

## POINT SUR L'ÉTAT DE L'ART

### LE SUCRALOSE UN EDULCORANT AUX BENEFICES SENSORIELS ET METABOLIQUES ETABLIS

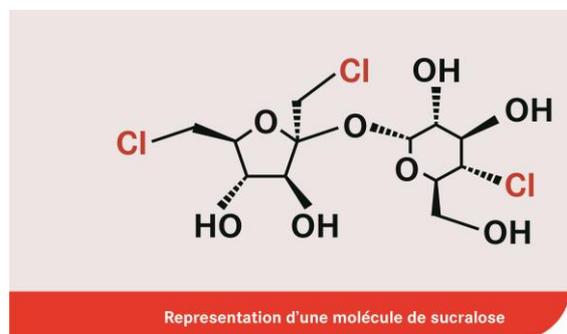
#### LE SUCRALOSE [sykraloz] n. m.

Dérivé du saccharose et découvert en 1976 dans une unité de recherche anglaise, il appartient à la famille des édulcorants intenses.

Le sucralose est approuvé dans de très nombreux pays, notamment au Canada où il est consommé depuis presque 30 ans. Il est autorisé en Europe depuis 2003 et en France depuis 2004. La Food and Drug Administration (FDA) l'a autorisé, en 1998, après avoir validé son innocuité suite à l'examen de 110 études qui ne mettaient pas en évidence de risque pour la santé. L'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a d'ailleurs réaffirmé en 2015 l'absence de risque identifié pour la santé après sélection et analyse de 383 études exploitables. Doté d'un pouvoir sucrant très élevé (500 à 600 fois celui du saccharose) et remarquable par sa stabilité, le sucralose peut être utilisé en petite quantité comme substitut du sucre alimentaire chez tout sujet qui cherche à limiter ses apports glucidiques.

## PRÉSENTATION PHYSICO-CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE DU SUCRALOSE

Le sucralose est un dérivé synthétique du saccharose. Un processus breveté à étapes multiples permet de remplacer 3 radicaux hydroxyyles de la molécule originelle de saccharose par 3 atomes de chlore rattachés par liaison covalente.



Le nom chimique du sucralose est d'ailleurs le trichlorogalactosucrose. Il a été découvert en 1976 par Shashikant Phadnis, un jeune diplômé de l'Université de Londres et breveté par Tate & Lyle<sup>1</sup>.

Il s'agit d'un **édulcorant intense** (ou non nutritif), c'est-à-dire qu'il **n'apporte ni nutriment, ni calorie en quantité suffisante, dans les limites recommandées, pour induire un effet métabolique.**

### Intérêt en tant qu'édulcorant

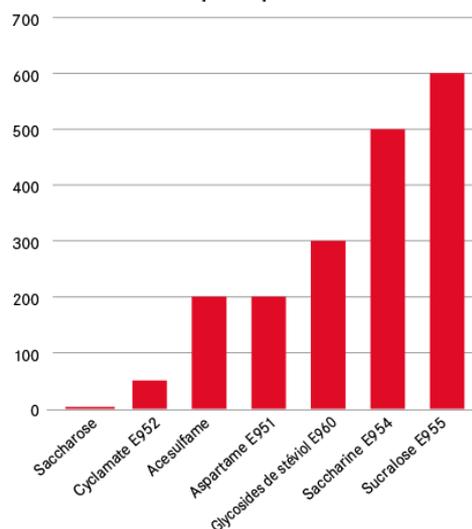
Il s'agit d'une **molécule thermostable**, ce qui en fait un édulcorant de choix pour la cuisine et la cuisson des aliments<sup>2,3</sup>. A noter cependant, que certaines études démontreraient la déstabilisation de la molécule à la cuisson, pour des températures supérieures à 120°C<sup>4</sup>. Néanmoins, ces expériences ne sont pas réalisées dans des conditions réelles, ni dans le cadre d'une préparation culinaire. **La pasteurisation n'altère pas non plus la saveur sucrée** procurée par le sucralose. Sa stabilité est également considérée comme excellente en milieu acide. Dans tous les cas, la présence de sucralose dans un aliment n'est pas un facteur limitant du délai de consommation.

Des études sensorielles ont démontré que le sucralose était **dépourvu d'un arrière-goût amer.**

### BONNE TOLÉRANCE ET INNOCUITÉ DU SUCRALOSE

Son **pouvoir sucrant est très élevé**, près de **600 fois** celui du saccharose<sup>2,3</sup>.

Tableau comparatif des pouvoirs sucrants des principaux édulcorants



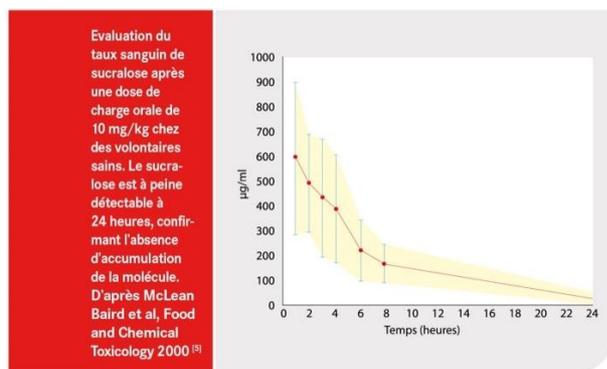
Graphique créé à partir des données de l'International Sweeteners Association, avril 2016

Plusieurs études métaboliques utilisant du sucralose radiomarqué ont démontré qu'il n'existait **aucune accumulation dans l'organisme**, confirmant ainsi son affinité chimique préférentielle pour les milieux polaires (eau) par rapport aux milieux non polaires (graisse)<sup>2</sup>.

Une fois ingéré, **environ 85 % du sucralose n'est pas absorbé** et est éliminé tel quel dans les fèces. La fraction absorbée – qui correspond donc à environ 15 % de la quantité ingérée – est également majoritairement excrétée sous forme inchangée<sup>2</sup>. Les études démontrent que seul 2 à 3 % du sucralose consommé est métabolisé uniquement sous forme de glucuroconjugés<sup>3,5</sup>. Ces derniers sont éliminés dans les urines sans accumulation dans l'organisme<sup>2,3</sup>.

## En rapport avec les propriétés physicochimiques et pharmacocinétique

L'analyse de la demi-vie de la molécule du sucralose confirme une **accumulation négligeable** de celle-ci en cas de prise régulière et conforme à une utilisation normale de cet édulcorant<sup>5</sup>.



**L'hypothèse est que cette molécule est stable et quasi inerte. Ce document réalise l'état des lieux le plus exhaustif possible des données scientifiques concernant l'effet du sucralose sur l'organisme.**

## Quel effet sur la glycémie et l'insuline ?

Lors de la prise alimentaire, les glucides ingérés stimulent la sécrétion intestinale d'hormones appelées incrétines telles que le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (Peptide insulino-trope dépendant du glucose), ainsi que celle d'autres hormones comme le Peptide YY, hormones de la satiété, ou encore l'insuline, hormone régulatrice de la glycémie.

In vivo, la consommation de sucralose n'induit aucune modification des taux circulants de GLP-1, PYY ou d'insuline<sup>7</sup>.

Cela a été confirmé par deux études : une menée en double aveugle et effectuée chez des sujets sains chez lesquels les édulcorants étaient administrés par voie intragastrique<sup>8</sup>, ainsi qu'une effectuée chez 10 sujets sains chez lesquels le sucralose était administré par voie orale<sup>8</sup>. Dans les deux cas, le sucralose n'augmentait pas la sécrétion de GLP-1 et de GIP<sup>8,9</sup>.

Un essai clinique randomisé récent, au cours duquel des groupes de volontaires ont consommé du sucralose ou des placebos, ne montre pas de différence significative sur les paramètres glycémiques et ce, quels que soient les groupes. La glycémie moyenne, l'insuline, le C-peptide et l'HbA1c sont restés normaux pendant toute la durée de l'étude<sup>10</sup>.

**La molécule de sucralose n'a pas d'effet sur le contrôle de la glycémie et de l'insulinémie.**

Chez des diabétiques de type 2, des capsules de sucralose ont été administrées à des doses très

supérieures 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<sup>11</sup>. De plus, d'autres études notent qu'il n'y a pas d'augmentation du GPL1 ni de réduction de la glycémie, même en présence d'hydrates de carbone lors d'administration de sucralose<sup>12,13</sup>.

**La molécule de sucralose n'a donc également pas d'effets délétères sur les paramètres glycémiques des patients diabétiques de type 2.**

## Point de discussion : diabète et sucralose

Selon un travail australien présenté en 2017 au congrès de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD17), deux semaines de supplémentation avec des édulcorants (92 mg de sucralose et 52 mg d'acésulfame K, 3 fois par jour, soit l'équivalent d'1,2 à 1,5 L de boisson light) chez des volontaires sains (27 sujets) augmenteraient l'absorption du glucose et la réponse glycémique, et limiteraient la sécrétion en GLP-1 (glucagon-like peptide-1)<sup>14</sup>. L'hypothèse avancée par le groupe de chercheurs est que la consommation d'édulcorants à forte dose pourrait ainsi favoriser l'apparition d'un diabète de type 2.

Pourtant, ces résultats ne sont pas cohérents avec un certain nombre d'études antérieures effectuées par le même groupe de recherche. En effet, dès 2009, les mêmes auteurs ont procédé à une étude portant sur 22 sujets sains ingérant 240 mL de soda édulcoré avec du sucralose et de l'acésulfame K. Ils ont ainsi mis en évidence une augmentation significative de la sécrétion de GLP-1 avec le soda édulcoré vs. le placebo<sup>15</sup>. Au cours des années suivantes, la même équipe démontrait que le sucralose, délivré chez le volontaire sain par infusion intragastrique comme par voie orale, n'a aucun effet sur la sécrétion de GLP-1, d'insuline ou sur les concentrations de glucose plasmatique<sup>16,17,18</sup>.

## Point de discussion : perception du goût sucré et glycémie

L'ingestion d'édulcorant intense couplée à des glucides pourrait favoriser l'absorption du glucose alimentaire. Des études suggèrent que les glucides alimentaires et les édulcorants sont détectés au niveau digestif par les mêmes récepteurs spécialisés. Les récepteurs gustatifs des molécules sucrantes intestinales modulent l'expression d'un transporteur actif secondaire, le symport Na<sup>+</sup>-glucose (SGLT1)<sup>19</sup> et activent la translocation d'un transporteur passif, le (GUT2)<sup>20</sup> sur la bordure en brosse des entérocytes, ce qui facilite l'absorption du glucose présent dans la lumière digestive. Toutefois, ces études ont été réalisées chez la souris et le rat et ne sont pas transposables chez l'Homme, où de nombreux mécanismes s'entrecroisent.

## Prise alimentaire et satiété

Fantino et al ont montré que la consommation pendant 5 semaines au cours d'un repas ad libitum (166 sujets sains, non

obèses, non consommateurs habituels de cette boisson) d'une boisson sucrée, contenant plusieurs édulcorants, dont le sucralose, ne présentait pas d'impact sur l'envie de manger ni de prise alimentaire supérieur comparé aux sujets buvant de l'eau. Il n'y avait pas non plus de différence entre les groupes concernant la consommation calorique, la consommation de macronutriments ou la sélection d'aliments sucrés. Des résultats similaires ont été obtenus avec des sujets consommateurs habituels de cette boisson<sup>21</sup>.

**La prise alimentaire n'est donc pas affectée par une exposition brève ou plus prolongée au sucralose.**

#### Point de discussion : augmentation de la prise alimentaire ?

Le sucralose n'a pas pour vocation de renforcer la satiété puisque c'est une molécule qui se veut stable et quasi inerte dans l'organisme. Il n'a donc aucun effet attendu sur ce paramètre<sup>22,23</sup>.

Par ailleurs, la consommation de sucralose n'entraîne pas d'augmentation de prise alimentaire contrairement aux conclusions de l'étude Wang de 2016<sup>24</sup>. En effet, cette étude est réalisée chez la drosophile, et l'échantillonnage n'est pas indiqué dans la publication (ni la significativité statistique). En outre, une autre hypothèse a été proposée par la suite par Park et al<sup>25</sup>, selon laquelle les drosophiles sous sucralose étaient en fait sous-alimentées sur le plan calorique (vs. contrôle), raison pour laquelle elles augmentaient leur prise alimentaire pendant et après l'expérience. Ces auteurs ont refait l'expérience et prouvé leur hypothèse, écartant le rôle direct du sucralose dans l'augmentation de la prise alimentaire.

#### Point de discussion : boissons édulcorées et développement d'un diabète de type 2 ?

Deux méta-analyses ont évalué l'association entre la consommation de boissons édulcorées et le développement du diabète de type 2 montrant un lien possible entre ces deux items. Mais la trop grande hétérogénéité entre les études<sup>26</sup> ou encore des biais dus à la calibration de l'IMC des individus<sup>27</sup>, n'ont pas permis d'établir de lien significatif.

### Traitement cérébral et plaisir

Les effets centraux généraux du sucralose ont été étudiés grâce à l'imagerie fonctionnelle cérébrale. A saveur sucrée identique, 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<sup>28</sup>.

**L'activation des régions insulaires antérieures, striatale et dopaminergique commune au sucre et au sucralose suggère un traitement hédonique comparable, favorable à l'utilisation du sucralose en substitut.**

Ces régions limbiques dites « de récompense », sont celles mises en cause dans les addictions<sup>29</sup>.

### Microbiote

**A ce jour, il n'y a pas de preuves évidentes que le sucralose soit un substrat du microbiote intestinal** avec seulement 2 à 3 % du sucralose métabolisés. De plus, il a été démontré que les métabolites obtenus sont excrétés, sans déchloration de la molécule de sucralose<sup>30</sup>.

#### Point de discussion :

Néanmoins, de récentes études suggèrent qu'une exposition prolongée au sucralose pouvait induire une intolérance au glucose et une perturbation du microbiote intestinal<sup>31,32</sup>. Or, ces conclusions reposent sur des études réalisées sur le modèle animal ou encore in vitro et sont soumises pour certaines à des biais ne permettant pas de prouver l'effet du sucralose seul sur le microbiote intestinal<sup>33,23</sup>. D'autres encore ne permettent pas d'attribuer un effet dû au sucralose en particulier<sup>32</sup>.

**A ce jour, il n'y a pas de preuves évidentes d'un effet potentiel du sucralose sur le microbiote intestinal et l'intolérance au glucose<sup>34</sup>.**

Des études tenant compte de ces biais seraient à entreprendre dans ce cadre.

#### Point de discussion : sucralose et maladie de Crohn ?

Chez des souris génétiquement modifiées (riches en bacteroidetes) pour présenter la maladie de Crohn, ayant consommé de l'eau avec du sucralose ajouté pendant 6 semaines, les chercheurs ont constaté une dysbiose, avec une prolifération des protéobactéries, dont la bactérie Escherichia coli (E. coli), potentiellement pathogène<sup>35</sup>.

L'étude conclut que chez les individus avec une prédisposition inflammatoire comme la maladie de Crohn ou d'autres maladies inflammatoires de l'intestin, le sucralose peut amplifier l'inflammation du tube digestif.

### Carcinogénicité

Une récente revue de la littérature met en lumière les études et les preuves qui ont permis aux autorités de santé de conclure que le sucralose n'est pas cancérigène selon un processus d'analyse rigoureux.

Les études analysées portent sur 3 niveaux d'évaluation : 1/ la génotoxicité et les études biochimiques in vitro, 2/ la toxicité systémique et la pharmacologie chez l'animal, 3/ les études de tolérance chez l'humain. A cela, s'ajoute l'analyse d'études épidémiologiques. En plus de la stabilité du sucralose et de sa faible métabolisation, il a été démontré une absence de génotoxicité. De même, les études chez l'animal portant sur la tératogénicité et le développement foetale n'ont montré aucun effet du sucralose. Enfin les études cliniques montrent une bonne tolérance de la molécule à des doses supérieures aux recommandations (DJA) et ce sur la durée<sup>36</sup>.

**En résumé, le sucralose ne démontre pas d'activité cancérigène, même lorsque les niveaux d'exposition sont de plusieurs ordres de grandeur**

supérieurs à la fourchette des niveaux d'ingestion prévus par jour.

Point de discussion :

L'EFSA a réaffirmé en 2017 l'absence de lien entre sucralose et potentiel carcinogène chez les souris en réponse à l'étude de l'institut Ramazzini<sup>37</sup> en raison d'une série de manquements, que ce soit dans le design de l'étude, l'absence de relation dose-réponse entre l'exposition au sucralose et l'incidence des lymphomes et leucémies, l'absence de mode d'action et l'incapacité à mettre en évidence une relation causale<sup>38</sup>.

## AVIS DES INSTANCES PUBLIQUES

**L**a sécurité des édulcorants a été révisée et confirmée par les organismes réglementaires internationaux en matière de santé publique ; en effet, parmi les ingrédients de la chaîne alimentaire humaine, les édulcorants sont ceux qui ont été soumis à davantage de contrôle.

### Au niveau international

En 1998, la **FDA** (Food and Drug Administration) a passé en revue 110 études avant d'approuver ce produit et n'a soulevé aucun de risque carcinogène, neurologique ou sur la reproduction.

### Au niveau Européen

**L'EFSA** (European Food Safety Authority) a rendu en 2011 un avis concernant les édulcorants, parmi lesquels le sucralose<sup>39</sup>.

Concernant le contrôle glycémique, l'Autorité a estimé qu'il existait bien une corrélation entre la consommation d'aliments ou de boissons contenant certains édulcorants, dont le sucralose en remplacement du sucre et une réduction de la réponse glycémique postprandiale. Ceci n'impliquait d'ailleurs pas une réponse insulinique postprandiale disproportionnée. Le comité de l'Autorité a donc considéré que **la recherche d'un régime hypoglycémique pouvait passer par le remplacement du sucre dans les aliments et boissons par les édulcorants validés, parmi lesquels le sucralose**<sup>39</sup>.

En termes de risque dentaire, elle a estimé que les différents édulcorants étudiés, dont le sucralose, ne favorisaient pas l'apparition de caries car ils n'abaissaient pas le pH de la plaque dentaire. La conclusion sur ce point était donc que la consommation d'aliments ou de boissons dans lesquels le sucralose venait remplacer le sucre maintiendrait la minéralisation dentaire comparativement aux boissons ou aux aliments naturellement sucrés. Ainsi, **le remplacement du sucre par certains édulcorants dont le sucralose pouvait être mis en place pour sauvegarder le capital dentaire**<sup>39</sup>.

l'EFSA a estimé que les données scientifiques à disposition sont suffisantes pour supporter de façon robuste les conclusions détaillées ci-dessus.

### Au niveau français

En 2015, **L'ANSES** a mis en évidence que les données disponibles ne permettaient pas d'établir un lien entre la survenue des risques potentiels (incidence du diabète de type 2, habitude au goût sucré chez les adultes, cancers) et la consommation d'édulcorants. En revanche, malgré le nombre d'études analysées (383), des questions se posent et il conviendrait d'approfondir les recherches :

- Chez l'enfant, des travaux relatifs au développement du goût, des préférences alimentaires et au contrôle de la prise alimentaire ;
- En population générale, des travaux relatifs au contrôle du poids.

Dans son rapport d'expertise, l'ANSES estime également que les populations spécifiques (femmes enceintes, enfants, sujets diabétiques, consommateurs réguliers) n'ont pas fait l'objet de suffisamment de travaux. **Il apparaît donc nécessaire d'étudier davantage les risques liés à la consommation d'édulcorants intenses par ces populations**<sup>40</sup>.

### Les diabétiques et le sucralose ?

**L'Association Américaine du Diabète** (ADA) appuie le rôle bénéfique des édulcorants à faible teneur en calories dans la gestion du diabète dans ses lignes directrices de 2017. En effet, L'ADA reconnaît que « pour les personnes qui sont habituées aux produits sucrés, les édulcorants non nutritifs ont le potentiel de réduire l'apport global en calories et en glucides et peuvent être préférés au sucre lorsque consommés avec modération »<sup>41</sup>.

En Europe, de nouvelles directives nutritionnelles de Diabetes UK soutiennent également l'utilisation des édulcorants hypocaloriques dans la prévention et la gestion du diabète (dernière mise à jour en 2018)<sup>42</sup>.

### A savoir

La dose journalière admissible reconnue de façon consensuelle à l'échelle européenne est de 15 mg/kg/jour\*. Pour un sujet pesant 60 kilos, cela correspond à la consommation de près de 180 comprimés de sucralose par jour dans son conditionnement actuel.

\* Cf règlement (CE) N°1333/2008

## CANDEREL A BASE DE SUCRALOSE

**D**epuis 2011, Canderel a mis sur le marché une nouvelle gamme à base de sucralose\*, pour offrir le meilleur goût sucré à ses consommateurs.

\*A base d'un édulcorant unique : le sucralose.

### Un goût unique très proche de celui du sucre

Dérivé du saccharose grâce à un processus de fabrication breveté, le sucralose, qui n'est pas du sucre, a **un goût proche de celui du sucre**. Il possède un **pouvoir sucrant environ 600 fois plus élevé que le sucre, sans apporter de calories**.

Il s'agit d'une offre alternative pour satisfaire aussi bien les consommateurs actuels d'édulcorants que ceux qui ne le sont pas encore, grâce à un goût optimisé, unique et proche du sucre. Un rapport d'étude\*\* montre que le sucralose présente notamment un goût optimisé par rapport aux autres édulcorants, et remporte souvent la préférence produit. Ainsi 64 % des consommateurs de Canderel préfèrent significativement la recette à base de sucralose\*\*\*.

\*\*\* Etude réalisée par Ipsos DESIGNOR, Mai 2011.

### Un ingrédient adapté à la cuisine et à la cuisson

Il **résiste à la cuisson, même au-delà de 200 degrés, sans perdre de son pouvoir sucrant**. Il est ainsi idéal pour la mise en conserve, la pasteurisation et autres procédés de fabrication nécessitant de hautes températures.

### Un produit adapté à tous

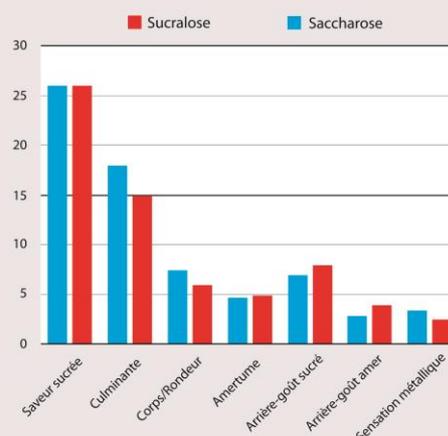
L'utilisation du sucralose **convient à toute la famille y compris aux enfants de plus de 3 ans** dans le cadre d'une alimentation équilibrée.

### Une innocuité reconnue

Avant d'être autorisé sur le marché, le sucralose a été approuvé aux États Unis à la suite de 110 études qui **ne mettaient pas en évidence de risque identifié pour la santé**. L'Anses a réaffirmé ces résultats après l'examen de 383 études disponibles en 2015. Autorisé depuis 1991 au Canada et 1998 aux États Unis, il l'est également en Europe depuis 2003 et en France depuis 2004.

**Avec leur goût proche de celui du sucre et peu de calories (de 0 à 7 kcal), les produits Canderel à base de sucralose sont idéals pour sucrer boissons chaudes, laitages et fruits frais ou préparer tous types de desserts à cuire.**

Profils aromatiques du sucralose et du saccharose



\*\* Etude réalisée par Firefly Millward Brown auprès de 5 groupes de discussion à Paris, de femmes ayant entre 40 et 65 ans, Avril 2011.

### Le sucralose, une aide utile pour ceux qui aime le goût sucré sans sucres

- Provient du sucre (mais n'est pas du sucre)
- La molécule de sucralose est acalorique et acariogène
- Convient à toute la famille
- Idéal pour la réalisation des desserts car il résiste à la cuisson et garde son pouvoir sucrant
- Autorisé à l'utilisation comme édulcorant dans plus de 80 pays

	1/2 cuillère à café (2,5g) de Canderel Sugarly	1 morceau (2g) de Canderel Sugarly	1 comprimé Canderel Sucralose	1 cuillère à café (0,5g) de Canderel Sucralose	1 stick (1g) de Canderel Sucralose	1 stick (2g) de Canderel Vanilla
	0 kcal	0 kcal	0 kcal	2 kcal	4 kcal	7 kcal
Equivalence pour un même pouvoir sucrant	1 cuillère à café (5g) de sucre	1 morceau (4g) de sucre	1 morceau (4g) de sucre	1 cuillère à café (4g) de sucre	2 cuillères à café (8g) de sucre	2 cuillères à café (8g) de sucre
	20 kcal	16 kcal	16 kcal	16 kcal	32 kcal	32 kcal



## RÉFÉRENCES

1. Lambert. Actualités. Produits nouveaux. Le Sucra-lose. Cah Nutr Diét. 2006; 41: 260.
2. Lee Grotz et al. An overview of the safety of sucralose. Regul Toxicol Pharmacol. 2009; 55: 1-5.

3. Magnuson et al. Critical review of the current literature on the safety of sucralose. *Food Chem Toxicol.* 2017 Aug;106(Pt A):324-355.
4. de Oliveira D. N., de Menezes M., Catharino R. R. Thermal degradation of sucralose: a combination of analytical methods to determine stability and chlorinated byproducts. *Scientific Reports.* 2015; 5: 9598.
5. Roberts A *et al.* Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man. *Food Chem Toxicol* 2000; 38 Suppl 2: S31-41.
6. Baird et al. Repeated doses study of sucralose tolerance in human subjects. *Food Chem Toxicol.* 2000; 38 Suppl2: S123-9.
7. Ford 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, et al. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr,* 2011; 105: 1 320-1 328.
9. Wu T, et al. Effects of different sweet preloads on incretin hormone secretion, gastric emptying, and postprandial glycemia in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(1): 78-83.
10. Grotz VL et al. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 88: 22-33.
11. Grotz VL, et al. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc,* 2003; 103: 1 607-1 612.
12. Temizkan S, et al. Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69(2): 162-6
13. Brown RJ, et al. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 959-964.
14. Young R. En altérant la réponse intestinale au glucose, les édulcorants favoriseraient le diabète. *Medscape - Communication EASD17.* 26 sept 2017. [https://francais.medscape.com/voirarticle/3603595#vp\\_1](https://francais.medscape.com/voirarticle/3603595#vp_1) (étude non publiée)
15. Brown RJ *et al.* Ingestion of diet soda before a glucose load augments glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Care* 2009; 32: 2184-6.
16. Ma J *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
17. Ma J *et al.* Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects. *Br J Nutr* 2010; 104 :803-6.
18. Wu T *et al.* Artificial sweeteners have no effect on gastric emptying, glucagon-like peptide-1, or glycemia after oral glucose in healthy humans. *Diabetes Care* 2013; 36(12): e202-3.
19. Margolskee RF, 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 : 15 075-15 080.
20. Mace OJ, et al. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *J Physiol,* 2007 ; 582 : 379-392.
21. Fantino M, et al. Beverages containing low energy sweeteners do not differ from water in their effects on appetite, energy intake and food choices in healthy, non-obese French adults. *Appetite* 2018; 125: 557-565.
22. Teinert RE, et al. Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr,* 2011; 105 : 1 320-1 328.
23. Fujita Y, 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.
24. Wang QP et al. Sucralose Promotes Food Intake through NPY and a Neuronal Fasting Response. *Cell Metab* 2016; 24(1): 75-90
25. Park JH, et al. Sucralose Suppresses Food Intake. *Cell Metab* 2017; 25(3): 484-485.
26. Greenwood DC, et al. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *The British journal of nutrition.* 2014;112(5):725-34.
27. Imamura F, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *Bmj.* 2015;351:h3576.
28. Frank GK, et al. Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener. *Neuroimage,* 2008; 39 : 1 559-1 569.
29. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9(1):65-73.
30. Kemper RA, Hayes JR, and Bogdanffy MS: Chapter 3. A determinant of toxicity. *Principles and Methods of Toxicology,* 5th ed., Hayes AW (ed.). Boca Raton, FL: CRC Press Taylor & Francis Group, 2007
31. Abou-Donia et al. Splenda alters gut microflora and increases intestinal Pglycoprotein and cytochrome P-450 in male rats. *J. Toxicol. Environ. Health,* 2008; A 71, 1415e1429.
32. Harpaz D. et al. Measuring Artificial Sweeteners Toxicity Using a Bioluminescent Bacterial Panel. *Molecules* 2018, 23(10), 2454
33. Suez, J. et al. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes* 6, 2015; 149e155.
34. Romo-Romo A, et al. Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials. *PLoS ONE* 2016, 11(8): e0161264.
35. Rodriguez-Palacios A, et al. The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Apr 23;24(5):1005-1020.
36. Colin B. et al. Sucralose Non-Carcinogenicity: A Review of the Scientific and Regulatory Rationale, *Nutrition and Cancer,* 2016; 68:8, 1247-1261
37. M, Soffritti et al. "Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice" *International journal of occupational and environmental health vol. 22,1 (2016): 7-17.*
38. EFSA. Statement on the validity of the conclusions of a mouse carcinogenicity study on sucralose (E 955) performed by the Ramazzini Institute. *EFSA Journal* 2017; 15(5): 4784.
39. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to the sugar replacers xylitol, sorbitol, mannitol, maltitol, lactitol, isomalt, erythritol, isomaltulose, sucralose, and polydextrose and maintenance of tooth mineralisation by decreasing tooth demineralisation, and reduction of post-prandial glycaemic responses. *EFSA Journal* 2011; 9: 2076.
40. ANSES. Rapport d'expertise collective. Évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intense. Janvier 2015.
41. American Diabetes Association® 2017 Normes de soins médicaux dans le diabète: 4. Gestion du mode de vie. *Diabetes Care* 2017 Jan; 40(Supplement 1): S33-S43
42. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes (2018). Dyson PA., et al. *Diabetic Medicine* 2018, Feb 14