, plus cela montre une baisse importante de la qualité. On peut citer par exemple les œufs de poules élevées en batterie avec de hautes doses d'antibiotiques. Le pharmacien peut également soulever des informations quant aux effets de mode que l'on voit apparaître de temps à autre du point de vue alimentaire, telle l'eau de coco, qui est nutritionnellement équivalente à l'eau minérale, mais qui grâce à son image « exotique » permet d'augmenter les ventes et ainsi sa consommation. Faut-il se laisser (et laisser la population) prendre au jeu ? À mon sens, cela est possible à condition que cela ne touche pas à la santé des populations.

Les édulcorants se doivent de compléter et non de subvenir aux besoins de notre alimentation. Un excès comme le montrent les études peut devenir délétère pour l'organisme, celui-ci n'ayant la capacité d'absorber naturellement que des produits naturels, ce qui promeut l'utilité de la Stévia qui en est un.

## Conclusion

À l'heure actuelle, la Stévia semble être l'édulcorant comportant le plus d'avantage : acalorique, non cariogène, utilisable en cuisson à la différence de l'aspartame, et d'origine naturelle. Malgré ses origines et son utilisation par les Indiens Guarani depuis des millénaires, elle véhicule cette image négative du fait de l'association qu'on peut faire entre édulcorant et chimie.

À l'officine, elle pourrait très bien devenir un produit de conseil très utile. En effet, elle a la capacité d'améliorer le cadre de vie de pathologies chroniques. Par exemple, chez les patients diabétiques, qui parfois sont accablés par la découverte de leur maladie et pensent à tous les aliments sucrés qu'ils ne pourront plus consommer. L'utilisation de la Stévia plutôt que du sucre apparaît alors comme une alternative évidente et simple d'utilisation.

Par ailleurs en cas de surpoids ou d'obésité, lorsque le régime hypocalorique est difficile à suivre ou que les plats manquent de goût, la Stévia permet d'apporter un peu de douceur et des sensations sucrées qui sont agréables et favorise l'observance de tels régimes.

Le diabète de type 2 est habituellement accompagné par de l'hypertension et d'une dyslipidémie. Une intervention pharmacologique idéale aurait pour but de baisser la pression artérielle ainsi que la glycémie et les lipides, ce que le stéviolide possède. Il a donc un fort potentiel pour être utilisé dans le traitement de ces patients en tant qu'accompagnant voir même en les substituant si à l'avenir les études tendent à confirmer ses propriétés.

Les actions propres à la Stévia doivent continuer à être évaluées continuellement sur le long terme. Cela permettra de voir si dans le futur elle possède réellement un potentiel supérieur aux autres édulcorants. De plus, les études comparatives avec les autres édulcorants présents sur le marché doivent être poursuivies pour étudier la portée de cette plante au niveau de ses multiples actions. En effet, elle possède des molécules prometteuses d'un point de vue thérapeutique. Cela permettrait de valider son innocuité ainsi que de trouver, peut-être, d'autres cibles thérapeutiques.

La question de sa mise sur le marché tardive en Europe et de son utilisation sur le continent asiatique notamment au Japon peuvent amener à se poser des questions quand à la position de l'industrie vis-à-vis de cette plante. Les industriels ont-ils peur que cette herbe détrône les molécules chimiques créées tels l'aspartame ou le sucralose ?

D'autre part, il est important de noter qu'il faut restaurer en premier lieu la valeur d'une bonne alimentation saine et variée plutôt que de vouloir supprimer ou substituer le sucre. Les édulcorants sont des produits à utiliser avec parcimonie comme le recommandent les autorités étant donné le peu de recul que l'on possède au niveau de leurs études. Pour une santé optimale, il ne faut utiliser qu'une dose minimale de sucres et d'édulcorants.

Aujourd'hui, la tendance est de manger des aliments frais, locaux et naturels pour maintenir une bonne santé et obtenir une sustentation. Il s'agit d'une alimentation basée sur l'apport de grains entières, de légumes et de fruits avec un apport de graisses faible et de viande maigre en évitant au maximum les plats préparés et les additifs alimentaires. Si ce principe est respecté et suivi, les édulcorants artificiels auront de plus en plus un rôle insignifiant dans notre alimentation et nos vies. Ils tendront alors à disparaître. Dans cet objectif, il est important de comprendre leurs rôles et de leur trouver une juste place en nutrition.

## Bibliographie

- [1] Shivanna N, Naika M, Khanum F, Kaul VK. Antioxydant, antidiabetic and renal protective properties of stevia rebaudiana. *J Diabetes Complications*. 2013;27(2):103-13
- [2] Thomas J, Glade M. Stevia : it's not just about calories. *The Open Obesity Journal*. 2010;2:101-109
- [3] Cario F. Stevia rebaudiana Bert. Bertoni. Rapport de recherche. ENSSIB; 2002
- [4] Hurltel JM pour Phytomania. Stévia. <http://phytomania.com/frame1024.htm> (consulté le 12/11/2013)
- [5] Arora E, Khajuria V, Kumar S, Gillani Z, Sadiq S, Tandon VR. Stevia: a promising herbal sweeteners. *JK science*. 2010;12(4):212-213
- [6] Suttajit M, Vinitketkaumnue U, Meevatee U, Buddhasukh D. Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside a sweetener from stevia rebaudiana bertoni. *Environ Health Perspect*. 1993;101 Suppl 3: 56
- [7] Schlienger JL, Monnier L. L'histoire chaotique des édulcorants : hasards et controverses. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2012;6(6):552
- [8] Amouyal C, Andreelli F. Effets métaboliques des édulcorants. *Réalités en nutrition et diabétologie*. 2012;41:25-28
- [9] Stijn C, De Borggraeve W, Compennolle F, Hung Maib A, M.C. Geunsa J. Diterpene glycosides from stevia phlebophylla a gray. *Carbohydrate Research*. 2013;379:6
- [10] Corinne Gouget. "Danger: additifs alimentaires, le guide indispensable pour ne plus vous empoisonner". 7<sup>ème</sup> édition. Edition chariots d'or ; Edition 2013.
- [11] Haute école de santé Genève. Stévia, une histoire aigre douce. [http://www.heds-ge.ch/diet/encyclopedie/stevia\\_08.pdf](http://www.heds-ge.ch/diet/encyclopedie/stevia_08.pdf) (consulté le 11/11/2014)
- [12] Clémentine Desfemmes. Stévia : conseils de culture, de multiplication... <http://www.gerbeaud.com/jardin/fiches/stevia-cultiver.php> (consulté le 15/10/2013)
- [13] Lagace Jacqueline. Vaincre la douleur par l'alimentation. <http://jacquelinelagace.net/livres/livre/> (consulté le 20/08/2014).
- [14] EUSTAS. Botanique et composés sucrés. [http://www.eustas.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=82&Itemid=83](http://www.eustas.org/index.php?option=com_content&view=article&id=82&Itemid=83) (consulté le 09/10/2013)
- [15] Wagner V. De Stevia rebaudiana à la Stévia: Parcours chaotique de l'«herbe sucrée» parmi les édulcorants. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lorraine ; 2012

- [16] Jardin ! L'encyclopédie. Stévia rebaudiana. [http://nature.jardin.free.fr/1109/stevia\\_rebaudiana.html](http://nature.jardin.free.fr/1109/stevia_rebaudiana.html) (consulté le 08/10/2013)
- [17] The University of British Columbia. Course:FNH200/2012w,Team25Sweeteners. [http://wiki.ubc.ca/Course:FNH200/2012w\\_Team25\\_Sweeteners](http://wiki.ubc.ca/Course:FNH200/2012w_Team25_Sweeteners) (consulté le 24/10/2013)
- [18] Association Jean Seignalet. La méthode Seignalet. <http://www.seignalet.fr/index.php/le-regime-seignalet/comprendre-le-regime/la-methode-seignalet> (consulté le 20/08/2014)
- [19] Brambilla E, Cagetti MG, Ionescu A, Campus G, Lingström P. An in vitro and in vivo comparison of the effect of stevia rebaudiana extract on different caries related variables = a randomized controlled trial pilot study. *Caries Res.* 2014;48(1):19-23
- [20] Gamboa F, Chaves M. Antimicrobial potential of extracts from stevia rebaudiana leaves against bacteria of importance in dental caries. *Acta Odontol Latinoam.* 2012;25(2):171-5.
- [21] Nikiforov AI, Rihner MO, Eapen AK, Thomas JA. Metabolism and toxicity studies supporting the safety of rebaudioside D. *Int J Toxicol.* 2013;32(4):261-73
- [22] Paul S, Sengupta S, Bandyopadhyay TK, Bhattacharyya A. Stevioside induced ROS mediated apoptosis through mitochondrial pathway in human breast cancer cell line MCF7. *Nutr Cancer.* 2012;64(7):1087-94
- [23] Yingkun N, Zhenyu W, Jing L, Xiuyun L, Huimin Y. Stevioside protects LPS-induced acute lung injury in mice *Inflammation.* 2013;36(1):242-50
- [24] Bunprajun T, Yimlamai T, Soodvilai S, Muanprasat C, Chatsudthipong V. Stevioside enhances satellite cell activation by inhibiting of nfkb signaling pathway in regenerating muscle after cardiotoxin-induced injury. *J Agric Food Chem.* 2012;60(11):2844-51
- [25] Planetoscope d'après l'Organisation Mondiale de la Stevia (WSO). Production et ventes mondiales de Stévia. <http://www.planetoscope.com/agriculture-alimentation/1573-production-mondiale-de-stevia.html> (consulté le 26/10/2013)
- [26] De Oliveiraa AJB, Lucimara MC, Cordeirob R, Gonçalvesa AC, Ceolec LF, Ueda-Nakamura T, et al. Structure and antiviral activity of arabinogalactan with (1→6)-β-d-galactan core from *Stevia rebaudiana* leaves. *Carbohydrate Polymers.* 2013. 94 : 184.
- [27] Apisariyakul A, Dhampipit J, Sinchaisri T, Rujanavet C, Chaipompatana S, Kuntamuangli N et al. A pharmacological study of stevioside from stevia. In: Suttajit M, Apisariyakul A, Buddhasukh D, Sukehotiratana M, Chokethaworn N, Monosroi A et al. *Stevia Research, Proceedings from the First Stevia Research Symposium.* Thailand: Chiang Mai 1991. 72-86

- [28] Glinsukon T, Pimbua J, Panichkul T. Stevioside: a natural sweetener from *Stevia rebaudiana* Bertoni: toxicological evaluation. *Thai J. Toxicol.* 1988;4:1-22
- [29] Akashi H, Yokoyama Y. Dried-leaf extracts of stevia, toxicological test. *Shokuhin Kogyo.* 1975;18: 34-43
- [30] Parent-Massin D. Edulcorants intenses : point d'actualité sur leur sécurité d'emploi et les dernières innovations. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 2011;46(1 Suppl 1):HH34
- [31] EFSA. L'EFSA finalise l'évaluation complète des risques associés à l'aspartame et conclut à sa sécurité aux niveaux actuels d'exposition. <http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/131210.htm> (consulté le 20/01/2014)
- [32] Sharma V. *Stevia : prospects as an Emerging Natural Sweetener.* <http://www.stevigran.es/articulos/Veena-Sharma-India-2007.pdf> (consulté le 26/02/2014)
- [33] Panichkul T, Glinsukon T, Buddhasukh D, Cheuychit P, Pimolsri U. The plasma levels of urea nitrogen, creatinine and uric acid and urine volume in rats and hamsters treated with stevioside. *Thai J. Toxicol.* 1988;4:47-52
- [34] Okumura M, Fujita Y, Imamura M, Aikawa K. Safety of stevioside with rec-assay and reversion test. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi.* 1978;19:486-490
- [35] Pezzuto JM, Campadre CM, Swansan SM, Nanayakkara NPD, Kinghorn AD. Metabolically activated steviol, the aglycone of stevioside, is mutagenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1985.82:2478-2482
- [36] Pimbua J, Glinsukon T, Rojanapo W, Buddhasukh D, Cheuychit P. Failure of stevioside to induce mutagenicity in *Salmwnella typhimurium* TA98 and TA100 incubated with liver S9 fractions from various species. *Thai J. Toxicol.* 1988;4:31-38
- [37] Chamnivikaipong J, Samitasiri Y, Sukehotiratana M. Effect of stevioside from stevia on the reproductive system of wistar female rat. In: Suttajit M, Apisariyakul A, Buddhasukh D, Sukehotiratana M, Chokethaworn N, Monosroi A. et al. *Stevia Research, Proceedings from the First Stevia Research Symposium.* Thailand : Chiang Mai ; 1991. 94-100
- [38] Calorie Control Council. *Stévia.* [http://www.prestationsdestevia.fr/pdf/2010\\_Steviabrochure.pdf](http://www.prestationsdestevia.fr/pdf/2010_Steviabrochure.pdf) (consulté le 20/11/2013)
- [39] Misra H, Soni M, Silawat N, Mehta D, Mehta BK, Jain DC. Antidiabetic activity of medium-polar extract from the leaves of *Stevia rebaudiana* Bert. (Bertoni) on alloxan-induced diabetic rats. *J Pharm Bioallied Sci.* 2011;3(2):248
- [40] Von SGA., Varela DCF, Domingos EA. *Stevia Rebaudiana* Bert. avlição do eito hipoglicemiante emcoelhos aloxanidalos. *Cienc. cult.* 1977;29(5):599-601

- [41] Curi R, Alvarez M, Bazotte RB, et al. Effect of Stevia rebaudiana on glucose tolerance in normal adult humans. *Braz. j. med. biol. res.* 1986;19(6):771-774
- [42] Yamamoto NS, Kelmer-Bracht AM, Ishii EL, et al. Effect of steviol and its structural analogues on glucose production and oxygen uptake in rat renal tubules. *Experientia.* 1985;41(1):55-57
- [43] Jeppesen PB, Gregersen S, Poulsen CR, et al. Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: Actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive Ksup +-channel activity. *Metab. clin. exp.* 2000;49(2):208-214
- [44] Haebische EMAB. Pharmacological trial of a concentrated crude extract of Stevia rebaudiana(Bert.) Bertoni in healthyvolunteers. *Arq. biol. tecnol.* 1992;35(2):299-314
- [45] Chan P, Tomlinson B, Chen YJ, et al. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Br. j. clin. pharmacol.* 2000; 50(3):215-220
- [46] Chatsudthipong V, Muanprasat C. Stevioside and related coumpounds: therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacol Ther.* 2009;121(1):41-54
- [47] Ulbricht C, Isaac R, Milkin T, et al. An evidence-based systematic review of Stevia by the natural standard, research collaboration. *Cardiovasc Hematol Agents MedChem.* 2010;8(2):113-27
- [48] Chan P, Xu DY, Liu JC, et al. The effect of stevioside on blood pressure and plasma catecholamines in spontaneously hypertensive rats. *Life sci.* 1998;63(19):1679-1684.
- [49] Lee CN, Wong KL, Liu JC, et al. Inhibitory effect of stevioside on calciumin flux to produce antihypertension. *Planta med.* 2001;67(9):796-799
- [50] Liu JC, Kao PF, Hsieh MH, et al. The antihypertensive effect of stevioside derivative isosteviol in spontaneously hypertensive rats. *Acta cardiol. Sin.* 2001;17(3):133-140
- [51] Toskulkao C, Chaturat L, Temcharoen P, et al. Acute toxicity of stevioside, a natural sweetener, and its metabolite, steviol, in several animal species. *Drug chem. toxicol,* 1997;20(1-2):31-44
- [52] Rochette J.-T. Stevia rebaudiana Bert. (Astéracées): Etude bibliographique et expérimentale des diterpènes glycosylés. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lyon 1 ; 1996
- [53] Xili L, Chengjiany B, Eryi X, et al. Chronic oral toxicity and carcinogenicity study of stevioside in rats. *Food chem. toxicol.* 1992;30(11):957-965

- [54] Toyoda K, Matsui H, Shoda T, et al. Assessment of the carcinogenicity of stevioside in F344 rats. *Food chem. toxicol.* 1997;35(6):597-603
- [55] Toskulkao C, Deechakawan W, Leardkamolkarn V, et al. The low calorie natural sweetener stevioside: nephrotoxicity and its relationship to urinary enzyme excretion in the rat. *PTR, Phytother. res.* 1994;8(5):281-286
- [56] Matsui M, Matsui K, Nohmi T, et al. Mutagenicity of steviol : an analytical approach using the southern slotting system. *Mutat. res.* 1988;203(377):83-87
- [57] Procinska E, Bridges BA, Hanson JR. Interpretation of results with the 8-azaguanine resistance system in *Salmonella typhimurium*: no evidence for direct acting mutagenesis by 15-Oxosteviol, a possible metabolite of steviol. *Mutagenesis.* 1991;6(2):165-167
- [58] Wasuntarawat C, Temcharoen P, Toskulkao C, et al. Developmental toxicity of steviol, a metabolite of stevioside, in the hamster. *Drug chem. toxicol.* 1998;21(2):207-222
- [59] Berry CW, Henry CA. Effect of stevioside on the growth and acid production of *Streptococcus mutans*. *J. dent. res.* 1981;60:430
- [60] Yabu M, Takase M, Toda K, et al. Studies on stevioside, natural sweetener, effect on the growth of some oral microorganisms. *J. Hiroshima Univ. Dent. Soc.* 1977;9:12-17
- [61] Shibata H, Sawa Y, Oka T, Sonoke S, Kim KK, Yoshioka M. Steviol and steviol-glycoside: glucosyltransferase activities in *Stevia rebaudiana* Bertoni - purification and partial characterization. *Arch Biochem Biophys.* 1995;321(2):390-396
- [62] Wood HB Jr, Allerton R, Diehl HW, Fletcher HG Jr. Stevioside: The structure of the glucose moieties. *J Org Chem.* 1955;20:875-883
- [63] Kinghorn AD, Soejarto DD. Current status of stevioside as a sweetening agent for human use. In: Wagner H, Hikino H, Farnsworth N. R. *Economic and medical plant research.* London: Academic Press; 1985. 52
- [64] Pol J, Varadova Ostra E, Karasek P, Roth M, Benesova K, Kotlarikova P, et al. Comparison of two different solvents employed for pressurised fluid extraction of stevioside from *Stevia rebaudiana*: methanol versus water. *Anal Bioanal Chem.* 2007;388(8):1847-1857
- [65] Wingard RE Jr, Brown JP, Enderlin FE, Dale JA, Hale RL, Seitz CT. Intestinal degradation and absorption of the glycosidic sweeteners stevioside and rebaudioside A. *Experientia.* 1980;36(5):519-520
- [66] Koyama E, Kitazawa K, Ohori Y, Izawa O, Kakegawa K, Fujino A, et al. In vitro metabolism of the glycosidic sweeteners, stevia mixture and enzymatically modified stevia in human intestinal microflora. *Food Chem Toxicol.* 2003;41(3):359-374

- [67] Hutapea AM, Toskulkao C, Buddhasukh D, Wilairat P, Glinsukon T. Digestion of stevioside, a natural sweetener, by various digestive enzymes. *J Clin Biochem Nutr.* 1997;23(3):177–186
- [68] Gardana C, Simonetti P, Canzi E, Zanchi R, Pietta P. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* extracts by human microflora. *J Agric Food Chem.* 2003;51(22):6618–6622
- [69] Geuns JMC, Buyse J, Vankeirsbilck A, Temme EHM. Metabolism of stéviósíde by healthy subjects. *Exp Biol Med.* 2007;232(1):164–173
- [70] Geuns JM, Bruggeman V, Buyse JG. Effect of stevioside and steviol on the developing broiler embryos. *J Agric Food Chem.* 2003;51(17):5162–5167
- [71] Nakayama K, Kasahara D, Yamamoto F. Absorption, distribution, metabolism and excretion in rats. *J Food Hyg Soc Jpn.* 1986;27:1–8
- [72] Cardoso VN, Barbosa MF, Muramoto E, Mesquita CH, Almeida MA. Pharmacokinetic studies of <sup>131</sup>I-stevioside and its metabolites. *Nucl Med Biol.* 1996;23(1):97–100
- [73] Roberts A, Renwick AG. Comparative toxicokinetics and metabolism of rebaudioside A, stevioside, and steviol in rats. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(7 Suppl 1):S31–39
- [74] Wheeler A, Boileau AC, Winkle PC, Compton SC, Prakas J, Jiang X, et al. Pharmacokinetics of rebaudioside A and stevioside after single oral doses in healthy men. *Food Chem Toxicol.* 2008;46:S54–S60
- [75] Kinghorn AD, Soejarto DD. Discovery of terpenoid and phenolic sweeteners from plants. *Pure Appl Chem.* 2002;74(7):1169–1179
- [76] Susuki H, Kasai T, Sumihara M. Effects of oral administration of stéviósíde on level of blood glucose and liver glycogen of intact rats. *Nippon Nogeí Kagaku kaishi.* 1977;51:171–173
- [77] Toskulkao C, Sutheerawattananon M, Piyachaturawat P. Inhibitory effect of steviol, a metabolite of stevioside, on glucose absorption in everted hamster intestine in vitro. *Toxicol Lett.* 1995;80(3):153–159
- [78] Chen TH, Chen SC, Chan P, Chu YL, Yang HY, Cheng JT. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. *Planta Med.* 2005;71(2):108–113
- [79] Ferreira EB, DeAssis RochaNeves F, DuarteDa Costa MA, AlvesDo Prado W, DeAraujo Funari Ferri L, Bazotte R.B. Comparative effects of *Stevia rebaudiana* leaves and stevioside on glycaemia and hepatic gluconeogenesis. *Planta Med.* 2006;72(8):691–696

- [80] Jeppesen PB, Gregersen S, Alstrup KK, Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycaemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Phytomedicine*. 2002;9(1):9–14
- [81] Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):911–922
- [82] Lailerd N, Saengsirisuwan V, Sloniger JA, Toskulkao C, Henriksen EJ. Effects of stevioside on glucose transport activity in insulin-sensitive and insulin-resistant rat skeletal muscle. *Metabolism*. 2004;53(1):101-7
- [83] Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*. 2004;53(1):73–76
- [84] Ulbricht C, Isaac R, Milkin T et al. An evidence-based systematic review of stevia by the Natural Standard Research Collaboration. *J. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2010;8:113-127
- [85] Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N, et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;51(1):37–41
- [86] Hong J, Chen L, Jeppesen PB, Nordentoft I, Hermansen K. Stevioside counteracts the  $\alpha$ -cell hypersecretion caused by long-term palmitate exposure. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(3):E416–E422
- [87] Abudula R, Jeppesen PB, Rolfsen SED, Xiao J, Hermansen K. Rebaudioside A potently stimulates insulin secretion from isolated mouse islets: studies on the dose-, glucose-, and calcium-dependency. *Metabolism*. 2004;53(10):1378–1381
- [88] Dyrskog SE, Jeppesen PB, Colombo M, Abudula R, Hermansen K. Preventive effects of a soy-based diet supplemented with stevioside on the development of the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Zucker diabetic fatty rats. *Metabolism*. 2005;54(9):1181–1188
- [89] Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, McKenney JM, Farmer MV, et al. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(7 Suppl 1):S47–53
- [90] Nordentoft I, Jeppesen PB, Hong J, Abudula R, Hermansen K. Isosteviol increases insulin sensitivity and changes gene expression of key insulin regulatory genes and transcription factors in islets of the diabetic KKAY mouse. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(10):939–949

- [91] Clarkson TB. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr.* 2002;132(3):566S–569S
- [92] Melis MS. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* in rats: renal effects. *J Ethnopharmacol.* 1995;47(3):129–134
- [93] Melis MS, Sainati AR. Effect of calcium and verapamil on renal function of rats during treatment with stevioside. *J Ethnopharmacol.* 1991;33(3):257–262
- [94] Melis MS, Sainati AR. Participation of prostaglandins in the effect of stevioside on rat renal function and arterial pressure. *Braz J Med Biol Res.* 1991;24(12):1269–1276
- [95] Melis MS. A crude extract of *Stevia rebaudiana* increases the renal plasma flow of normal and hypertensive rats. *Braz J Med Biol Res.* 1996;29(5):669–675
- [96] Jeppesen PB, Gregersen S, Rolfsen SED, Jepsen M, Colombo M, Agger A, et al. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat. *Metabolism.* 2003;52(3):372–378
- [97] Melis MS. Stevioside effect on renal function of normal and hypertensive rats. *J Ethnopharmacol.* 1992;36(3):213–217
- [98] Humboldt G, Boech EM. Efeito do edulcorante natural (stevioside) e sinte' tico (sacarina) sobre o ritmo cardiaco em ratos. *Arq Bras Cardiol.* 1977;30:257–277
- [99] Boeckh EMA, Humboldt G. Efeitos cardiocirculatorios do extrato aquoso total em individuos normais e do esteviosideo em ratos. *Cienc Cult.* 1981;32:208–210
- [100] Hsieh MH, Chan P, Sue YM, Liu JC, Liang TH, Huang TY, et al. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2003;25(11):2797–2808
- [101] Ferri LAF, Alves-Do-Prado W, Yamada SS, Gazola S, Batista MR, Bazotte, RB. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. *Phytother Res.* 2006;20(9):732–736
- [102] Melis MS, Sainati AR, Maciel RE. Effects of two concentrations of stevioside on renal function and mean arterial pressure in rats. *IRCS Medical Science.* 1986;14(10):973
- [103] Chatsudthipong V, Thongouppakarn P. Effects and mechanism of stéviósíde on rat renal function. *FASEB J.* 1995;9:A917.
- [104] Yasukawa K, Kitanaka S, Seo S. Inhibitory effect of stevioside on tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *Biol Pharm Bull.* 2002;25(11):1488–1490

- [105] Nakamura Y, Sakiyama S, Takenaga K. Suppression of syntheses of high molecular weight nonmuscle tropomyosins in macrophages. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1995;31(4):273–282
- [106] Boonkaewwan C, Toskulkao C, Vongsakul M. Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and its metabolite steviol on THP-1 cells. *J Agric Food Chem*. 2006;54(3):785–789
- [107] Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577–594
- [108] Sehar I, Kaul A, Bani S, Pal HC, Saxena AK. Immune up regulatory response of a non-caloric natural sweetener, stevioside. *Chem Biol Interact*. 2008;173(2):115–121
- [109] Tomita T, Sato N, Arai T, Shiraishi H, Sato M, Takeuchi M, et al. Bactericidal activity of a fermented hot-water extract from *Stevia rebaudiana* Bertoni towards enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and other food-borne pathogenic bacteria. *Microbiol Immunol*. 1997;41(12):1005–1009
- [110] Takahashi K, Matsuda M, Ohashi K, Taniguchi K, Nakagomi O, Abe Y, et al. Analysis of anti-rotavirus activity of extract from *Stevia rebaudiana*. *Antiviral Res*. 2001;49(1):15–24
- [111] Shiozaki K, Fujii A, Nakano T, Yamaguchi T, Sato M. Inhibitory effects of hot water extract of the *Stevia* stem on the contractile response of the smooth muscle of the guinea pig ileum. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2006;70(2):489–494
- [112] Pariwat P, Homvisasevongsa S, Muanprasat C, Chatsudthipong V. A natural plant-derived dihydroisosteviol prevents cholera toxin-induced intestinal fluid secretion. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(2):798–805
- [113] Jutabha P, Toskulkao C, Chatsudthipong V. Effect of stevioside on PAH transport by isolated perfused rabbit renal proximal tubule. *Can J Physiol Pharmacol*. 2000;78(9):737–744
- [114] Chatsudthipong V, Jutabha P. Effect of steviol on para-aminohippurate transport by isolated perfused rabbit renal proximal tubule. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298(3):1120–1127
- [115] Cha SH, Sekine T, Fukushima JI, Kanai Y, Kobayashi Y, Goya T, et al. Identification and characterization of human organic anion transporter 3 expressing predominantly in the kidney. *Mol Pharmacol*. 2001;59(5):1277–1286
- [116] Hosoyamada M, Sekine T, Kanai Y, Endou H. Molecular cloning and functional expression of a multispecific organic anion transporter from human kidney. *Am J Physiol*. 1999;276(1 Pt 2):F122–128

- [117] Motohashi H, Sakurai Y, Saito H, Masuda S, Urakami Y, Goto M, et al. Gene expression levels and immunolocalization of organic ion transporters in the human kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(4):866–874
- [118] Babu E, Takeda M, Narikawa S, Kobayashi Y, Yamamoto T, Cha SH, et al. Human organic anion transporters mediate the transport of tetracycline. *Jpn J Pharmacol.* 2002;88(1):69–76
- [119] Cha SH, Sekine T, Kusuhara H, Yu E, Kim JY, Kim DK, et al. Molecular cloning and characterization of multispecific organic anion transporter 4 expressed in the placenta. *J Biol Chem.* 2000;275(6):4507–4512
- [120] Youngblood GL, Sweet DH. Identification and functional assessment of the novel murine organic anion transporter Oat5 (Slc22a19) expressed in kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287(2):F236–244
- [121] Srimaroeng C, Chatsudthipong V, Aslamkhan AG, Pritchard JB. Transport of the natural sweetener stevioside and its aglycone steviol by human organic anion transporter (hOAT1; SLC22A6) and hOAT3 (SLC22A8). *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313(2):621–628
- [122] Srimaroeng C, Jutabha P, Pritchard JB, Endou H, Chatsudthipong V. Interactions of stevioside and steviol with renal organic anion transporters in S2 cells and mouse renal cortical slices. *Pharm Res.* 2005;22(6):858–866
- [123] Planas GM, Kuc J. Contraceptive properties of *Stevia rebaudiana*. *Science.* 1968;162(3857):1007
- [124] Mori N, Sakanoue M, Takuchi M, Shimpo K, Tanabe T. Effect of stevioside on fertility in rats. *J Food Hyg Soc Jpn.* 1981;22:409–414
- [125] Yodyingyuad V, Bunyawong S. Effect of stevioside on growth and reproduction. *Hum Reprod.* 1991;6(1):158–165
- [126] Yamada A, Ohgaki S, Noda T, Shimizu M. Chronic toxicity of dietary stevia extracts. *J Food Hyg Soc Jpn.* 1985;26:169–183
- [127] Melis MS. Effects of chronic administration of *Stevia rebaudiana* on fertility in rats. *J Ethnopharmacol.* 1999;167:157–161
- [128] Oliveira-Filho RM, Uehara OA, Minett CASA, Valle LBS. Chronic administration of aqueous extracts of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni in rats: endocrine effects. *Gen Pharmac.* 1989;20:187–191
- [129] Boonkaewwan C, Ao M, Toskulkao C, Rao MC. Specific immunomodulatory and secretory activities of stevioside and steviol in intestinal cells. *J Agric Food Chem.* 2008;56(10):3777–3784

- [130] Mitsuhashi H. Safety of stevioside. In : Tama Biochemical Co. Ltd. Report on Safety of Stevia ; 1976. p. 20.
- [131] Medon PJ, Pezzuto JM, Havanec-Brown JM, Nanayakkara NP, Soejarto DD, Kamath SK, et al. Safety assessment of some Stevia rebaudiana sweet principles. Fed Proc. 1982;41:1568–1982
- [132] Pezzuto JM, Nanayakkara NP, Compadre CM, Swanson SM, Kinghorn AD, Guenther TM, et al. Characterization of bacterial mutagenicity mediated by 13-hydroxy-ent-kaurenoic acid (steviol) and several structurally-related derivatives and evaluation of potential to induce glutathione S-transferase in mice. Mutat Res. 1986;169(3):93–103
- [133] Suttajit M, Vinitketkaumnue U, Meevatee U, Buddhasukh D. Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside, a sweetener from Stevia rebaudiana Bertoni. Environ Health Perspect. 1993;101(Suppl 3):53–56
- [134] Matsui M, Matsui K, Kawasaki Y, Oda Y, Noguchi T, Kitagawa Y, et al. Evaluation of the genotoxicity of stevioside and steviol using six in vitro and one in vivo mutagenicity assays. Mutagenesis. 1996;11(6):573–579
- [135] Klongpanichpak S, Temcharoen P, Toskulkao C, Apibal S, Glinsukon T. Lack of mutagenicity of stevioside and steviol in Salmonella typhimurium TA 98 and TA 100. J Med Assoc Thai. 1997;80(Suppl 1):S121–S128
- [136] Matsui M, Matsui K, Nohmi T, Mizusawa H, Ishidate M. Mutagenicity of steviol: an analytical approach using the Southern blotting system. Eisei Shikenjo Hokoku. 1989;107:83–87
- [137] Temcharoen P, Pimbua J, Glinsukon T, Rojanapo W, Apibal S. Mutagenic activity of steviol to Salmonella typhimurium TM677: comparison of the activity of S9 liver fractions from five laboratory animal species. Bull Health Sci & Tech. 1998;1:38–45
- [138] Terai T, Ren H, Mori G, Yamaguchi Y, Hayashi T. Mutagenicity of steviol and its oxidative derivatives in Salmonella typhimurium TM677. Chem Pharm Bull. 2002;50(7):1007–1010
- [139] Matsui M, Sofuni T, Nohmi T. Regionally-targeted mutagenesis by metabolically-activated steviol: DNA sequence analysis of steviol-induced mutants of guanine phosphoribosyltransferase (gpt) gene of Salmonella typhimurium TM677. Mutagenesis. 1996;11(6):565–572
- [140] Nunes AP, De Mattos JC, Ferreira-Machado SC, Nunes RM, Asad NR, Dantas FJ, et al. Biological effects of stevioside on the survival of Escherichia coli strains and plasmid DNA. Mol Cell Biochem. 2006;293(2):187–192

- [141] Temcharoen P, Suwannatrai M, Klongpanichpak S, Apibal S, Glinsukon T, Toskulkao C. Evaluation of the effect of steviol on chromosomal damage using micronucleus test in three laboratory animal species. *J Med Assoc Thai.* 2000;83(Suppl 1):S101–108
- [142] Hagiwara A, Fukushima S, Kitaori M. Effects of the three sweeteners on rats urinary bladder carcinogenesis initiated by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine. *Gann.* 1984;75:763–768
- [143] Sekihashi K, Saitoh H, Sasaki Y. Genotoxicity studies of stevia extract and steviol by the comet assay. *J Toxicol Sci.* 2002;27(Suppl 1):1–8
- [144] Nunes AP, Ferreira-Machado SC, Nunes RM, Dantas FJ, De Mattos JC, Caldeira-de-Araujo A. Analysis of genotoxic potentiality of stevioside by comet assay. *Food Chem Toxicol.* 2007;45(4):662–666
- [145] Sasaki YF, Sekihashi K, Izumlyama F, Nishidate E, Saga A, Ishida K, et al. The comet assay with multiple mouse organs: comparison of comet assay results and carcinogenicity with 208 chemicals selected from carcinogenicity database. *Critical Rev Toxicol.* 2000;45:662–666
- [146] Wells HF, Buzby JC (United States Department of Agriculture). Dietary assessment of major trends in U.S. Food Consumption, 12005. <http://www.libertyparkusafd.org/NatureFirst%20USA/Special%20Reports%5CUSDA%5CDietary%20Assessment%20of%20Major%20Trends%20in%20US%20Food%20Consumption%20-%201970%20-%202005.pdf> (consulté le 15/04/2014)
- [147] Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalua WT, Geiselman P, Williamson DA. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite.* 2010;55(1):37-43
- [148] Levitsky D. Macronutrient intake and the control of body weight. In Coulston A, Rock C, Monsen E. *Nutrition in the prevention and treatment of disease.* San Diego: Academic Press; 2001. p499-516
- [149] Rolls BJ, Hetherington M, Laster LJ. Comparison of the effects of aspartame and sucrose on appetite and food intake. *Appetite.* 1988;11(Suppl. 1):67
- [150] Rolls BJ, Laster LJ, Summerfelt A. Hunger and food intake following consumption of low calorie foods. *Appetite.* 1989;13:127
- [151] Rolls BJ, Kim S, McNelis AL, Fischman MW, Foltin RW, Moran TH. Time course of effects of preloads high in fat or carbohydrate on food intake and hunger ratings in humans. *The American Journal of Physiology.* 1991;260:RR763
- [152] Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners. Different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of

supplementation in overweight subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;76:729

- [153] Kumar H, Kaul K, Bajpai-Gupta S, Kaul VK, Kumar S. A comprehensive analysis of fifteen genes of steviol glycosides biosynthesis pathway in *Stevia rebaudiana* (Bertoni). *Gene*. 2012;492(1):276-84
- [154] Giacaman RA, Campos P, Munoz-Sandoval C, Castro RJ. Cariogenic potential of commercial sweeteners in an experimental biofilm caries model on enamel *Arch Oral Biol*. 2013;58(9):1116-22
- [155] Cho BO, Ryu HW, So Y, Cho JK, Woo HS, Jin CH, et al. Anti-inflammatory effect of austroinulin and 6-O-acetyl-austroinulin from *Stevia rebaudiana* in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages. *Food and Chemical Toxicology*. 2013;62:644
- [156] Sylvetsky A, Kristina I, Rother MD, Brown R. Artificial sweetener use among children: epidemiology, recommendations, metabolic outcomes, and future directions. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(6):11480
- [157] Swithers SE, Martin AA, Clark KM, Laboy AF, Davidson TL. Body Weight Gain in Rats Consuming Sweetened Liquids: Effects of Caffeine and Diet Composition. *Appetite*. 2010;55(3):533
- [158] Carakostas MC, Curry LL, Boileau AC, Brusick DJ. Overview: The history, technical function and safety of rebaudioside A, a naturally occurring steviol glycoside, for use in food and beverages *Food and Chemical Toxicology*. 2008;46:SS10
- [159] Weihrauch MR, Diehl V. Artificial sweeteners, do they bear a carcinogenic risk? *Ann Oncol*. 2004;15:15
- [160] Position of the Academy of Nutrition and Dietetics. Use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112:58
- [161] Grotz LV, Henry RR, McGill JB, Prince MJ, Shamon H, Trout JR, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assn*. 2003;103:112
- [162] Mukherjee M, Sarkar A. Sugar content in artificial sweetener. *Adv Appl Sci Res*. 2011;2:9
- [163] Louis Z.G.. Saccharin deemed "not hazardous" in United States and abroad. *Curr Oncol*. 2010;18:4
- [164] Huvaere K, Vandevijvere S, Hasni M, Vinx C, Van Loco J. Dietary intake of artificial sweeteners by the Belgian population. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2012;29:65

- [165] Tripathi M, Khanna SK, Das M. Usage of saccharin in food products and its intake by the population of Lucknow, India. *Food Addit Contam.* 2006;23:175
- [166] National Cancer Institute. Artificial sweeteners and cancer. [m.cancer.gov/topics/factsheets/artificial-sweeteners](http://m.cancer.gov/topics/factsheets/artificial-sweeteners) (consulté le 12/02/2014)
- [167] Gallus S, Scotti L, Negri E, Talamini R, Franceschi S, Montella M, et al. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of casecontrol studies. *Ann Oncol.* 2007;18:4
- [168] Bosetti C, Gallus S, Talamini R, Montella M, Franceschi S, Negri E, et al. Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:28
- [169] Swithers SE, Martin AA, Davidson TL.(2010) High intensity sweeteners and energy balance. *Physiol Behav.* 2012;100:62
- [170] ARTAC. Classification de l'ARTAC des additifs alimentaires selon leur risque potentiellement ou certainement cancérigène. [http://www.artac.info/fic\\_bdd/pdf\\_fr\\_fichier/Classification\\_des\\_additifs\\_13299194710.pdf](http://www.artac.info/fic_bdd/pdf_fr_fichier/Classification_des_additifs_13299194710.pdf) (consulté le 02/02/2014)
- [171] Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC/OMS). Agents Classés par les Monographies du CIRC, Volumes 109. <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/index.php> (consulté le 17/03/2014)
- [172] Edulcorants.eu. Saccharine. <http://www.edulcorants.eu/fr/edulcorants/saccharine> (consulté le 02/02/2014)
- [173] Edulcorants.eu. Glycosides de stéviol. <http://www.edulcorants.eu/fr/edulcorants/steviolglycoside> (consulté le 02/02/2014)
- [174] FDA. FDA statement on European aspartame study. [www.fda.gov/Food/FoodingredientsPackaging/FoodAdditives/ucm208580](http://www.fda.gov/Food/FoodingredientsPackaging/FoodAdditives/ucm208580) (consulté le 12/03/2014)
- [175] Learn about cancer (American cancer society). Aspartame. <http://www.cancer.org/Cancer/CancerCauses/OtherCarcinogens/AtHome/aspartame> (consulté le 25/03/2014)
- [176] Passeportsanté.net. La liste des édulcorants. [http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/ArticleComplementaire.aspx?doc=edulcorant\\_glossaire\\_do](http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/ArticleComplementaire.aspx?doc=edulcorant_glossaire_do) (consulté le 05/03/2014)
- [177] Calorie Control Council. Sweet facts about acesulfame potassium. [www.acesulfamek.org/faq.html](http://www.acesulfamek.org/faq.html) (consulté le 05/03/2014)

- [178] Calorie Control Council. Acesulfame K. [www.caloriecontrol.org/sweeteners-and-lite/sugar-substitutes/acesulfame-K](http://www.caloriecontrol.org/sweeteners-and-lite/sugar-substitutes/acesulfame-K) (consulté le 05/03/2014)
- [179] Center for Science in the Public Interest. Chemical Cuisine Learn about food additives. <http://www.cspinet.org/reports/chemcuisine.htm> (consulté le 05/03/2014)
- [180] American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Am Diet Assoc.* 2004;104(2):255-75
- [181] International Food Information Council Foundation. Review: Low-Calorie Sweeteners and Health. [http://www.foodinsight.org/Resources/Detail.aspx?topic¼IFIC\\_Review\\_Low\\_Calorie\\_Sweeteners\\_and\\_Health](http://www.foodinsight.org/Resources/Detail.aspx?topic¼IFIC_Review_Low_Calorie_Sweeteners_and_Health) (consulté le 20/11/2013)
- [182] International Food Information Council Foundation. Facts about low-calorie sweeteners. [http://www.foodinsight.org/Content/5438/LCS%20Fact%20Sheet\\_rev%202.pdf](http://www.foodinsight.org/Content/5438/LCS%20Fact%20Sheet_rev%202.pdf) (consulté le 20/11/2013)
- [183] Mukhopadhyay M, Mukherjee A, Chakrabarti J. In vivo cytogenetic studies on blends of aspartame and acesulfame-K. *Food Chem Toxicol.* 2000;38:7
- [184] Kroger M, Meister K, Kava R. Low-calorie sweeteners and other sugar substitutes: A review of the safety issues. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2006;5:47
- [185] Rhandir R, Shetty K. Biotechnology of Nonnutritive Sweetener. In: Shetty K, Paliyath G, Pometto III A, Levin R. *Functional Foods and Biotechnology*. Boca Raton : CRC Press; 2007. p.327-344.
- [186] Ly KA, Milgrom P, Rothen M. Xylitol, Sweeteners, and Dental Caries. *Pediatric dentistry.* 2006;28(2):154-163
- [187] International Food Information Council Foundation. Everything you need to know about sucralose. [http://www.foodinsight.org/Everything\\_You\\_Need\\_to\\_Know\\_About\\_Sucralose](http://www.foodinsight.org/Everything_You_Need_to_Know_About_Sucralose) (consulté le 18/12/2013)
- [188] Calorie Control Council. Sucralose. <http://www.caloriecontrol.org/sweeteners-and-lite/sugar-substitutes/sucralose> (consulté le 20/12/2013)
- [189] Knight I. The development and applications of sucralose, a new high intensity sweetener. *Can J Physiol Pharmacol.* 1994;72:9
- [190] Brusick D, Grotz VL, Slesinski R, Kruger CL, Hayes AW. The absence of genotoxicity of sucralose. *Food Chem Toxicol.* 2010;48:372

- [191] La maison de la nutrition. Les édulcorants. [http://maison-nutrition.fr/attachments/File/manger/divers/les\\_\\_\\_dulcorants.pdf](http://maison-nutrition.fr/attachments/File/manger/divers/les___dulcorants.pdf) (consulté le 22/11/2013)
- [192] Pure Saveurs. La sève de Kitul. [http://www.puresaveurs.com/rubrique/on-en-parle\\_r2/la-seve-de-kitul-un-produit-sucrant-naturel-encore-meconnu\\_a97/1](http://www.puresaveurs.com/rubrique/on-en-parle_r2/la-seve-de-kitul-un-produit-sucrant-naturel-encore-meconnu_a97/1) (consulté le 06/02/2014)
- [193] Stéphane Bastianetto. Caroube. <http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=caroube> (consulté le 02/02/2014)
- [194] Hansel B. Création d'une taxe pour les produits sucrés ?. *Pratiques en nutrition*. 2014;37:5
- [195] Périot A. Les substances édulcorantes et leur réglementation. *Pratiques en nutrition*. 2014; 37:12-17
- [196] EFSA. Additifs alimentaires. <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/additives.htm> (consulté le 14/06/2014)
- [197] Périot A. L'intérêt et les différentes modalités d'utilisation des édulcorants. *Pratiques en nutrition*. 2014 ;37:18-24
- [198] Bellisle F. Addiction au goût sucré : vrai ou faux débat ? *Cahier de nutrition et diététique*. 2008;48:52-4
- [199] EUFIC. Le rôle des édulcorants hypocaloriques dans la gestion du poids. <http://www.eufic.org/article/fr/artid/Le-role-des-edulcorants-hypocaloriques-dans-la-gestion-du-poids/> (consulté le 15/05/2014)
- [200] AFFSA. Glucides et santé : état des lieux, évaluation et recommandations. <http://www.anses.fr/Documents/NUT-Ra-Glucides.pdf> (consulté le 15/05/2014)
- [201] Fowler S, Williams K, Resendez R, et al. Fueling the obesity epidemic ? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity*. 2008;16:1894-1900
- [202] Rolls J. Effects of intense sweeteners on hunger, food intake, and body weight : a review. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:872-8
- [203] De la Hunty A, Gibson S, Ashwell M. A review of the effectiveness of aspartame in helping with weight control. *Br Nutr Found Nutr Bull*. 2006;31:115-28
- [204] Ma J, Chang J, Checklin H, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects. *Br J Nutr*. 2010;104:803-6

- [205] Ford H, Peters V, Martin N et al. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:508-13
- [206] Chang JC, Wu MC, Liu IM, Cheng JT. Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. *Horm Metab Res.* 2005;10:610-6
- [207] Fantino M. Effets nutritionnels et métaboliques des édulcorants intenses. *Cah Nutr Diét.* 2011;46:S35-S39
- [208] Yang Q. Gain weight by « going diet ? » artificial sweeteners and the neurobiology of sugar craving. *Yale J Biol Med.* 2010;83:101-8
- [209] Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal P-glycoprotein and cytochrome P-450 in male rats. *J Toxicol Environ Health.* 2008;71:1415-29
- [210] Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296:G735-9
- [211] Killie JW, Tesh JM, McAnulty PA, Ross FW, Willoughby CR, Bailey GP, et al. Sucralose : Assessment of teratogenic potential in the rat and the rabbit. *Food Chem Toxicol.* 2000;38:S43-52
- [212] International Food Information Council Foundation. Everything you need to know about sucralose. [http://www.foodinsight.org/Reosurces/Detail.aspx?topic=everything\\_you\\_need\\_to\\_know\\_about\\_sucralose](http://www.foodinsight.org/Reosurces/Detail.aspx?topic=everything_you_need_to_know_about_sucralose). (Consulté 22/06/2014)
- [213] Qin X. What made Canada become a country with the highest incidence of inflammatory bowel disease : Could sucralose be the culprit ? *Can J Gastroenterol.* 2011;25:511
- [214] Bigal ME, Krymchantowski AV. Migraine triggered by sucralose : A case report. *Headache.* 2006;46:515-7
- [215] Patel RM, Sarma R, Grimsley E. Popular sweetener sucralose as a migraine trigger. *Headache.* 2006;46:1303-8
- [216] Sclafani A, Bahrani M, Zuckerman S, Achroff K. Stevia and saccharin preferences in rats and mice. *Chem Senses.* 2010;35:433-43
- [217] CFSAN/Office of Food Additive Safety. FDA statement on European aspartame study. [www.fda.gov/Food/FoodingredientsPackaging/FoodAdditives/ucm208580](http://www.fda.gov/Food/FoodingredientsPackaging/FoodAdditives/ucm208580). (Consulté le 19/02/2013)

- [218] Smeets PAM, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJP, van der Grond J. Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories 1'2'3. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1011-6
- [219] Shigeta H, Yoshida T, Nakai M, et al. Effects of aspartame on diabetic rats and diabetic patients. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1985; 31(5):533-540
- [220] Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na<sup>+</sup>glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(38):15075-15080
- [221] Jang HJ, Kokrashvili Z; Theodorakis MJ, et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(38):15069-15074
- [222] Mace OJ, Affleck J, Patel N, et al. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *J Physiol.* 2007;582(Pt 1):379-392
- [223] Steinert RE, Frey F, Topfer A, et al. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *B J Nutr.* 2011;105(9):1320-1328
- [224] Little TJ, Gupta N, Case RM, et al. Sweetness and bitterness taste of meals per se does not mediate gastric emptying in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297(3):R632-R639
- [225] Brown RJ, Walter M, Rother KI. Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagonlike peptide-1 secretion. *Diabetes Care.* 2009;32(12):2184-2186
- [226] Mennella JA, Pepino MY, Lehmann-Castor SM, et al. Sweet preferences and analgesia during childhood: effects of family history of alcoholism and depression. *Addiction.* 2010;105(4):666-675
- [227] Rada P, Avena NM, Hoebel BG. Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience.* 2005;134(3):737-744
- [228] Bucher HU, Baumgartner R, Bucher N, et al. Artificial sweetener reduces nociceptive reaction in term newborn infants. *Early Hum Dev.* 2000;59(1):51-60
- [229] Franck G.K. et al. Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener. *Neuroimage.* 2008;39 :1559-1569
- [230] Green E, Murphy C. Altered processing of sweet taste in the brain of diet soda drinkers. *Physiol. Behav.* 2012;107:560-567

- [231] Rudenga KJ, Small DM. Amygdala response to sucrose consumption is inversely related to artificial sweetener use. *Appetite*. 2012;58 :504-507
- [232] Colette C, Monnier L. Les édulcorants: effets métaboliques et sur la santé. *Médecines des maladies métaboliques*. 2010;5:537-42
- [233] Eufic. Sucres et alimentation. <http://www.eufic.org/article/fr/Maladiesregime-alimentaire/hygiene-dentaire/artid/sugars-diet/> (consulté le 27/06/2014)
- [234] Halldorson TI, Strom M, Petersen SB et al. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery : a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;92:626-33
- [235] ANSES. Note d'étape de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à l'évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses chez la femme enceinte. <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/NUT2011sa0161.pdf> (consulté le 28/06/2014)
- [236] ANSES. Edulcorants intenses chez la femme enceinte : l'ANSES identifie une nouvelle étude. <http://www.anses.fr/fr/content/edulcorants-intenses-chez-la-femme-enceinte-lanses-identifie-une-nouvelle-%C3%A9tude> (consulté le 02/07/2014)
- [237] Bilhaut D. Le quotidien du pharmacien. Aspartame : pas de risques ni de bénéfices avérés durant la grossesse. <http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualite/sante-publique/aspartame-pas-de-risques-ni-de-benefices-averes-durant-la-grossesse> (consulté le 02/07/2014)
- [238] Schiffman S. Rationale for Further Medical and Health Research on High-Potency Sweeteners. *Chem Senses*. 2012;37:671-9
- [239] Santé Canada. Document d'information sur la proposition de réinscription de la saccharine à titre d'additif alimentaire au Canada. [http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/addit/sweeten-edulcor/saccharin\\_prop-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/securit/addit/sweeten-edulcor/saccharin_prop-fra.php) (consulté le 05/07/2014)
- [240] EFSA. Aspartame. <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/aspartame.htm> (consulté le 09/07/2014)
- [241] EFSA. La réévaluation de l'aspartame prolongée jusqu'en mai 2013. <http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/120807a.htm> (consulté le 09/07/2014)
- [242] EFSA. Avis scientifique. <http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/131210.htm> (consulté le 09/07/2014)
- [243] Bray AG. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(4):537-543

- [244] Dennison B. Excess Fruit Juice Consumption by Preschool-aged Children Is Associated With Short Stature and Obesity. *Pediatrics*. 1997;99(1):15-22
- [245] Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336:309-312
- [246] Yamamoto N. S., Kelmer Bracht A. M., Ishii E. L., Kimmelmeier F. S., Alvarez M., Bracht A. Effect of steviol and its structural analogues on glucose production and oxygen uptake in rat renal tubules. *Experientia*. 1985;41(1):55-57
- [247] Usami M.; Seino Y.; Takai J.; Nakahara H.; Seino S.; Ikeda M. Effect of cyclamate sodium, saccharin sodium and stevioside on arginine-induced insulin and glucagon secretion in the isolated perfused rat pancreas. *JournalHormone and Metabolic Research*. 1980;12(12):705-706
- [248] Ishii EL, Bracht A. Stevioside, the sweet glycoside of *Stevia rebaudiana*, inhibits the action of atractyloside in the isolated perfused rat liver. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*. 1986;53(1):79-91
- [249] Mohd-Radzman NH, Ismail WI, Jaapar SS, Adam Z, Adam A. Stevioside from *Stevia rebaudiana* Bertoni Increases Insulin Sensitivity in 3T3-L1 Adipocytes. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:938081
- [250] Rizzo B, Zambonin L, Angeloni C, Leoncini E, Dalla Sega FV, Prata C, et al. Steviol glycosides modulate glucose transport in different cell types. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:348169.
- [251] Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:15075-15080
- [252] Boonkaewwan C, Burodom A. Anti-inflammatory and immunomodulatory activities of stevioside and steviol on colonic epithelial cells. *J Sci Food Agric*. 2013;93(15):3820-5.
- [253] Open Food Facts. Open Food Facts France. <http://fr.openfoodfacts.org/> (consulté le 05/07/2014)
- [254] Meguro T, Kashiwagi T, Satow Y. Crystal structure of the low-humidity form of aspartame sweetener. *J Pept Res*. 2000;56(2):97-104.

**L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.**

**LEVERRIER Zoé**

## **La Stévia : Une plante révolutionnaire dans le paysage des édulcorants actuels ?**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 156 p

### **RESUME**

Actuellement, à la suite d'une remise en question de l'industrie agro-alimentaire et notamment de tous les colorants, conservateurs et pesticides que celle-ci peut utiliser, la Stévia, plante récemment mise sur le marché, possède des propriétés intéressantes en particulier des propriétés édulcorantes, tout en apportant une image « bio ».

Le but de cette thèse fut de vérifier les propriétés des molécules actives de cette plante et de les confronter à d'autres édulcorants afin de pouvoir déterminer si ces propriétés sont plus intéressantes. Molécules possédant une activité sucrante 200 à 300 fois supérieure au sucre et n'apportant pas de calorie, elles peuvent, entre autres, avoir une aide certaine dans le traitement des patients diabétiques et en surpoids.

Cette plante a également des propriétés anti-hypertensives, acariogènes, antioxydantes et anti-inflammatoires qui dans un futur proche pourraient amener à développer de nouvelles cibles thérapeutiques ainsi que de nouveaux médicaments. Par ailleurs, elle ne semble pas, d'après les études, présenter à ce jour de risque sur la reproduction ou sur le développement cancéreux. Cette plante semble donc promise à un bel avenir sur le marché des édulcorants, les études se devant d'être approfondies sur le long terme pour permettre une vision plus globale quant aux risques et aux bénéfices que celle-ci peut apporter.

### **MOTS CLES**

1 - *Stevia rebaudiana*

5 - Sucre

2 - Glycosides de stéviol

6 - Diabète

3 - Édulcorants

7 - Obésité

4 - Etudes épidémiologiques

### **JURY**

Mme GOUDABLE Joëlle, Professeur des universités et praticien hospitalier

Mr MICHALET Serge, Maître de conférences

Mme RUAULT Cécile, Docteur en Pharmacie

### **DATE DE SOUTENANCE**

27 novembre 2014

### **ADRESSE DE L'AUTEUR**

54, rue du Dauphiné 69003 LYON