

Dr Guillaume Walther,
Maître de Conférences,
Université d'Avignon.
Responsable du projet
scientifique SOSweet et
membre du Laboratoire
de Pharm-Ecologie
Cardiovasculaire

Les édulcorants sont-ils sûrs pour la santé vasculaire ?

Il fut un temps, point si lointain, où la/l'une des solutions pour prévenir un diabète ou accompagner de nouvelles règles diététiques était les « sucrées ». Solution dépassée ? Contre-productive ? Amorces de réponses.

Dr Brigitte Blond



© REA / Max Bauwens

La préparation sous microscope des vaisseaux sanguins prélevés sur des tissus humains (CHU Grenoble-Alpes) nécessite des gestes de haute précision afin d'étudier leur capacité fonctionnelle en contact avec des édulcorants comme le sucralose ou l'acésulfame potassium.

Lors de sa jeune carrière d'enseignant-chercheur, le Dr Guillaume Walther s'est très vite intéressé aux bénéfices de l'activité physique en termes de prévention et de traitement des maladies chroniques, et notamment métaboliques (dont le diabète). Activité associée bien sûr à l'ensemble des habitudes de vie, « stressseurs » nutritionnels compris. Les boissons sucrées, qui pourraient altérer le fonctionnement des vaisseaux, en font partie : « *la répétition de ce stress aigu, l'ingestion d'une boisson sucrée (souvent équivalente à 7 morceaux de sucre), aurait des effets à long terme qu'il nous faut comprendre* », indique-t-il. Mais, les boissons « light », au goût sucré (on y a remplacé le sucre

par des édulcorants), ont-elles des effets chroniques similaires, différents ou neutres ?

Ce que l'on sait, c'est que les édulcorants sont fréquemment des molécules artificielles, de synthèse donc, acaloriques et qu'ils stimulent les récepteurs au goût sucré. Ils sont consommés essentiellement dans les sodas.

Le « light » aurait des conséquences lourdes sur la mortalité due à des causes cardiovasculaires

Plusieurs études ont montré que consommer des boissons « light », dès 2 verres par jour (environ 500 ml), augmente très significativement la mortalité toutes causes, plus spécifiquement d'origine cardiovasculaire, et plus encore celle des femmes. Et ce, alors que tous les facteurs confondants (une obésité, l'activité physique, etc.) ont été écartés. Des résultats que l'on retrouve en Europe comme aux États-Unis...

Comme on ne sait pas qui, de l'œuf ou de la poule, est venu le premier,

on ne sait pas avec certitude si c'est parce que l'on consomme davantage de boissons « light » que la mortalité cardiovasculaire est plus élevée ou si c'est parce que l'on a un profil plus « métabolique » que l'on boit davantage light...

La plus grande fragilité des femmes vis-à-vis de ce risque vient d'être objectivée sur les événements cardiovasculaires, plus fréquents chez celles qui consommaient le plus de boissons light, le nombre d'événements étant corrélé à la dose. « *Et dans tous ces cas de figure, s'étonne* ▶

Le sucralose représente 60 % du marché mondial des édulcorants et des boissons light, seul ou en association avec l'acésulfame potassium (Ace-K)

► le chercheur, *ce risque paraît supérieur avec les boissons sucrées édulcorées, versus les boissons sucrées (caloriques donc).* »

L'une des hypothèses de travail est que les édulcorants altèrent les mécanismes de régulation de la glycémie, ce qui participe à l'élévation du risque cardiovasculaire

Après quelques semaines d'exposition de souris saines à des édulcorants, leur tolérance au sucre (au glucose) est diminuée, comme leur sensibilité à l'insuline. Même observation chez l'Homme obèse qui absorbe du sucralose* avant une boisson sucrée. Peut-être cette intolérance résulte-t-elle d'une modification du microbiote, d'une dysrégulation des hormones

de l'appétit ? Des incrétines* ? De l'accumulation de tissu adipeux ? Notre idée est que les édulcorants altèrent les mécanismes de régulation de la glycémie, ce qui participe à l'élévation du risque cardiovasculaire. Et que, deuxième piste de travail, les édulcorants se fixent sur les récepteurs du goût sucré (T1Rs) présents sur la langue, récepteurs qui ont été identifiés tout au long du système digestif, de la bouche au pancréas ou à l'intestin et, plus surprenant, dans le cerveau et les cellules de l'endothélium vasculaire. Ces édulcorants circulants

(puisqu'ils passent en partie dans le sang) viennent donc au contact des vaisseaux qui abritent les récepteurs au goût sucré ; ils sont alors susceptibles de moduler directement la fonction vasculaire, un marqueur très sensible (aux "excursions" glycémiques) et très précoce, ce qui participe au développement des complications, dont le diabète.

« Lors d'un essai, publié en 2020 sur de jeunes rats sains soumis à un stress hyperglycémique après 10 semaines de boissons édulcorées (sucralose et Ace-K à des doses

« Tous les édulcorants ne sont pas à mettre dans le même panier, ni à jeter ! Nous devons rester ouverts sur nos conclusions et mesurer les effets santé de plusieurs d'entre eux. »



Des morceaux de vaisseaux sanguins prélevés sur des souris ou des tissus humains sont placés dans des cuves à organe isolé afin d'observer leur réponse en présence de molécules édulcorantes... un protocole de plusieurs heures !



© REA / Max Bauwens

Sydney Risdon (doctorante) prépare la collection d'échantillons de tissus qui seront placés dans un congélateur avant des analyses par les partenaires de Dijon, Montpellier, Grenoble et Lyon.

pourtant raisonnables), nous avons ainsi constaté que le tonus des vaisseaux était altéré, leur capacité de relaxation mesurée à 20 % seulement en cas de stress hyperglycémique consécutif (versus 40 % s'ils n'avaient pas consommé au préalable de boissons édulcorées) », décrit le Dr Walther. Si les résultats sont superposables à l'Homme, qu'en est-il alors pour les gros consommateurs de boissons édulcorées, qui sont d'ailleurs souvent en surpoids et/ou diabétiques, et ont déjà un surrisque métabolique et cardiovasculaire ? La perfusion de leurs tissus pourrait en être dégradée...

Un projet de recherche qui va permettre de constater les effets des édulcorants sur la glycémie, le cholestérol sanguin et la fonction vasculaire

« C'est pour répondre à ces questions que le projet SOSweet financé

par la Fondation Francophone de Recherche sur le Diabète (à laquelle participe la Fédération) a été promu, où nous allons, dans un premier temps chez des volontaires sains et des personnes obèses insulino-résistantes prédiabétiques, voir les effets sur la glycémie, le cholestérol sanguin et la fonction vasculaire, petits et gros vaisseaux, du sucralose d'une part, de l'Ace-K d'autre part », annonce le chercheur.

Grâce à une technique originale de microdialyse chez l'Homme, la microcirculation cutanée, dont l'intégrité est un sujet d'inquiétude pour les personnes diabétiques (emblématique, le pied diabétique), peut être examinée finement et directement, *in vivo*, ces molécules étant placées au contact immédiat des artérioles* et leurs effets aigus mesurés.

Lors d'une seconde étape de cette approche translationnelle, les mécanismes sous-jacents et le rôle des récepteurs T1Rs seront ▶

Lexique*

Artériole

Petit vaisseau sanguin qui naît d'une artère pour relier celle-ci à un capillaire.

Diabétogène

Comportement ou substance qui crée un diabète.

Endothélium

Paroi musculaire des vaisseaux.

IMC

Indice de masse corporelle.

Incrétines

Hormones gastro-intestinales qui stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques en cas de pic glycémique.

Sucralose

Obtenu par chloration du saccharose (le sucre) ; résistant à la chaleur, à la cuisson.

Translationnelle (approche)

Permet d'étudier des mécanismes sur des tissus de différentes espèces, de l'animal à l'Homme et vice versa.

Plus de 15 % des produits ou boissons industriels renferment des édulcorants

Pouvoir sucrant des édulcorants « intenses » (référence : sucre = 1)	
Acésulfame potassium (Ace-K)	100/200
Aspartame	200
Saccharine	300-400
Sucralose	600
Rebaudioside A (Stevia) = extrait de plantes	250-300



► explorés *ex vivo* sur des artères de gros (aorte) et petit calibre (artère mésentérique) de souris et de rats, mais aussi sur des artères provenant de tissu humain obtenu lors de chirurgie.

Seront aussi examinés les effets indirects des édulcorants, potentiellement métaboliques (via une modulation du métabolisme du glucose), qui influent le niveau de relaxation des vaisseaux. On sait déjà que 15 à 20 % du sucralose absorbé est retrouvé dans le sang, et presque la totalité de l'Ace-K : ce dernier aurait-il plus de conséquences vasculaires ?

En complément d'un régime gras, le sucralose pourrait limiter les effets néfastes sur la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline

À la question des pouvoirs diabétogènes des édulcorants, l'observation des rats sains soumis à 10 semaines d'un régime édulcoré à des concentrations relativement

faibles montre une altération de leur fonction vasculaire, ainsi qu'une accumulation de tissu adipeux autour des viscères et sous-cutané. Par ailleurs, des souris que l'on a rendu ou non obèses avec un régime riche en graisses et qui reçoivent de l'eau sucrée ou édulcorée pendant 12 semaines

fonction vasculaire. Il serait par contre plutôt délétère pour les souris qui ne mangent pas de gras... Sachant, selon des études *ex vivo*, que le sucralose a plutôt des effets relaxants, médiés par les récepteurs du goût présents sur les vaisseaux, qu'en est-il de l'Ace-K ? Et que se passe-t-il lorsque l'on

« Les édulcorants ne sont à l'évidence pas des substances biologiquement inertes. »

accumulent manifestement moins de gras lorsque l'édulcorant est du sucralose... Des résultats qui corroborent une étude conduite chez l'Homme dont l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est augmenté avec plusieurs édulcorants, excepté le sucralose.

En complément d'un régime gras, le sucralose pourrait ainsi limiter les effets néfastes sur la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline, mais encore optimiser la

inhibe ces récepteurs T1Rs ? Sucre ou édulcorants, leurs effets vasculaires pourraient en partie être médiés par eux.

« L'hypothèse que nous avons faite, d'un impact négatif sur la fonction vasculaire, d'autant plus marqué que l'on est obèse et/ou diabétique, ne tient donc pas toujours et dépend des édulcorants... Il nous reste beaucoup à découvrir », se réjouit le Dr Guillaume Walther. ●



© REA / Max Bauwens

Équipe impliquée dans le projet SOSweet de gauche à droite : Dr Walther, Sandrine Gayraud (assise, technicienne de laboratoire), Sydney Risdon (doctorante), Dr Sylvain Battault (chercheur post-doctorant), Dr Cyril Reboul (Maître de Conférences, Responsable du Pôle Expérimental et du groupe de Recherche NOSTress), Dr Gregory Meyer (Maître de Conférences), Florentin Moulin (étudiant de Master, stagiaire), Céline Portalier (technicienne animalière).

Travail d'équipes !

Le Projet SOSweet réunit :

- **Matthieu Roustit**, CIC CHU Grenoble : Responsable de l'étude clinique chez les volontaires sains et les personnes prédiabétiques et Anne-Laure Borel, Service d'endocrinologie du CHU Grenoble, nous permettant l'accès aux vaisseaux humains suite à des chirurgies bariatriques.
- **Dominique Sigaudou-Roussel**, LBTI, CNRS, Lyon : en charge de l'exploration des effets des édulcorants sur les complications microvasculaires et le tissu adipeux sous-cutané (mécanismes de l'inflammation).
- **Corinne Leloup et Loïc Briand**, CSGA, INRAE, Dijon :

compréhension des mécanismes impliqués dans la détection cérébrale des édulcorants et leur rôle sur la régulation centrale et périphérique.

- **Pascal de Santa Barbara**, PhyMedexp, INSERM, Montpellier : effets des édulcorants sur le développement et la fonction du muscle lisse viscéral.
- **Amandine Everard**, Louvain Drug Research Institute, Metabolism and Nutrition, Bruxelles : effets des édulcorants sur le microbiote intestinal.

* Financé par la Fédération Francophone pour la Recherche sur le Diabète (FFRD), www.ffrdiabete.org

Que retenir

● Les édulcorants intenses sont des substances très diverses, d'origine végétale ou obtenues par synthèse chimique. Ils ont pour point commun de présenter un fort pouvoir sucrant sans contenir de calories.

● Ils sont largement utilisés dans l'industrie alimentaire en alternative aux sucres dans certains produits, notamment des boissons dites « light ».

● Plusieurs études ont montré que consommer des boissons « light », dès 2 verres par jour (environ 500 ml), était associé à un risque d'augmentation très significatif de la mortalité toutes causes, plus spécifiquement d'origine cardiovasculaire, et plus encore celle des femmes.

● Tous les édulcorants ne s'avèrent pas néfastes, certains pouvant dans certaines conditions limiter les effets néfastes sur la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline.