

Effets métaboliques des édulcorants

RÉSUMÉ : Les édulcorants sont couramment utilisés par l'industrie agro-alimentaire. Au-delà des polémiques sur leur nocivité, les édulcorants intenses ou les polyols ne sont pas si neutres que cela sur le plan métabolique. Les polyols sont caloriques et leur emploi doit être raisonné dans la population obèse et diabétique de type 2. Les édulcorants intenses augmentent l'absorption intestinale du glucose, peuvent stimuler la phase céphalique de la sécrétion d'insuline et sont reconnus différemment des glucides par le cerveau. Ils n'ont aucun effet délétère ni bénéfique sur l'équilibre glycémique et leur emploi n'est pas recommandé dans la population diabétique (en particulier type 2) dont les principales mesures de prise en charge restent l'activité physique et le contrôle des apports en matières grasses.



→ **C. AMOUYAL, F. ANDREELLI**
Service de Diabétologie,
CHU Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Les édulcorants sont des composés qui confèrent un goût sucré après liaison avec des récepteurs de la muqueuse linguale. Il existe différentes catégories d'édulcorants. Les plus connus sont les édulcorants intenses qui ont un pouvoir sucrant très supérieur à celui du saccharose (environ de 30 à 500 fois plus si le saccharose est pris comme référence et a un pouvoir sucrant de 1). Font partie de cette catégorie: la saccharine, les cyclamates, l'aspartame, le sucralose et le rebaudioside (ou Stevia). Les édulcorants nutritifs ont un pouvoir sucrant limité par rapport à celui du saccharose (1,5 fois). Parmi ceux-ci, on peut citer les plus connus des polyols: le sorbitol, le xylitol, le mannitol. Les édulcorants font partie de notre quotidien tant leur emploi s'est généralisé dans l'industrie agro-alimentaire.

Ces produits défrayent la chronique car on les accuse souvent de favoriser l'obésité, le diabète de type 2 ou d'être cancérigènes. Les controverses perdurent en particulier avec l'aspartame, mis en cause récemment dans plusieurs publications à la fois sur le risque cancérigène chez l'animal [1], le risque de favoriser la prématurité [2] ou la promotion du surpoids [3]. Au-delà de ces

questionnements qui ne seront pas abordés dans cet article, on peut se demander si l'emploi des édulcorants (nous ne parlerons que de certains d'entre eux) est sans risque sur le plan métabolique.

Classification des édulcorants

1. Les édulcorants intenses

L'aspartame, découvert en 1961, est probablement l'édulcorant intense le plus connu du grand public. Il est constitué d'un acide aspartique lié à de la phénylalanine (il s'agit donc d'un dipeptide). Du fait de la présence de phénylalanine, l'emploi de l'aspartame est déconseillé en cas de phénylcétonurie. La dose journalière admissible (DJA) est limitée à 40 mg/kg/jour. L'aspartame, largement employé par l'industrie agro-alimentaire dans toute une gamme de produits *light*, supporte mal la cuisson et perd alors son pouvoir sucrant. Le sucralose est un dérivé synthétique du saccharose au pouvoir sucrant très élevé (500), actuellement moins utilisé dans l'industrie. Le sucralose est en revanche fréquemment employé en recherche clinique humaine. La Stevia est le nouvel édulcorant intense qui a le vent en

REVUES GÉNÉRALES

poupe. Il s'agit d'un édulcorant naturel extrait d'une plante d'Amérique du Sud, la *Stevia rebaudiana*. Sa DJA est de 4 mg/kg/jour. Faiblement absorbé, son métabolisme hépatique et son élimination urinaire ne donnent pas naissance à des composés caloriques.

2. Les édulcorants nutritifs

Le sorbitol, le xylitol et le mannitol sont produits par hydrogénation des glucides. Très employés par l'industrie agro-alimentaire, certains polyols ont une chaleur de dissolution négative produisant une sensation de froid recherchée pour certaines applications (par exemple, en confiserie). Le pouvoir sucrant des polyols est proche de celui du saccharose. Entrant dans la fabrication de produits *light* (ou sans sucre), les polyols sont moins absorbés que le saccharose mais leur métabolisme conduit à du glucose. Les polyols sont donc caloriques (2,4 kcal/g) et font modestement augmenter la glycémie, deux inconvénients pour le patient diabétique et obèse! Le xylitol est en outre un précurseur métabolique de l'acide oxalique et son emploi doit donc être évité en cas d'antécédents de lithiase oxalique.

Edulcorants et absorption des glucides

Les industriels mettent en avant la faible absorption digestive de la plupart des édulcorants (par rapport aux glucides alimentaires) comme un avantage métabolique expliquant en partie leur innocuité sur la glycémie, l'insulinosécrétion et le poids. C'est oublier que, même si l'on ingère des édulcorants, nos repas contiennent encore des glucides. Les premiers interfèrent-ils avec l'absorption digestive des seconds? O.J. Mace *et al.* montrent que c'est effectivement le cas [4]. Ils rappellent que les glucides alimentaires et les édulcorants sont détectés à la fois au niveau lingual mais également au niveau digestif par les mêmes récepteurs

spécialisés comportant les sous-unités T1R, puis les médiateurs intracellulaires comme l' α -gustducine. L'activation de cette voie conduit à l'augmentation du calcium intracellulaire et à des effets cellulaires comme l'absorption du glucose. En effet, les auteurs montrent que les édulcorants augmentent l'expression du transporteur GLUT-2 sur la bordure en brosse des entérocytes, ce qui facilite l'absorption du glucose présent dans la lumière digestive.

Il est montré également que l'absorption digestive des glucides varie selon le type d'édulcorant employé selon la gamme suivante: l'effet du sucralose est supérieur à celui de l'acésulfame de potassium dont l'effet est proche de celui de la saccharine. Ces édulcorants intenses, pourtant neutres sur le plan métabolique s'ils sont étudiés isolément, sont donc nutritionnellement actifs par leur effet sur l'absorption des glucides alimentaires. Ces données ont été confirmées dans une autre étude publiée par R.F. Margolske *et al.*, où il est montré que les édulcorants augmentent l'expression à la bordure en brosse d'un autre transporteur de monosaccharides, SGLT-1, ce qui augmente l'absorption digestive des glucides présents dans la lumière intestinale. Cet effet est inhibé chez les souris dépourvues du récepteur T1R ou de l' α -gustducine, suggérant que les édulcorants agissent bien par des voies impliquées dans la détection des glucides et non par des effets non spécifiques [5].

Edulcorants et incrétines.

Nous savons que les glucides sont des substrats qui stimulent la sécrétion intestinale des incrétines et en particulier du GLP-1, par les cellules L. In vitro, les édulcorants (comme le sucralose) augmentent également la sécrétion de GLP-1 et cet effet est également dépendant de l' α -gustducine [6]. Néanmoins, cet effet n'est pas retrouvé chez le sujet sain, chez lequel la consommation de

sucralose n'induit aucune modification des taux circulants de GLP-1, de PYY ou d'insuline [7]. Cela a été confirmé dans une étude récente en double aveugle également effectuée chez des sujets sains, chez lesquels les édulcorants étaient administrés par voie intragastrique [8]. Dans ces deux études, il n'y avait aucun effet de renforcement de la satiété par les édulcorants étudiés. Enfin, chez le rat Zucker, le gavage par sucralose ou par Stevia n'avait aucun effet sur la sécrétion d'incrétines ni d'effet favorable sur la tolérance au glucose [9].

Edulcorants et phase céphalique de la sécrétion d'insuline

Un autre aspect intéressant est celui de l'étude de la phase céphalique de la sécrétion d'insuline. Celle-ci correspond à la stimulation de l'insulinosécrétion avant toute absorption digestive des nutriments, par exemple lors de l'olfaction des aliments. Cette phase est dépendante du nerf vague. T. Just *et al.* ont souhaité savoir si les édulcorants pouvaient provoquer cette phase comme le font les glucides [10].

Pour cela, il a été demandé à des sujets sains de goûter (sans avaler) une petite quantité de différents liquides contenant du sucre de table, de la saccharine, de l'acide acétique, du sel, de l'eau distillée, du glutamate ou de la quinine. Chaque épreuve était réalisée un jour différent et l'ordre pour goûter ces substances était déterminé par tirage au sort. A chaque épreuve, la glycémie et l'insulinémie étaient mesurées 3 minutes avant, puis 3, 5, 7 et 10 minutes après avoir goûté la substance.

Les auteurs montrent que seuls le sucre de table et la saccharine ont provoqué une sécrétion d'insuline, ce qui indique que la phase céphalique de la sécrétion d'insuline est bien déterminée par le goût sucré et non par le devenir métabolique de la substance testée. Cela

révèle encore une fois que les effets in vivo des édulcorants sont moins anodins que ce qui est suggéré par leur structure chimique ou leur devenir métabolique.

Edulcorants chez les diabétiques

Les polyols, de par leur teneur en calories et leur transformation en glucose dans l'organisme, doivent être utilisés avec précaution chez le patient diabétique et obèse. Les patients ne doivent donc pas être rassurés par les mentions "sans sucre" de certains aliments. Les édulcorants intenses ne posent pas ce type de problèmes.

V. Grotz *et al.* ont administré pendant 3 mois, chez 128 patients diabétiques de type 2, des capsules de sucralose ou de placebo, dans un essai multicentrique, randomisé en double aveugle [11]. Le sucralose était administré à la posologie de 7,5 mg/kg/jour, dose très supérieure aux apports habituels dans la population. Il n'y a eu aucun effet du sucralose sur l'HbA1c, ni sur la concentration de C-peptide ni sur le poids.

Dans une autre étude, 62 sujets diabétiques de type 1 ou de type 2 ont été randomisés afin de recevoir un placebo ou 1,7 g par jour d'aspartame sous forme de gélules. Après 18 semaines, il n'était constaté aucun effet de l'aspartame sur la glycémie à jeun, la glycémie 2 heures après charge ou l'HbA1c [12].

Enfin, S. Gregersen *et al.* ont étudié l'administration d'un placebo ou de 1 g de Stevia dans un repas sur les excursions glycémiques et la sécrétion d'insuline chez 12 patients diabétiques de type 2. Les auteurs montrent un effet modeste de réduction de l'excursion glycémique par la Stevia, sans effet significatif sur la sécrétion d'insuline et avec une tendance à la réduction de la sécrétion de GLP-1 et de GIP par cet édulcorant [13].

Ces trois études représentatives d'une littérature abondante sur ce sujet montrent que les édulcorants intenses n'ont pas d'effets délétères sur les paramètres glycémiques des patients diabétiques de type 1 ou 2. Mais cela ne veut pas dire qu'ils aient des effets bénéfiques puisqu'aucune amélioration de l'équilibre glycémique n'a été constatée lors de leur emploi. D'ailleurs, une méta-analyse récente concernant les effets de la Stevia chez l'Homme, basée sur 10 bases de données différentes, l'analyse de 20 journaux additionnels non indexés, conclut à l'absence de résultat significatif qui justifierait le choix de la Stevia dans la population diabétique [14].

Effets centraux des édulcorants

Le cerveau, et plus particulièrement l'hypothalamus, est un organe essentiel d'intégration des signaux périphériques et de réponse métabolique. On sait que le glucose administré est détecté par des neurones spécialisés hypothalamiques, et que par des relais variés et complexes, cette détection va s'accompagner de modifications de la balance sympathique/parasympathique, qui elle-même participe à la régulation de la sécrétion d'insuline, de la production hépatique de glucose et de l'utilisation du glucose par les tissus périphériques [15]. Cette régulation neurologique du métabolisme est essentielle pour le maintien de l'homéostasie.

En utilisant la technologie de l'IRM fonctionnelle, P.A. Smeets *et al.* ont étudié la manière dont l'aspartame modifiait l'activité de l'hypothalamus chez des sujets sains en comparaison à l'ingestion de glucose, d'eau ou de maltodextrine (un sucre sans saveur) [16]. Chaque sujet était son propre témoin pour ces différentes épreuves. Les auteurs montrent que seuls les sucres métabolisables et provoquant une hausse de la glycémie (glucose

et maltodextrine) provoquaient une modification de l'activité hypothalamique. L'administration de l'aspartame n'avait aucun effet sur l'hypothalamus, suggérant que pour les noyaux hypothalamiques "la saveur sucrée ne suffit pas" et que leur stimulation n'est induite que par des glucides métaboliquement actifs. Ces résultats ne sont pas contradictoires avec ceux concernant la stimulation de la phase précoce de la sécrétion d'insuline par la saccharine, car les méthodologies étaient différentes et les voies explorées également.

Les effets centraux généraux des édulcorants ont également été étudiés grâce à l'imagerie fonctionnelle cérébrale. G. Franck *et al.* ont administré du sucre ou du sucralose à tour de rôle à des sujets sains, de manière aléatoire, et en quantité calibrée pour que le pouvoir sucrant des deux substances soit comparable [17]. Les auteurs montrent que le plaisir de la saveur sucrée est dépendant de l'activation de l'insula gauche à la fois pour le sucre et le sucralose. En revanche, le sucre induit une plus forte activation de la partie antérieure de l'insula, du striatum et des aires dopaminergiques que le sucralose, témoignant d'une analyse différentielle de ces deux substances à saveur sucrée identique.

Conclusion

Globalement, si l'on excepte les questions de toxicité potentielle, les édulcorants sont moins neutres sur le plan métabolique que leur structure ne le laisserait prévoir. En effet, les polyols sont une source de calories et de glucose et il ne faut pas se laisser abuser par les mentions "sans sucre". Les édulcorants intenses sont capables d'augmenter l'absorption digestive du glucose en augmentant l'expression de SGLT-1 et GLUT-2. De ce point de vue, les édulcorants ne sont pas neutres sur le plan métabolique. Les édulcorants intenses n'ont ni effet délétère ni effet bénéfique sur l'équilibre glycémique, l'HbA1c et le poids des

REVUES GÉNÉRALES

POINTS FORTS

- ➔ Les édulcorants sont classés en deux familles : les édulcorants intenses et les édulcorants nutritifs.
- ➔ Les polyols sont caloriques et se transforment pour partie en glucose dans l'organisme.
- ➔ Les édulcorants intenses ne sont pas neutres sur le plan métabolique.
- ➔ Les effets bénéfiques des édulcorants sur le contrôle glycémique des patients diabétiques ne sont pas démontrés.

patients diabétiques de type 1 ou de type 2. Il n'y a donc aucun intérêt métabolique à préconiser l'emploi des édulcorants dans cette population, hormis les patients présentant une addiction à la saveur sucrée et pour lesquels l'emploi des édulcorants pourrait être envisagé comme une substitution.

Bibliographie

1. SOFFRITTI M, BELPOGGI F, MANSERVIGI M *et al.* Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am J Ind Med*, 2010; 53: 1197-1206.
2. HALLDORSSON 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. *Am J Clin Nutr*, 2010; 92: 626-633.
3. MONNIER L, COLETTE C. Les édulcorants: effets métaboliques et sur la santé. *Med Mal Metabol*, 2010; 4: 537-542.
4. 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: 379-392.
5. MARGOLSKEE RF, DYER J, KOKRASHVILI Z *et al.* T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007; 104: 15 075-15 080.
6. 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: 15 069-15 074.
7. FORD HE, PETERS V, MARTIN NM *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: 508-513.
8. STEINERT RE, FREY F, TOPFER A *et al.* Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr*, 2011; 105: 1320-1328.
9. FUJITA Y, WIDEMAN RD, SPECK M *et al.* Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009; 296: E473-479.
10. JUST T, PAU HW, ENGEL U *et al.* Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? *Appetite*, 2008; 51: 622-627.
11. GROTZ VL, HENRY RR, MCGILL JB *et al.* Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc*, 2003; 103: 1607-1612.
12. NEHRING JK, KOBE P, MCLANE MP *et al.* Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care*, 1985; 8: 415-417.
13. GREGERSEN S, JEPPESEN PB, HOLST JJ *et al.* Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism*, 2004; 53: 73-76.
14. 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.
15. KARNANI M, BURDAKOV D. Multiple hypothalamic circuits sense and regulate glucose levels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011; 300: R47-55.
16. SMEETS PA, DE GRAAF C, STAFLEU A *et al.* Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. *Am J Clin Nutr*, 2005; 82: 1011-1016.
17. FRANK GK, OBERNDORFER TA, SIMMONS AN *et al.* Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener. *Neuroimage*, 2008; 39: 1559-1569.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.