

La consommation d'édulcorants intenses chez la population générale modifie-t-elle la composition du microbiote intestinal?

Travail de Bachelor

Sara Hernandez Seco & Sarah Vilallonga

N° matricule 17593633 & 17593500

Directrice de TBSc: Chatelan Angéline – Diététicienne ASDD, PhD en santé publique, adjointe scientifique HES, Filière Nutrition et Diététique

Membres du jury: Kehl Dubois Corinne – Diététicienne diplômée, maître d'enseignement HES, Filière Nutrition et Diététique

Genève, juillet 2020

Les prises de position, la rédaction et les conclusions de ce travail n'engagent que la responsabilité de ses auteures, et en aucun cas celle de la Haute école de santé Genève, du Jury ou de la Directrice de Travail de Bachelor.

Nous attestons avoir réalisé seules le présent travail, sans avoir utilisé d'autres sources que celles indiquées dans la liste des références bibliographiques.

Juillet 2020

Hernandez Seco Sara & Vilallonga Sarah

Remerciements

Nous tenons à remercier Angéline Chatelan, notre directrice de travail de bachelor, pour nous avoir suivies, soutenues et encouragées, tout au long de la réalisation de ce travail, à travers ses relectures et commentaires constructifs. Nous tenons également à remercier notre entourage qui nous a soutenues durant ces mois de travail.

Résumé

Introduction : L'utilisation des édulcorants dans la fabrication de certaines denrées alimentaires s'est largement développée ces dernières années, ayant pour conséquence l'augmentation de notre consommation d'édulcorants. Aux États-Unis, en moins de 10 ans, la consommation de denrées édulcorées a pratiquement doublé chez les enfants et adolescent-e-s. Leur utilisation est courante, mais actuellement controversée : leur innocuité sur le microbiote intestinal est notamment remise en cause par des études récentes chez les souris. En effet, certains édulcorants impacteraient plusieurs populations bactériennes du microbiote intestinal de ces dernières.

But : Le but de notre travail est d'étudier l'impact des édulcorants intenses sur le microbiote intestinal humain en faisant une synthèse des connaissances actuelles concernant cette relation.

Méthode : Nous avons réalisé une revue de la littérature quasi systématique en utilisant des mots clés définis. Nous avons cherché principalement dans les moteurs de recherche suivants: Pubmed, Cinhal, Embase et Google Scholar. Nous avons sélectionné nos articles en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion définis au préalable, puis les avons analysés de manière qualitative et descriptive, à l'aide des grilles présentées durant les cours de Méthodologie de Recherche. Nous avons étudié ensuite les articles retenus afin de pouvoir répondre à notre question de recherche.

Résultats : Les résultats suggèrent que la consommation de saccharine, d'aspartame mélangé à la maltodextrine et de cyclamate chez les humains entraînait une dysbiose. En revanche, l'effet de l'aspartame seul et le sucralose est plus incertain. De plus, il a été observé que l'acésulfame-K ne produisait pas de différences notables dans les profils microbiens ou la capacité fonctionnelle du microbiote intestinal mais qu'il pouvait y avoir des différences dans la diversité bactérienne globale. Cependant, une étude soutient l'idée que les édulcorants intenses (non précisés) ont induit une dysbiose. La saccharine, le sucralose, le cyclamate et l'édulcorant à base d'aspartame et de maltodextrine auraient impacté la production d'Acides Gras à Courte Chaîne (AGCC). En revanche, les résultats pour la stévia sont plus controversés.

Conclusion : Nos recherches nous ont permis d'obtenir des données récentes concernant l'impact des édulcorants sur le microbiote intestinal humain afin de fournir des pistes de recommandations pratiques à communiquer aux diététicien-ne-s de terrain confronté-e-s régulièrement à des questions concernant la consommation d'édulcorants.

Liste des abréviations

AGCC	Acide Gras à Chaîne Courte
DJA	Dose Journalière Admissible
FFQ	Food Frequency Questionnaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
PICRUS ^t	Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States
EFSA	European Food Safety Authority
FAO	Food and Agriculture Organization
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
JEFCA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
DFI	Département Fédéral de l'Intérieur
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
SII	Syndrome de l'Intestin Irritable
IHMS	International Human Microbiome Standards
PCR	Polymerase Chain Reaction
ACS	Aire Sous la Courbe

Table des matières

Remerciements	3
Résumé	4
Liste des abréviations	5
Introduction	8
1. Cadre de référence	10
1.1. Les édulcorants artificiels	10
1.1.1. Définition	10
1.1.2. Les raisons de l'augmentation de la consommation d'édulcorants intenses	10
1.1.3. Législation.....	12
1.1.4. Les différentes catégories d'édulcorants	13
1.1.5. Composition, métabolisme, absorption et excrétion.....	15
1.1.6. Effets métaboliques des édulcorants sur l'absorption des glucides et le cerveau	19
1.1.7. La population cible.....	19
1.1.8. Sujet abordé fréquemment par les patient-e-s	20
1.2. Le microbiote intestinal.....	20
1.2.1. Définition	20
1.2.2. Fonctions du microbiote	22
A) Effet barrière et fonctions immunitaires.....	22
B) Fonctions métaboliques	24
i. Métabolisme des glucides	24
ii. Métabolisme des gaz.....	25
iii. Métabolisme des protéines.....	25
iv. Métabolisme des lipides	25
1.2.3. Historique.....	26
1.2.4. Analyse du microbiote	26
1.2.5. Maladies métaboliques et inflammatoires	30
A) Maladies métaboliques.....	30
B) Maladies inflammatoires de l'intestin.....	30
1.2.6. L'impact de l'alimentation sur le microbiote.....	31
2. Question de recherche	33
2.1. Question de recherche	33
2.2. Question PICO	33
2.3. But et objectifs	33
3. Méthodologie.....	34
3.1. Introduction.....	34
3.2. Design	34
3.3. Critères d'inclusion et d'exclusion :	34
3.4. Mots-clés	35

3.5.	Stratégie de recherche documentaire	35
3.6.	Sélection des études	37
3.7.	Évaluation de la qualité	37
3.8.	Extraction et synthèse des données	38
4.	Résultats.....	38
4.1.	Résumés des études.....	40
4.2.	Résultats détaillés des études.....	45
5.	Discussion	51
5.1.	Bref rappel du but de notre revue et des résultats saillants	51
5.2.	Discussion des articles analysés.....	52
5.3.	Synthèse des résultats de notre revue et mise en perspective avec la littérature	55
6.	Biais, limites et points forts de notre revue	62
7.	Recommandations pratiques	63
8.	Perspectives	66
9.	Conclusion.....	66
10.	Références	67
11.	Annexes.....	75

Introduction

Les édulcorants sont des additifs alimentaires utilisés dans la fabrication de certaines denrées comme les pâtisseries, les glaces, les chewing-gums, les sauces ou les sodas, conférant aux aliments, un pouvoir sucrant largement supérieur à celui du saccharose (1). Entre autres, dans le but de diminuer l'apport calorique, leur consommation s'est largement développée ces dernières années. Aux États-Unis, par exemple, en moins de 10 ans, la consommation des denrées édulcorées a pratiquement doublé chez les enfants et adolescent-e-s (1).

Cependant, ces substances sont remises en question par certaines études. En effet, les édulcorants font l'objet de controverses, notamment dans la presse publique mais aussi chez les scientifiques (2). Le cas de l'aspartame illustre bien les faits. L'aspartame est un édulcorant intense actuellement autorisé sur le marché. Cependant, son innocuité a été largement remise en question par la communauté scientifique à la suite d'investigations plus poussées. Celles-ci incrimine la substance telle quelle mais également ses produits de dégradations potentiellement génotoxiques (2). Récemment, des doutes ont été soulevés quant à leurs effets sur le microbiote intestinal.

Le microbiote intestinal est défini comme étant « l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif » (3). Il est composé en majeure partie de bactéries mais également de virus, champignons et archées (3). La complexité et la particularité du microbiote intestinal humain a rendu pendant longtemps son étude très complexe, notamment dû au fait que les micro-organismes présents dans le tube digestif vivent principalement en absence d'oxygène (anaérobie) et que leur environnement est impossible à reproduire en laboratoire.

Cependant, les recherches sur le microbiote n'ont fait qu'évoluer ces dernières années, notamment grâce à la métagénomique (3). Cette technique est basée sur des méthodes de séquençage de l'ADN ribosomal 16S ainsi que sur le séquençage de l'ensemble des gènes des micro-organismes présents dans le tube digestif (4). Cette méthode a permis d'apporter des connaissances sur la diversité des espèces présentes ainsi que sur leur nombre mais également d'étudier les fonctions du microbiote (4).

Nous commençons donc à connaître et à comprendre le rôle que le microbiote peut jouer dans la santé et le bien-être des individu-e-s, notamment pour le système immunitaire, les allergies et les maladies inflammatoires de l'intestin (5). L'étude du microbiote a également permis de définir ce qui peut être qualifié comme étant normal (normobiose) et donc, ce qui est

caractérisé comme étant un écart à la norme, soit une dysbiose (5). En raison de toutes ces découvertes, le microbiote est aujourd'hui considéré par la science comme étant un organe à part entière et son observation ne fait que commencer (2).

L'innocuité des édulcorants sur ce nouvel organe est remise en cause par des études récentes chez les souris, notamment par celle de Suez et al. (6), publiée en 2014. Cette étude fait état de la relation entre la composition du microbiote intestinal des souris et leur consommation d'édulcorants (6). En effet, les résultats indiquent que certains édulcorants intenses (saccharine, sucralose et stévia), apparaîtraient comme problématiques, et impacteraient certaines populations bactériennes du microbiote intestinal des souris (6).

L'impact observé chez la souris amène à nous interroger sur leurs effets sur le microbiote intestinal humain. Les résultats observés chez les souris cinq ans plus tôt sont-ils transposables à l'être humain? C'est la question à laquelle nous allons tenter de répondre dans notre travail de Bachelor. Dans ce contexte, il est intéressant de se pencher non seulement sur l'effet du microbiote sur notre santé, mais également sur les éléments qui peuvent modifier sa composition et potentiellement son rôle.

1. Cadre de référence

1.1. Les édulcorants artificiels

1.1.1. Définition

Selon le dictionnaire Larousse (7), le mot « édulcorer » provient du latin et signifie « Donner à un aliment, à un médicament un goût sucré, par addition de matières sucrées ou de substances chimiques ». Ainsi, le sucre de table, appelé saccharose, est un édulcorant. Cependant, notre travail traite du thème des édulcorants artificiels qui sont des substances naturelles ou synthétiques et qui possèdent un pouvoir sucrant largement supérieur au saccharose (voir tableau 2). Ces derniers ont une valeur nutritive quasi-nulle, voire nulle pour certains, ceci pour plusieurs raisons. D'une part, leur fort pouvoir sucrant implique qu'une très faible quantité suffit pour apporter le goût sucré recherché, l'apport calorique est donc minime. Et d'une autre part certains d'entre eux, comme le sucralose ne possèdent pas la capacité d'être métabolisé par l'organisme et sont donc éliminés dans les urines ou les selles (1).

On trouve des édulcorants artificiels dans plusieurs aliments et boissons comme les pâtisseries, les glaces, les chewing-gums, les sauces, les sodas, aliments largement consommés par la population (1). Leur consommation n'a cessé d'augmenter à travers le monde depuis trois décennies (1). Aux États-Unis, par exemple, la fréquence de consommation d'aliments édulcorés chez les 2-17ans a pratiquement doublé, passant de 8.7% en 1999/2000 à 14.9% en 2007/2008 (1). La consommation de boissons sucrées y est pour beaucoup, puisqu'une grande partie de ces boissons ont été remplacées par des boissons édulcorées. Aux États-Unis, la fréquence de consommation de ces dernières représentait 6.1% en 1999/2000 contre 12.5% en 2007/2008 (1).

1.1.2. Les raisons de l'augmentation de la consommation d'édulcorants intenses

Il existe plusieurs raisons pour expliquer le fait que les édulcorants artificiels aient pris une si grande place dans l'alimentation de la population mondiale. Tout d'abord, l'arrivée des édulcorants sur le marché de l'agro-alimentaire, ainsi que dans de nombreux produits industriels, ont été la première raison de leur apparition dans leur consommation quotidienne. En effet, avant cela leur achat était uniquement possible en pharmacie (8). Deuxièmement, ce qui a élevé la consommation d'édulcorants à un niveau encore plus important est l'épidémie de surpoids et d'obésité qui touche la planète entière, également chez les enfants en bas âge. Celle-ci a poussé l'industrie alimentaire à trouver de nouvelles solutions pour satisfaire les papilles de ses consommateurs et consommatrices, tout en promettant un apport calorique plus faible,

voire nul, afin de prévenir la prise excessive de poids ou de maintenir un poids corporel sain (9,10). Ceci dans le but ultime d'éviter l'apparition de maladies métaboliques chroniques, telles que l'hypertension artérielle et le diabète de type 2 par exemple, ainsi que des affections telles que les caries dentaires (11, 1). Une des nombreuses causes de l'épidémie de surpoids et d'obésité réside dans la consommation excessive et quotidienne de boissons sucrées qui, bues en quantité importante, apportent à l'organisme une quantité de sucre (saccharose) très importante. Ainsi, une des « solutions » apportée à cette problématique a été de remplacer le saccharose de ces boissons par des édulcorants non-nutritifs dans le but de ramener ces dernières à un apport calorique pratiquement identique à celui de l'eau. Ainsi, ce phénomène explique en grande partie l'importante consommation d'édulcorants que nous observons aujourd'hui (12,13). Les chiffres de la consommation d'édulcorants intenses en Europe et en Amérique du Sud sont répertoriés dans le tableau 1 (13).

Tableau 1 : Consommation d'édulcorants intenses en pourcentage de la dose journalière admissible (exprimée en moyenne) en Europe et Amérique du Sud

Pays	Ace-K en % de la DJA	Aspartame en % de la DJA	Cyclamate en % de la DJA	Saccharine en % de la DJA	Stéviol en % de la DJA	Sucralose en % de la DJA
Portugal	0.6-0.8	0.07-2.9	n.i	0.00-1-28	n.i	n.i
Danemark	0.13-4.0	0.08-1.25	0.57-13.0	0.20-3.20	n.i	n.i
Norvège	3.3-18-9	2.5-5.8	8.71-28.57	3.0-10.80	2.25-23.25	3.67-12.20
France	n.i	0.5-35.3	0.1-0.4	n.i	n.i	n.i
Autriche	5.0-9.9	0.7-1.1	6.3-10.4	3.2-5.6	n.i	n.i
Belgique	5.9-11.2	1.5-4.9	3.3-6.3	3.0-6.8	n.i	2.8-5.6
Italie	1.1-7.0	0.5-2.0	3.0-4.0	0.3-3.0	0.1-4.0	0.2-3.0
Argentine	4.6	7	23.7	5.6	n.i	n.i
Chili	11.3	11.8	4.5	0.4	0	18
Chili, Panama, Guatemala, Pérou	3.1-7.7	2.9-4.5	n.i	n.i	n.i	2.4-9.2

Ce tableau résume une partie des résultats de l'étude menée sur la consommation d'édulcorants à travers le monde. Les recherches des différentes études menées pour obtenir ces chiffres ont été effectuées sur des populations différentes et leurs méthodologies ne sont pas identiques. Ceci explique, entre autres, les différences de consommation parfois importantes

entre les pays. Cependant, il permet d'avoir une vision générale de la consommation d'édulcorants à travers le monde en la comparant aux Doses Journalières Admissibles (DJA) (cf chapitre suivant). Nous pouvons constater, qu'aucun des pays mentionnés ne dépassent les DJA et ce, pour aucun des édulcorants indiqués. Il serait intéressant de déterminer si malgré le respect de ces doses, un impact est observé ou non sur le microbiote intestinal humain et si oui à partir de quelle quantité.

1.1.3. Législation

Les édulcorants artificiels sont des additifs alimentaires. A ce titre, ils sont soumis à une évaluation en regard de la sécurité alimentaire avant d'être introduits sur le marché. L'Union Européenne, la Commission européenne, le Parlement européen et le Conseil, réglementent ainsi leur utilisation (14). En Suisse, les fabricants ont l'obligation de mentionner l'utilisation d'édulcorants sur les étiquettes de produits industriels ainsi que la substance spécifique, en se référant soit au numéro E soit à son appellation complète (ex : E954 ou saccharine) (1,14). En revanche, il n'est pas obligatoire d'indiquer les doses exactes d'édulcorants contenues dans un produit, raison pour laquelle il est difficilement possible de connaître les quantités précises d'édulcorants consommées par un-e habitant-e suisse (1).

L'European Food Safety Authority (EFSA) est l'autorité de santé chargée d'évaluer les risques de la consommation des édulcorants en regard de la sécurité alimentaire en Europe (14). Les comités d'experts FAO/OMS et JEFCA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) mettent au point des normes alimentaires, des lignes directrices et des codes d'usages internationaux visant à protéger la santé des consommateurs et des consommatrices et à assurer des pratiques en fixant les DJA des édulcorants (15). Seuls les édulcorants intenses sont soumis à cette dernière (8).

L'ordonnance du Département Fédéral de l'Intérieur (DFI) sur les additifs admis dans les denrées alimentaires a émis des conditions d'utilisations. Les bonnes pratiques de fabrication sont considérées comme étant respectées si (16):

- 1) L'additif est dosé selon des formules de composition permettant d'obtenir des produits de qualité conformes aux usages de la branche
- 2) La dose utilisée ne dépasse pas la dose requise pour obtenir l'effet recherché
- 3) L'utilisation d'additif n'induit pas le consommateur en erreur.

1.1.4. Les différentes catégories d'édulcorants

Il existe plusieurs catégories d'édulcorants. Comme mentionné plus haut, le terme édulcorant comprend également le sucre de table. Ainsi nous distinguons trois catégories (8) :

- 1) Les édulcorants naturels : ex : saccharose, fructose, glucose etc.
- 2) Les édulcorants de masse : ex : sorbitol, mannitol, xylitol, isomalt etc.
- 3) Les édulcorants intenses : ex : acésulfame-K, aspartame, saccharine, cyclamate etc.

Nous avons décidé de nous focaliser sur la catégorie des édulcorants intenses pour plusieurs raisons. La première étant la volonté et la nécessité de cibler notre travail de Bachelor sur un type d'édulcorant, ne pouvant pas tout étudier. La deuxième étant que, comme mentionné plus haut, contrairement aux édulcorants de masse, une DJA a été fixée pour les édulcorants intenses (8), signifiant qu'une consommation au-delà de ces quantités pourrait être nocive et qu'en conséquence, leur consommation n'est pas anodine. De plus, de ce que nous avons pu lire et entendre, ce sont ceux qui sont le plus controversés d'un point de vue sanitaire et nous trouvons donc intéressant de chercher à comprendre leur impact potentiel sur le microbiote intestinal humain.

Les dix édulcorants intenses actuellement autorisés en Suisse sont les suivants (1):

- Acésulfame-K (E950)
- Aspartame (E951)
- Néotame E 961)
- Sels d'aspartame-acésulfame (E962)
- Cyclamate (E952)
- Saccharine (E954)
- Sucralose (E955)
- Glycosides de stéviol (E960)
- Néohepéridine DC (E959)
- Thaumatine (E957)

Chacun d'entre eux possède des avantages et inconvénients dans leur utilisation ; résistance à la chaleur, pratique d'emploi, goût, saveur, arrière-goût, effet sur la glycémie (8), c'est pour cela qu'ils sont très souvent utilisés ensemble afin d'obtenir des propriétés physico-chimiques intéressantes pour les industries agroalimentaires.

Tableau 2 : Les édulcorants intenses les plus fréquemment utilisés

Édulcorants intenses	E	DJA (mg/kg)	Pouvoir sucrant*	Produits
Acésulfame-K	E-950	0-15 (17)	100-200 (1)	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : boissons rafraîchissantes, jus de fruits, sirops, boissons lactées, desserts, glaces, pâtisseries, bonbons, sauces, édulcorants de table, fruits ou légumes en conserves, chewing-gum, céréales de petit déjeuner, produits de boulangerie, boissons alcoolisées, bières (18)
Aspartame	E-951	0-40 (17)	100-200 (1)	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : boissons rafraîchissantes, confitures, desserts, édulcorants de table, poudre cristallisée, pâtisseries et chewing-gums (19)
Néotame	E-961	0-2 (17)	7000-13000 (1)	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés, exhausteur de goût : limonades, desserts, bonbons, confitures, crèmes glacées, produits laitiers, compléments alimentaires, soupes et sauces, chewing-gums et bonbons, édulcorant de table (20)
Sel d'aspartame-acésulfame	E-962	20	350 (1)	Produits laitiers fermentés aromatisés réduits en calories ou sans sucres ajoutés, glaces réduites en calories ou sans sucres ajoutés, conserves de fruits ou légumes aigre doux, fruits ou légumes en conserves réduits en calories ou sans sucres ajoutés, préparations à base de fruits hors compotes sans sucres ajoutés, produits chocolatés réduits en calories ou sans sucres ajoutés, certaines confiseries réduites en calories ou sans sucres ajoutés (21)
Cyclamate	E-952	0-7 (17)	25-30 (1)	Produits à valeur énergétique réduite : limonades, boissons pour sportifs, produits laitiers, céréales pour petit-déjeuner, confitures, desserts, biscuits, chocolats, sauces et bonbons, aérosol crème de chantilly (22)
Saccharine	E-954	0-5 (17)	300-400 (1)	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : édulcorant de table, limonades et boissons à base de fruits, thé glacé, boissons lactées, confitures, sucreries, pâtisseries, assaisonnements et sauces, crème glacée, desserts, chewing-gum, conserves de poisson et de fruits, chocolat, confitures (23)
Sucralose	E-955	0-15 (17)	600 (1)	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : édulcorants de table, fruits transformés, boissons rafraîchissantes, chewing-gums, pâtisseries, produits laitiers, crèmes glacées, desserts et assaisonnements pour salade (24)
Glycosides de stéviol	E-960	0-4 (17)	300 (1)	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : boissons non alcoolisées aromatisées (boissons rafraîchissantes, boissons à base de lait et de soja), bières, crèmes glacées, préparations à base de légumes et de fruits, confitures, chocolats, sucreries, chewing-gums, céréales pour petit-déjeuner, desserts, sauces, compléments alimentaires et édulcorants de table (25)
Neohesperidine dihydrochalcone	E-959	0-5 (17)	600 (1)	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : chewing-gums, bonbons, limonades, produits laitiers, crèmes glacées et desserts (26)
Thaumatococine	E-957	- (17)	2500 (1)	Exhausteur de goût : produits laitiers fermentés aromatisés, glaces, produits chocolatés, certaines confiseries, chewing-gum, boissons aromatisées, desserts, édulcorants de table, compléments alimentaires (27)

* comparé au saccharose qui a un pouvoir sucrant de 1

1.1.5. Composition, métabolisme, absorption et excrétion

Afin d'étudier leur impact potentiel sur le microbiote intestinal humain, il est primordial de connaître leur composition et leur devenir dans notre organisme une fois ingérés, ceci afin d'avoir un œil critique sur la réalisation des études faites à ce sujet. Les édulcorants intenses ne sont pas tous absorbés, métabolisés et excrétés de la même façon.

A) Acésulfame-K

Composition chimique

L'acésulfame-K est un édulcorant non nutritif appartenant à la catégorie des dioxydes d'oxathiazinone. Cet édulcorant est un dérivé hydrophile d'acide organique. Il est très résistant à la chaleur, se dissout facilement dans l'eau et possède un très grand pouvoir sucrant (28).

Absorption

Après ingestion, il se retrouve rapidement dans la circulation sanguine systémique et est distribué aux différents tissus de l'organisme par ce biais-là (28).

Métabolisation

Dans les études effectuées chez les animaux, in vitro et même chez les humains, il a été observé que ce dernier n'était pas métabolisé par l'organisme. Aucun métabolite n'a été retrouvé (28).

Excrétion

L'acésulfame-K est donc excrété principalement par les reins et on retrouve la quasi-totalité de la dose ingérée dans les urines après 24h. Moins de 1% de cette dose se retrouve dans les selles (28).

B) Aspartame

Composition chimique

L'aspartame est composé de deux acides aminés (l'acide L-aspartique et la L-phénylalanine) qui se présentent sous la forme d'un ester méthylique. En tant que tel, il contient des calories, mais du fait de son très fort pouvoir sucrant, la quantité nécessaire pour fournir le goût sucré n'apporte qu'une quantité négligeable de calories (28).

Absorption

L'aspartame est digéré sous forme de trois différents composants dans la lumière du tube gastro-intestinal ainsi que dans les cellules de la muqueuse intestinale interne : le méthanol, l'acide aspartique et la phénylalanine. Ce sont ces trois composés qui vont atteindre la circulation sanguine en passant la barrière intestinale. L'aspartame en tant que tel, n'atteint donc pas la circulation sanguine, mais ce sont ses trois produits de la digestion qui le qui se retrouvent dans le sang (28).

Métabolisation et excrétion

Les trois produits de cette digestion sont métabolisés de façons différentes : le méthanol est métabolisé en formaldéhyde puis est oxydé en acide formique. Il est ensuite excrété en majorité par les urines ou par voie respiratoire en étant oxydé en dioxyde de carbone. Les deux autres produits sont des acides aminés, ceux-ci sont convertis en oxaloacétate dans les entérocytes par transamination, et sont ensuite dirigés dans la circulation portale. Ils peuvent ainsi participer au cycle de l'urée et à la gluconéogenèse. L'excès est éliminé dans les urines (28).

C) Le néotame

Composition chimique

La structure chimique du néotame ressemble à celle de l'aspartame, elle est dérivée de deux acides aminés dont la phénylalanine. Il est le résultat d'une réaction entre l'aspartame et le 3,3-diméthyle-butyraldéhyde (20).

Absorption, métabolisation et excrétion

Le néotame est absorbé par l'organisme. En revanche, il n'est pas métabolisé par ce dernier et est donc excrété sous forme inchangée dans les selles et les urines (20).

D) Le sel d'aspartame-acésulfame-K

Composition chimique

Le sel d'aspartame-acésulfame-k est obtenu en additionnant l'aspartame et l'acésulfame-K (29).

Absorption, métabolisation et excrétion

Aucune donnée trouvée

E) Le cyclamate

Composition chimique

Le cyclamate est un sel synthétisé à partir de sodium de l'acide cyclamique.

Absorption

Le cyclamate n'est absorbé qu'en petite quantité par l'intestin (30).

Métabolisation et excrétion

La partie non absorbée est éliminée dans les selles. La quasi-totalité de la partie absorbée est excrétée dans les urines sous forme inchangée (30). Chez certaines personnes, une fraction du cyclamate est transformée en cyclohexylamine par les bactéries de la microflore gastro-intestinale (22).

F) La saccharine

Composition chimique

Actuellement, la saccharine est produite à partir du procédé appelé la diazotation de l'acide anthranilique. La saccharine est un acide soluble dans l'eau qui peut être transformé en sel, ce qui la rend moins résistante à la chaleur (28).

Absorption

85 à 95% de la saccharine est absorbée puis distribuée via les protéines plasmatiques aux différents organes du corps par la circulation sanguine. Ainsi moins de 15% se retrouve en contact avec le microbiote intestinal (28).

Métabolisation et excrétion

Comme l'acésulfame-K, la saccharine n'est pas métabolisée par l'organisme, elle est éliminée dans les urines en majorité, ainsi qu'en quantité faible dans les selles (28).

G) Le sucralose

Composition chimique

La structure du sucralose est identique au saccharose car il est fabriqué à partir de ce dernier. Les groupes hydroxyles en position 4, 10 et 60 sont remplacés par du chlore afin de former un édulcorant au pouvoir sucrant beaucoup plus important que le saccharose.

Absorption et métabolisation

Le niveau d'absorption et de métabolisation du sucralose est très faible voir quasiment nul, ce qui lui confère une valeur calorique nulle.

Excrétion

Le sucralose se retrouve sous forme inchangée dans les selles et pratiquement inchangée dans les urines (28).

H) La stévia

Composition chimique

Les extraits de la plante de stévia qui confèrent le goût le plus sucré sont le glycoside stevioside et le glycoside rebaudioside. Ce sont donc ceux-ci qui sont utilisés par les agroalimentaires comme édulcorants.

Absorption, métabolisation et excrétion

Tout se passe au niveau du côlon où ceux-ci sont hydrolysés en stéviol. Celui-ci est ensuite absorbé puis transporté au niveau du foie et glucuronidé. Il est ensuite réacheminé au tractus digestif par la bile, où il sera métabolisé une nouvelle fois en stéviol par les bactéries et ensuite excrété. 95% du stéviol est retrouvé dans les selles (28).

I) La néohespéridine DC

Composition chimique

La néohespéridine DC est produite à partir d'une substance amère provenant de l'orange, la néohespéridine, en la modifiant avec une substance alcaline (26).

Absorption, métabolisation, excrétion

Cette substance n'est que très peu absorbée par l'organisme et est excrétée sans être métabolisée. Les bactéries intestinales modifient une petite fraction de la néohespéridine DC en un produit de décomposition (26).

J) La thaumatine

Composition chimique

La thaumatococcus provient d'un fruit appelé katemfe. Elle est constituée de deux protéines appelées thaumatococcus I et thaumatococcus II, qui lui confèrent son pouvoir sucrant (31).

Absorption, métabolisation et excrétion

Aucune donnée trouvée.

1.1.6. Effets métaboliques des édulcorants sur l'absorption des glucides et le cerveau

Selon plusieurs études, l'ingestion d'édulcorants intenses provoqueraient une absorption facilitée du glucose par une augmentation de l'expression du transporteur de glucose GLUT-2 sur la bordure en brosse des entérocytes. Et c'est ainsi que la prise d'édulcorants et d'aliments glucidiques simultanément ou de manière rapprochée, aurait un impact sur le métabolisme des glucides (32).

Concernant son effet sur le système de récompense, il a été montré que la consommation d'édulcorants ne stimulait pas certaines zones du cerveau de la même manière que le glucose. Cela est principalement expliqué par le fait que les édulcorants ne contiennent pas ou très peu de calories et de ce fait, ils n'ont pas le même effet sur les neurotransmetteurs (33), provoquant par conséquent, un besoin d'en consommer toujours plus et parfois même des aliments qui contiennent des calories (32). En effet, le cerveau n'étant que partiellement satisfait, l'appétit serait augmenté afin de le satisfaire complètement. Ce phénomène est une hypothèse avancée pour expliquer l'association d'une consommation d'édulcorants avec une prise de poids (33).

1.1.7. La population cible

Aux prémices de notre travail, nous avons décidé de restreindre la population des études aux personnes atteintes d'obésité et de diabète, car elles représentent les populations les plus souvent consommatrices de produits édulcorés (10). En effet, les édulcorants, de par leur pouvoir sucrant intense et leur faible apport en calories, semblent être une solution adéquate dans l'objectif de perdre du poids ou de le maintenir. De plus, au vu de leur faible impact sur la glycémie, ils sont également perçus comme étant un outil intéressant dans la prise en charge du diabète, permettant aux personnes atteintes de diabète de pouvoir consommer des produits au goût sucré sans impacter leur glycémie. Effectivement, seuls les sucres métabolisables ont la capacité de créer une réponse insulinaire (32). Ainsi, ces raisons en font des populations susceptibles d'être à risque d'une consommation importante d'édulcorants artificiels (34). C'est pour cela que nous souhaitons impliquer plus particulièrement ces personnes dans nos recherches. Malheureusement, les données étant encore limitées sur le sujet, nous

avons été dans l'obligation d'élargir notre population de recherche à tous les adultes en bonne santé et malades.

1.1.8. Sujet abordé fréquemment par les patient-e-s

La question des édulcorants est couramment posée aux diététicien-ne-s par les patient-e-s qui souhaitent savoir si leur utilisation est utile et sans danger pour leur santé. En effet, ces molécules étant souvent sujettes à controverse dans les médias et la littérature scientifique, il n'est pas toujours évident pour les patient-e-s d'avoir un avis sur la question. De plus, en vue de la forte communication faite par les industries agroalimentaires pour promouvoir ces produits allégés, il est difficile pour eux•elles d'avoir un avis éclairé et objectif. En outre, il n'est pas toujours évident pour les diététicien-ne-s de répondre de manière claire, car il peut être compliqué d'obtenir des recommandations concrètes et limpides des flux d'informations disponibles. C'est pour cela, qu'il y a une réelle nécessité de passer en revue les informations disponibles et récentes à ce sujet concernant l'impact de ces molécules sur notre organisme. Personnellement, nous avons décidé de nous focaliser sur leur potentiel impact sur le microbiote intestinal humain, car c'est un sujet qui nous intéresse fortement et qui est largement étudié depuis quelques décennies. En effet, de nouvelles façons de l'étudier sont maintenant disponibles, et il existe donc une possibilité d'obtenir des réponses à nos questions.

1.2. Le microbiote intestinal

1.2.1. Définition

Le microbiote intestinal est défini comme étant «un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des archées» (3). Il contient plus de 100 000 milliards de micro-organismes soit 10 fois plus que le nombre de cellules composant le corps humain, ce qui équivaut à plus d'un kilogramme de micro-organismes dans le tube digestif (35). On observe des bactéries tout au long de ce dernier de la bouche à l'anus mais c'est dans le côlon, long de 1,5 mètre, où l'on trouve la concentration majeure de bactéries, mille fois supérieure à celle dans l'iléon (36). Le microbiote est aujourd'hui considéré par la science comme étant un organe à part entière (3). Composé de 10^4 bactéries réparties en 160 espèces bactériennes chez un individu donné, la composition bactérienne du microbiote intestinal varie d'un-e individu-e à l'autre. En effet, environ un millier d'espèces bactériennes ont été identifiées. Ces 10^4 bactéries sont divisées en 4 phyla : *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* et

Proteobacteria (Figure 1) (37). Le microbiote intestinal est unique à chacun-e, cependant les phyla *Firmicutes* et *Bacteroidetes* sont dominants et représentent respectivement 60-75% et 30-40% du microbiote intestinal des êtres humains (3).

Phyla	Genres
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Lactobacillus</i> , etc.
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Escherichia</i> <i>Desulfovibrio</i> <i>Helicobacter</i> , etc.
<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i> , etc.

Figure 1 : Phyla et quelques genres microbiens dominants dans le tube digestif de l'être humain

La colonisation microbienne débute à la naissance, et son intensité varie en fonction du mode d'accouchement (par voie basse ou par césarienne), ainsi que du mode d'allaitement (lait maternel ou lait artificiel). Elle évolue et se stabilise jusqu'à l'âge de 2 ans environ. La composition microbienne est un élément crucial pour la maturation du système immunitaire de l'individu-e. Si celle-ci est déséquilibrée, elle pourrait avoir un impact sur la santé de l'hôte. On utilise également l'appellation « dysbiose » pour évoquer le déséquilibre du microbiote (35). Selon Wikipédia, le terme dysbiose signifie « le déséquilibre de l'écosystème bactérien (aussi appelé microbiote) présent dans et sur le corps d'un organisme [...] ». Ce déséquilibre se traduit souvent par la réduction de diversité en taxa bactériens, la réduction en diversité et richesse génique (métagénomique) et un excès d'un ou plusieurs pathobiontes (bactéries pathogènes du microbiote) » (38). La dysbiose est opposée à l'eubiose qui est l'équilibre du microbiote. Cette dysbiose pourrait faciliter l'apparition de certaines pathologies comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), et plus précisément, le syndrome de l'intestin irritable (SII), l'allergie, l'obésité ou encore les maladies métaboliques, etc. (35).

Une cohorte suivant près de 600 nouveaux nés a démontré par l'analyse du microbiote intestinal à l'aide de la métagénomique, que l'accouchement par voie basse favorisait la transmission de bactéries vaginales mais aussi intestinales comme le phylum *Bacteroidetes* ou le genre *Bifidobacterium*, qui ont un rôle majeur pour le développement du système immunitaires (39,40). On comprend donc que le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans l'immunité et ce dès la naissance. Après l'âge de deux ans, le microbiote est propre à chacun-e et relativement stable dans le temps. Lors d'une éventuelle altération, notamment après une cure

d'antibiotique, on observe ce que l'on appelle la résilience soit le retour à l'état « normal » de notre microbiote (3).

Le microbiote intestinal est un monde vaste que les scientifiques décrivent à l'aide de la taxonomie. La Revue des Microbiotes numéro 4 précise que la taxonomie est la science de la classification. Elle permet d'ordonner des éléments en différents groupes (ou taxons) selon leurs caractères communs, des plus généraux aux plus particuliers. Elle peut, par conséquent, être évolutive en fonctions des découvertes ou des principes adoptés. Sa représentation graphique est souvent celle d'un arbre ou tout simplement de niveaux (41).

On distingue sept niveaux de classification énumérés du premier au dernier niveau : domaine, phylum, classe, ordre, famille, genre et espèces.

La classification actuelle distingue trois domaines : Bactéries, Archées et Eucaryotes. Par ailleurs, le phylum est une lignée évolutive, c'est-à-dire que les espèces le composant proviennent toutes d'un même ancêtre. On parle d'un phylum au singulier et de phyla au pluriel.

Voici une figure schématisant la taxonomie du premier niveau, le domaine Bactéries, le phylum *Firmicutes*, la classe *Bacilli* etc (Figure 2) (41).

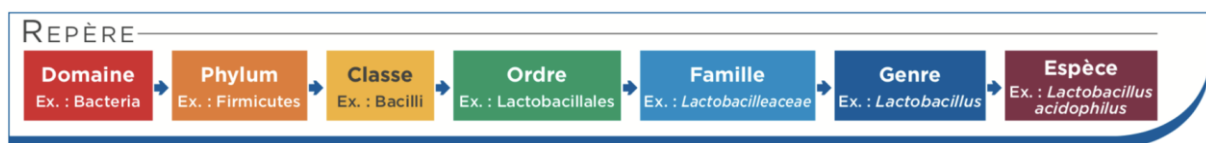


Figure 2 : Repère taxonomique

1.2.2. Fonctions du microbiote

Le microbiote a des fonctions clés telles que la dégradation des polysaccharides végétaux (fibres alimentaires) qui sont indigestes pour l'hôte, la biosynthèse des vitamines et des acides aminés essentiels, la détoxification des xénobiotiques (substances étrangères à notre corps), la résistance aux agents pathogènes et le développement du système immunitaire. En effet, le microbiome est désormais lié à de nombreux domaines auparavant considérés comme sans rapport avec les micro-organismes comme le rythme circadien, les neurosciences, la biologie du cancer, la médecine légale ou encore les maladies métaboliques (42).

A) Effet barrière et fonctions immunitaires

La colonisation bactérienne, et cela dès la naissance, est indispensable à la création d'une barrière immune intestinale et, à sa durabilité tout au long de la vie de l'hôte.

Des échanges mutuels de nutriments et de métabolites entre hôte et bactéries ont lieu pour permettre la survie des deux parties. Plusieurs mécanismes de défense et de régulation sont mis en place pour assurer l'isolement des bactéries dans la lumière intestinale, ainsi que le maintien de l'homéostasie intestinale (43). L'épithélium intestinal est la première barrière contre les bactéries intestinales. C'est une barrière physico-chimique efficace, aisément consolidée en cas d'agression grâce à son renouvellement cellulaire rapide (44).

Au niveau de l'iléon, dans les cryptes, se situent les cellules de Paneth qui, à l'aide des entérocytes, produisent des peptides microbicides. Ces derniers coopèrent avec le mucus sécrété par les cellules spécialisées de l'intestin pour réduire les contacts entre bactéries et épithélium (45). Les cellules spécialisées sont recouvertes de mucines, des protéines glycosylées qui sont, une fois gélifiées, à l'origine du mucus (46).

Au niveau du côlon, comme cité précédemment, une densité colossale de bactéries, bien plus élevée que dans l'iléon, contribue également à l'effet barrière. Le nombre de bactéries étant élevé, on y trouve également davantage de cellules à mucus. Ces dernières ont la capacité de former des films muqueux. Un premier film, qui constitue une couche externe, où s'accumulent les bactéries se nourrissant de substrats nécessaires à leur développement. Puis un second film, qui forme une couche interne quasiment stérile, servant d'interface entre le milieu des bactéries et la muqueuse épithéliale (46).

Pour illustrer ce concept nous pouvons prendre l'exemple de la colite ulcéreuse, une forme de MICI associée au microbiote commensal. Le concept actuel serait que, le contact entre les bactéries et les cellules immunitaires de la muqueuse déclenche une réaction immunitaire inflammatoire. L'hypothèse abordée est qu'une couche de mucus interne défectueuse entraînerait un contact bactérien accru avec l'épithélium. Cette idée est soutenue par l'observation que des souris exemptes de MUC2 (protéines) développent une colite grave et finalement un cancer du côlon. En effet, chez les souris exemptes de MUC2, il n'y a pas du tout de couche de mucus et les bactéries sont en contact direct avec les cellules épithéliales (46).

Après la barrière intestinale, une seconde ligne de défense est mise en place. Elle est constituée de l'ensemble des cellules immunes hématopoïétiques présentes dans la *lamina propria* ou chorion, la zone sub-épithéliale de notre tube digestif. Celui-ci coopère avec l'épithélium pour renforcer la barrière intestinale. Parmi ces cellules, on retrouve les phagocytes, les cellules dendritiques et lymphoïdes innées, qui participent à l'immunité innée et qui sont rapidement mobilisables, ainsi que les lymphocytes T et B appartenant à l'immunité adaptative et moins vite mobilisables (43).

B) Fonctions métaboliques

La nourriture des bactéries du microbiote est constituée de glucides et de protéines contenus dans les fibres alimentaires non digérées et apportées via l'alimentation de l'hôte. La symbiose de l'hôte dépend donc en partie de son style alimentaire. La biotransformation des substrats par le microbiote permet de nourrir les bactéries mais aussi d'apporter à l'hôte des métabolites diverses.

i. Métabolisme des glucides

Selon les régimes alimentaires, 10g à 60g par jour de glucides sont acheminés au côlon. Ce sont différentes bactéries du microbiote intestinal qui se chargent de la dégradation des fibres et des substrats glucidiques complexes, pour obtenir un substrat viable à l'assimilation. Pour cela, les bactéries suivent « une chaîne trophique de dégradation anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires » (3). Cette fermentation a lieu principalement dans le côlon droit (37).

Tout d'abord, il y a la dégradation des polymères en plus petits fragments via des enzymes (polysaccharides, glycosidases, etc) produites par les bactéries du microbiote dites « fibrolytiques » appartenant principalement aux genres : *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*. Ensuite, via la voie de la glycolyse, les fragments sont transformés en pyruvate, puis celui-ci est transformé, par différentes voies métaboliques, en acides gras à chaînes courtes (AGCC) : l'acétate, produit par la majorité des espèces du côlon comme les *Bacteroides* ou le *Clostridium*, puis et le propionate, synthétisé principalement par les genres *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*. Enfin, le butyrate, produit par les espèces du genre *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia* et *Faecalibacterium* (3,47). Le propionate est absorbé par la muqueuse du côlon et régule la production hépatique de cholestérol. Tandis que le butyrate a des effets trophiques et immunomodulateurs (37).

ii. Métabolisme des gaz

Les processus de fermentation qui se déroulent dans le côlon produisent des gaz et majoritairement de l'hydrogène. L'élimination de l'hydrogène peut se faire de plusieurs manières. Il peut être soit éliminé par émission de gaz rectaux ou par voie pulmonaire, soit par transformation à l'aide des bactéries du microbiote appelées hydrogénotrophes. Il existe trois types de transformation : soit en méthane (par les archées méthanogènes présents à 30 – 50% dans le microbiote des adultes), soit en acétate (par les bactéries acétogènes) ou encore en sulfures (par les bactéries sulfatoréductrices principalement par les *Desulfovibrio* qui ont des effets délétères pour les cellules du côlon) (3).

iii. Métabolisme des protéines

La biodégradation des protéines est moins importante que celle des glucides, mais elle est essentielle car certaines bactéries coliques (des genres *Veillonella*, *Fusibacterium*, *Clostridium*, etc.) ne pouvant pas fermenter les glucides, dépendent de l'azote pour se nourrir. Le métabolisme des protéines se déroule en plusieurs étapes et est assuré par plusieurs bactéries qui ont des rôles complémentaires. La première étape est l'hydrolyse des protéines en petits peptides assurée par des bactéries protéolytiques appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. En second, d'autres espèces bactériennes capables d'assimiler ces petits peptides en ressortent des acides aminés, utiles à d'autres bactéries incapables d'assimiler directement les peptides. Par la suite, les acides aminés sont fermentés grâce à plusieurs réactions d'oxydation et de réduction dont la désamination, qui aboutit à la formation d'AGCC (acétate, propionate, butyrate et ammoniac). L'ammoniac, via la circulation portale, rejoint le foie et est converti en urée puis éliminé dans les urines. Il sert également de source d'azote à certaines bactéries du microbiote dites « aminotransférase » (3).

iv. Métabolisme des lipides

Chez l'être humain, la quantité de lipides arrivant au côlon varie entre 5 et 8g par jour, et peut s'accroître lors de pathologies telles que l'insuffisance pancréatique, les résections intestinales et d'autres encore (48). Les lipides présents dans le côlon proviennent des lipides alimentaires non absorbés dans l'intestin grêle, de la desquamation des colonocytes et des lipides bactériens.

Au niveau du métabolisme, les acides gras suivent une chaîne de métabolisation (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation, etc.) à l'aide des bactéries du microbiote colique (3).

Nombreuses d'entre elles possèdent des lipases capables d'hydrolyser les acides gras à chaîne longue (49).

Nous trouvons également du cholestérol au niveau du côlon. Celui-ci provient à 70% de la bile, à 20% de l'alimentation et le 10% restant provient de la desquamation des cellules épithéliales intestinales. Le cholestérol est converti en un substrat, le coprostanol qui n'est pas absorbé et donc est éliminé dans les selles (50). L'efficacité de ce processus est propre à chaque individu et le taux de coprostanol dans les selles pourrait être un marqueur de la réduction du taux de risque cardiovasculaire et la cancérogénèse colique (3). Plusieurs études menées en 1970 ont montré que pour la majorité des individus, le cholestérol était métabolisé à une hauteur de plus de 70% par le microbiote et seulement à 20% pour une minorité de la population étudiée (51,52). Lors d'une autre étude dirigée en 2005, il a été démontré qu'il fallait une quantité de bactéries coprostanoligènes minimale de 10^6 par gramme de selles fraîches pour convertir partiellement le cholestérol et au moins 10^8 coprostanoligènes par gramme de selles fraîches pour une conversion totale (53).

1.2.3. Historique

Pasteur, en 1885, a formulé l'hypothèse d'élever et de garder en bonne santé un animal dépourvu de micro-organismes. N'étant pas convaincu mais, ayant le ressenti qu'une symbiose existait entre les mammifères et les bactéries, il a voulu essayer l'expérience (35). La symbiose est définie selon Larousse, comme une « association étroite de deux ou plusieurs organismes différents, mutuellement bénéfique, voire indispensable à leur survie » (54).

C'est 10 ans plus tard, que deux chercheurs allemands sont parvenus à maintenir en vie pendant 8 jours un cobaye exempt de germes. En 1946, aux États-Unis, l'Université de Notre-Dame, a permis la reproduction d'un couple de rats sans germe. Cette réussite a donné naissance au premier élevage d'animaux sans germe, et ceux-ci se sont étendus dans de nombreux pays. Cette méthode constitue « le meilleur modèle *in vivo* pour étudier le microbiote et son influence sur la physiologie de l'hôte » (35).

1.2.4. Analyse du microbiote

Jusqu'aux années 1980, on étudiait le microbiote intestinal avec des techniques de cultures ne prenant en compte qu'environ 30% des micro-organismes présents dans notre microbiote intestinal, la plupart d'entre eux étant rapidement détruits au contact de l'oxygène (35,36). Depuis les années 2000, les progrès techniques ont donné place à la métagénomique. La Revue des Microbiotes Numéro 1 (35), précise que la métagénomique est la méthode d'étude de l'ensemble des génomes des populations de micro-organismes présents dans un

écosystème donné à partir d'un échantillon prélevé. Elle repose sur le séquençage à haut débit de l'ensemble de l'ADN sans distinction entre les organismes. Cette méthode a affirmé l'importance numérique des populations bactériennes du microbiote intestinal, leur diversité et leur richesse fonctionnelle (36).

Les étapes essentielles pour une analyse du microbiote intestinal ont été standardisées et mises à disposition de la communauté scientifique à travers le projet européen IHMS (International Human Microbiome Standards). Selon Blottière et Doré, il existe deux stratégies pour obtenir des données à partir d'échantillons d'ADN métagénomique :

La plus utilisée et la plus accessible est l'approche ciblée. Elle consiste à amplifier par PCR (polymerase chain reaction) un gène (ou une région d'un gène), puis à séquencer l'ensemble des amplicons¹ ainsi obtenus. La cible principale est une région du gène codant l'ARNr 16S qui est maintenant utilisée comme marqueur universel de la phylogénie bactérienne. Ce gène de structure mosaïque, est constitué de régions très conservées et de régions variables. Suivant les auteur-e-s, les méthodes de séquençage (longueur des lectures) et l'objectif des études, différentes régions sont ciblées. Cette approche phylogénétique ou méta-taxonomique, permet, malgré les biais, d'appréhender la composition en espèces d'un échantillon. La seconde stratégie, appelée métagénomique globale ou métagénomique « shotgun », consiste à séquencer directement l'ensemble de l'ADN de l'échantillon sans cette amplification ciblée. Cette approche permet d'accéder à l'ensemble des gènes dominants présents dans l'échantillon et donc d'accéder aux fonctions du microbiome (4).

La métagénomique (Figure 3) (4), nécessite un catalogue référentiel, c'est-à-dire une banque de données des gènes précédemment observés. Le premier catalogue a été publié en 2010, et était composé de 3,3 millions de gènes sans doublons identifiés à partir des selles de 124 Européens (55). Ce catalogue a été augmenté récemment en incluant les gènes présents dans les selles de 1 267 individus issus des trois zones géographiques différentes (Europe, Amérique et Chine). Aujourd'hui, il comprend 10 millions de gènes (56).

Il existe également un catalogue avec les gènes de 184 souris. Lorsque l'on compare le catalogue humain avec celui des souris, on ne retrouve que 4% de similitudes. En revanche, la comparaison des fonctions connues des gènes humains versus souris montre une similarité fonctionnelle de 80%.

¹Amplicon = produit de l'amplification

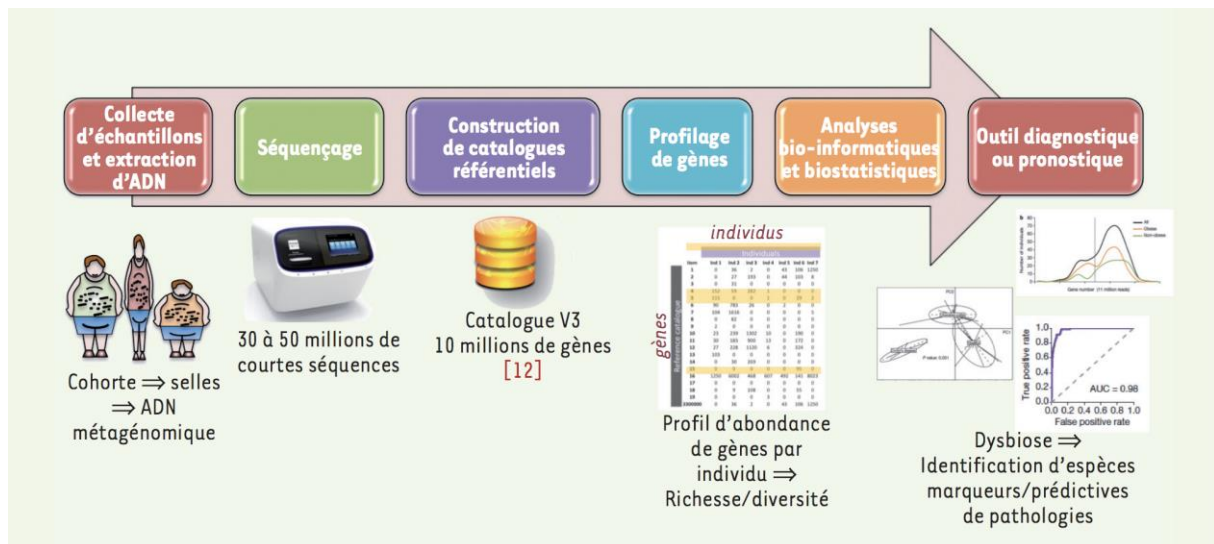


Figure 3 : Le principe de la métagénomique

A ce jour, nous commençons à connaître et comprendre le rôle que le microbiote peut jouer sur la santé et le bien-être des individu-e-s, notamment pour le système immunitaire, les allergies et les maladies inflammatoires de l'intestin. Les scientifiques sont à la recherche de nouvelles connaissances sur le sujet. C'est pourquoi, un projet nommé MetaHIT, financé par la Commission européenne, lancé en 2008 et abouti en 2012, avait pour « objectif d'établir des corrélations entre les gènes du microbiote intestinal humain et l'état de santé (ou de maladie) de l'hôte qui héberge ce microbiote » (57). Les scientifiques ont focalisé leur travail sur les MICI et l'obésité. Afin d'analyser la faisabilité de la métagénomique comparative de l'intestin humain, entre les cohortes et les protocoles, et d'obtenir un premier aperçu des points communs et des différences entre les microbiomes intestinaux de différentes populations, ils ont séquencé 22 métagénomes européens provenant d'individu-e-s Danois, Français, Italiens et Espagnols. Leurs métagénomes ont été comparés à ceux des séquençages d'ADN existants (13 Japonais, 2 Américains) et de pyroséquencages existants (2 Américains) soit au total 39 individus (58).

Résultats :

- La composition phylogénétique des échantillons nouvellement séquencés confirme que les phyla *Firmicutes* et *Bacteroidetes* constituent la grande majorité du microbiote intestinal humain. Le genre *Bacteroides* était le plus abondant mais aussi le plus variable d'un échantillon à l'autre ce qui concorde avec les observations précédentes (58).

- Les microbes présents dans l'intestin humain subissent une pression sélective de la part de l'hôte, ainsi que de la part de concurrents microbiens. Cela conduit généralement à une homéostasie de l'écosystème dans lequel certaines espèces sont très abondantes et d'autres peu. Certaines espèces peu abondantes, comme les méthano-gènes, remplissant des fonctions spécialisées bénéfiques pour l'hôte. La métagénomique permet d'étudier la présence de fonctions abondantes partagées par plusieurs espèces peu abondantes, ce qui pourrait éclairer sur leurs stratégies de survie dans l'intestin humain. Dans les échantillons analysés, les fonctions moléculaires les plus abondantes remontent généralement à l'espèce la plus dominante. Cependant, il a aussi été identifié que certains groupes bactériens de faible abondance contribuent à plus de 90% à des fonctions essentielles pour le microbiote intestinal. Cet exemple illustre le fait que les espèces ou genres abondants ne peuvent pas révéler toute la complexité fonctionnelle du microbiote intestinal (58).
- L'analyse multidimensionnelle des grappes et l'analyse des composantes principales, ont révélé que les échantillons formaient trois grappes distinctes, nommées entérotypes. Il n'y a donc pas un microbiome intestinal moyen, mais trois arrangements. Le premier entérotipe serait dominé par le genre *Bacteroides*, le deuxième par le genre *Prevotella* et le troisième par le genre *Ruminococcus*. L'abondance des genres pour les trois entérotypes est présentée dans la figure 4 (58).

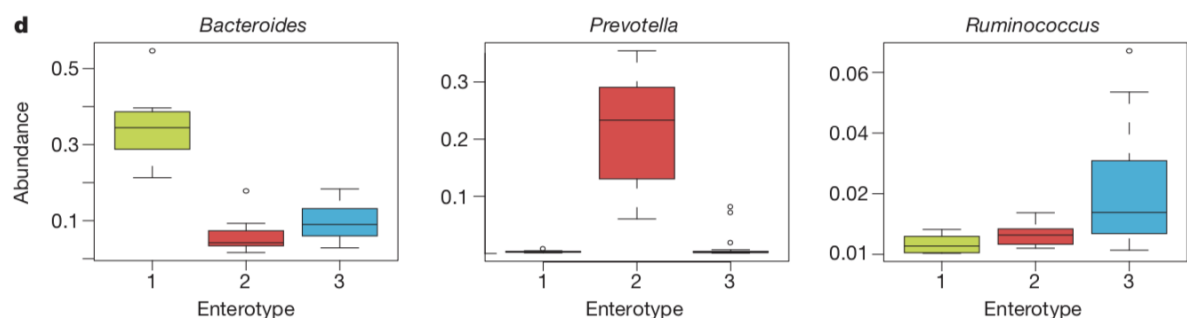


Figure 4 : Différence phylogénétique entre les différents entérotypes

Le genre *Bacteroides* est représenté en vert, le *Prevotella* en rouge et le *Ruminococcus* en bleu.

La métabolomique est une science très récente, située en aval de la métagénomique, qui étudie l'ensemble des métabolites primaires (sucres, acides aminés, acides gras, etc.) et des métabolites secondaires dans le cas des plantes (polyphénols, flavonoïdes, alcaloïdes, etc.) présents dans une cellule, un organe, un organisme (59) .

1.2.5. Maladies métaboliques et inflammatoires

A) Maladies métaboliques

Les habitudes alimentaires semblent être, parmi d'autres facteurs, un déterminant majeur de la composition du microbiote intestinal en entérotypes (60,61). En effet, certains individu-e-s possèdent un microbiome appauvri, tandis que d'autres à l'inverse, ont environ 3 fois plus de gènes dominants et donc d'espèces (62). En associant la quantité de gènes aux entérotypes, nous pouvons dire qu'un microbiote dominé par l'entérotipe *Bacteroides* possède plus souvent un microbiome pauvre en gènes. Dans un essai clinique en 2014, Kong et al. ont démontré qu'un régime alimentaire plus sain (moindre consommation de confiseries et de boissons sucrées, et plus forte consommation de fruits mais aussi de yaourts et de soupes) a été associé à des marqueurs inflammatoires plus faibles, ainsi qu'à une plus grande richesse du microbiote intestinal chez des sujets en surpoids et obèses. Il est donc déductible que la richesse du microbiote est positivement corrélée à un régime alimentaire sain (63). Une pauvreté du génome pourrait être solutionnée par un régime riche en fibres (nourriture des bactéries). Une étude de 50 patient-e-s atteint-e-s d'obésité a montré qu'en plus d'augmenter la diversité en espèces bactériennes, un régime riche en fibres permettait de diminuer le surpoids (64).

B) Maladies inflammatoires de l'intestin

Les MICI, comme la maladie de Crohn ou la rectocolite ulcéreuse hémorragique, sont caractérisées par l'inflammation d'une ou de plusieurs parties de la paroi du tube digestif due à une hyperactivité du système immunitaire. Même si l'étiologie est encore mal connue, nous savons en revanche que les patient-e-s atteint-e-s de MICI présentent une dysbiose. Celle-ci peut être d'origines multiples : une alimentation trop riche en graisse d'origine animale et trop pauvre en fibres avec le régime alimentaire « occidental » (Figure 5B), une rupture brutale de l'équilibre à la suite d'une gastroentérite aiguë ou induite par une antibiothérapie (Figure 5C), une accumulation dans la petite enfance d'événements qui interfèrent avec l'établissement de l'eubiose intestinale, soit l'hypothèse de l'hygiène, c'est-à-dire la mise en place d'une protection extrême vis-à-vis de certains micro-organismes (Figure 5D). Une dysbiose est également la porte d'entrée aux pathobiontes (p. ex. *Escherichia coli*) qui aggravent l'inflammation (65).

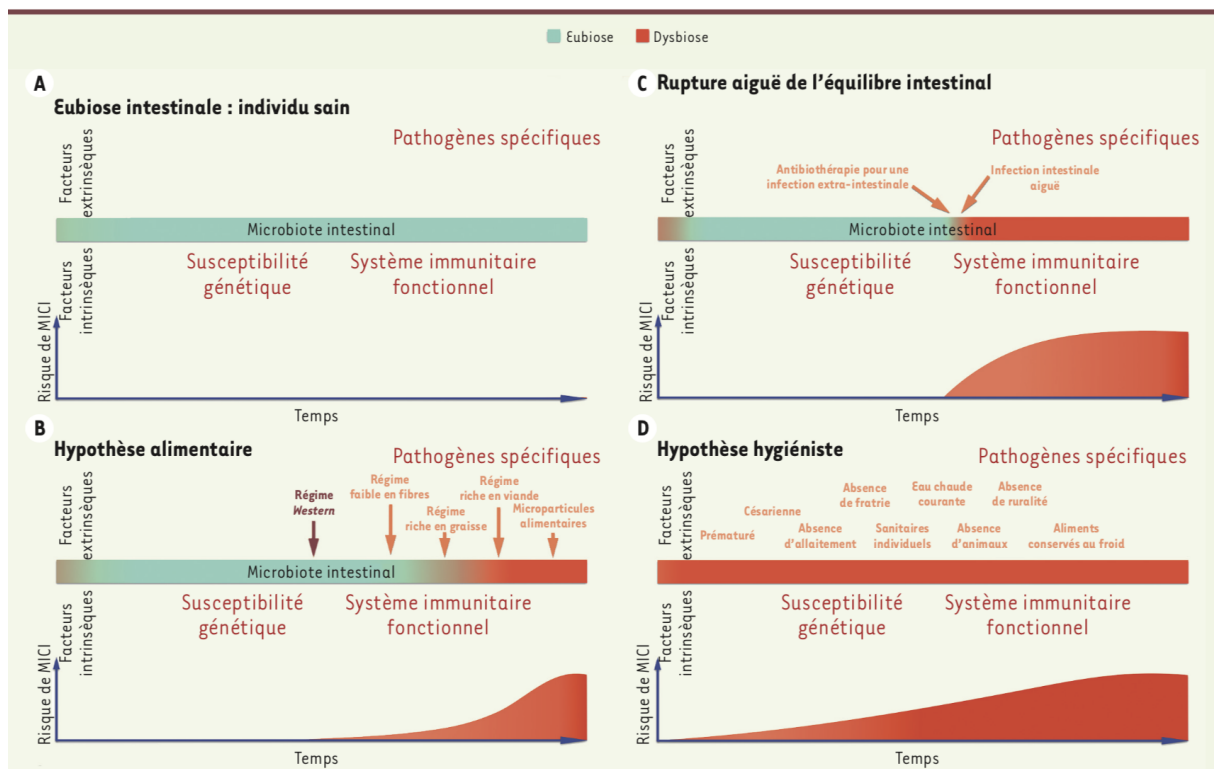


Figure 5 : modification du microbiote intestinal avant le déclenchement d'une MICI

1.2.6. L'impact de l'alimentation sur le microbiote

Au fur et à mesure des années, et avec l'apparition notamment de l'industrialisation, les habitudes alimentaires des pays occidentalisés ont subi des changements draconiens. L'assiette occidentale est maintenant composée de produits raffinés, d'une grande quantité de produits d'origine animale, riches en sucres et en graisses (notamment saturées) à la place jadis, d'aliments frais non transformés sous forme de fruits et légumes et de céréales complètes (66). Plusieurs études ont comparé les microbiotes intestinaux de personnes habitant dans un pays occidental et adoptant un régime dit « occidental » à des populations qui n'ont pas adopté ce régime alimentaire, comme en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie. Les résultats montrent que ces populations non occidentalisées ont une diversité microbienne plus importante comparées aux occidentaux (67,68). Cela est dû à la forte consommation de fibres. En effet, les populations africaines consommeraient de 60g jusqu'à 120g de fibres par jour alors que celles des pays occidentaux en consommeraient seulement 15g par jour (69). Le déficit en fibres entraîne donc une diminution de la diversité du microbiote et donc des fonctions microbiennes. Cela a pour conséquence une moins bonne résilience et une diminution de la production d'AGCC qui contribuent à l'inhibition du développement de nombreuses bactéries pathogènes opportunistes (70). Nous connaissons donc l'impact positif des fibres alimentaires sur notre

microbiote. Mais qu'en est-il du reste de notre alimentation et des additifs que nous consommons chaque jour, plus particulièrement des édulcorants artificiels?

Une étude de Suez et al. (71), publiée en 2014, fait état de la relation entre la composition du microbiote intestinal des souris et leur consommation d'édulcorants. En effet, les résultats indiquent que certains édulcorants apparaîtraient comme problématiques (saccharine, sucralose et stévia) et impacteraient certaines populations bactériennes du microbiote des souris (71). L'impact observé chez la souris, amène à nous interroger sur leurs effets sur le microbiote intestinal humain. Les résultats observés chez les souris 5 ans plus tôt sont-ils transposables à l'être humain? C'est la question à laquelle nous allons tenter de répondre dans notre travail de Bachelor.

2. Question de recherche

2.1. Question de recherche

La consommation d'édulcorants intenses chez la population générale modifie-t-elle la composition du microbiote intestinal ?

2.2. Question PICO

P : Population générale

I/E : Consommation d'édulcorants intenses

C : Pas de consommation d'édulcorants intenses ou consommation de saccharose

O : Modification de la composition du microbiote intestinal

2.3. But et objectifs

Le but était d'étudier l'impact des édulcorants intenses sur le microbiote intestinal humain au travers d'une revue de littérature quasi-systématique.

La finalité de notre Travail de Bachelor (TBSc) était d'éclairer nos lecteurs sur les données actuelles concernant l'impact et les conséquences d'une consommation d'édulcorants intenses sur le microbiote.

Les objectifs de notre TBSc sont :

- D'analyser la littérature pour comprendre les effets d'une consommation des différents édulcorants intenses sur le microbiote intestinal
- D'analyser la littérature pour tenter d'élucider à partir de quelle quantité et quelle fréquence de consommation, les édulcorants intenses ont un impact sur le microbiote
- D'émettre des recommandations pratiques pour les diététicien-nes quant à la consommation des édulcorants par les patient-es

3. Méthodologie

3.1. Introduction

Dans cette partie, nous allons décrire les étapes qui nous ont permis de mener à bien notre TBS. Nous nous sommes tout d'abord intéressées à notre thème en lisant un panel d'articles et de chapitres trouvés sur différentes bases de données et dans les livres. Ensuite, nous avons pu rédiger notre protocole de TBS (Annexe 1), ainsi que le présenter oralement en classe. Lors des recherches et de la rédaction de notre protocole, nous nous sommes rendues compte qu'il serait difficile de trouver suffisamment d'articles correspondants à nos critères d'inclusion. Après discussion avec notre directrice de TBS, nous avons convenu que si nous n'avions pas suffisamment d'études avec comme critère d'inclusion les édulcorants intenses, alors nous nous laisserions la possibilité d'élargir les critères en incluant également les édulcorants de masse.

3.2. Design

Le design d'étude de notre TBS est une revue de littérature quasi-systématique. Nous pensions que de suivre ce design d'étude était la méthode la plus appropriée pour répondre à notre question de recherche. Il aurait été effectivement difficile de réaliser une revue systématique de la littérature devant rassembler de manière exhaustive l'ensemble des données concernant ce sujet.

3.3. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Comme nous avons trouvé suffisamment d'articles sur les édulcorants intenses, nous avons laissé nos critères d'inclusion identiques à ceux choisis dans notre protocole.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none">-Études originales avec tous types de designs (c.à.d observationnelles et interventionnelles), sauf les revues systématiques, les guidelines et les commentaires- Études sur l'impact de tous types d'édulcorants intenses sur le microbiote-Études publiées en langues française et anglaise	<ul style="list-style-type: none">-Études publiées il y a plus de 10 ans (avant la métagénomique)- Études sur les animaux- Études publiées en langues autres que française et anglaise- Études sur l'impact d'autres types d'édulcorants (p.ex. polyols) sur le microbiote

Notre revue de littérature comporte également des études faites in vitro sur des prélèvements de selles humaines.

3.4. Mots-clés

Notre méthode de recherche était basée sur les deux thématiques suivantes : le microbiote et les édulcorants intenses. Pour ces deux thématiques nous avons défini des mots-clés afin de cibler nos recherches. Ces derniers sont répertoriés dans le tableau suivant :

Bases de données	Pubmed	Cinhal	Embase
Microbiote	<i>Microbiota</i>	« Gut Microbiota »	<i>Intestine flora</i>
	« Gut Microbiota »	« microbiota »	
	<i>Alimentary system</i>	<i>Gastrointestinal System</i>	
		<i>Digestiv System</i>	
Édulcorants	<i>non-nutritive sweeteners</i>	<i>Sweetening Agents</i>	<i>Acesulfame</i>
	<i>Artificial sweeteners</i>	<i>Aspartame</i>	<i>Aspartame</i>
		<i>Cyclamate</i>	<i>Cyclamate sodium</i>
		<i>Saccharin</i>	<i>Mannitol</i>
		<i>Sorbiol</i>	<i>saccharin</i>
		<i>Xylitol</i>	<i>Sorbitol</i>
			<i>Sucralose</i>
			<i>sweetening agent</i>
			<i>Xylitol</i>

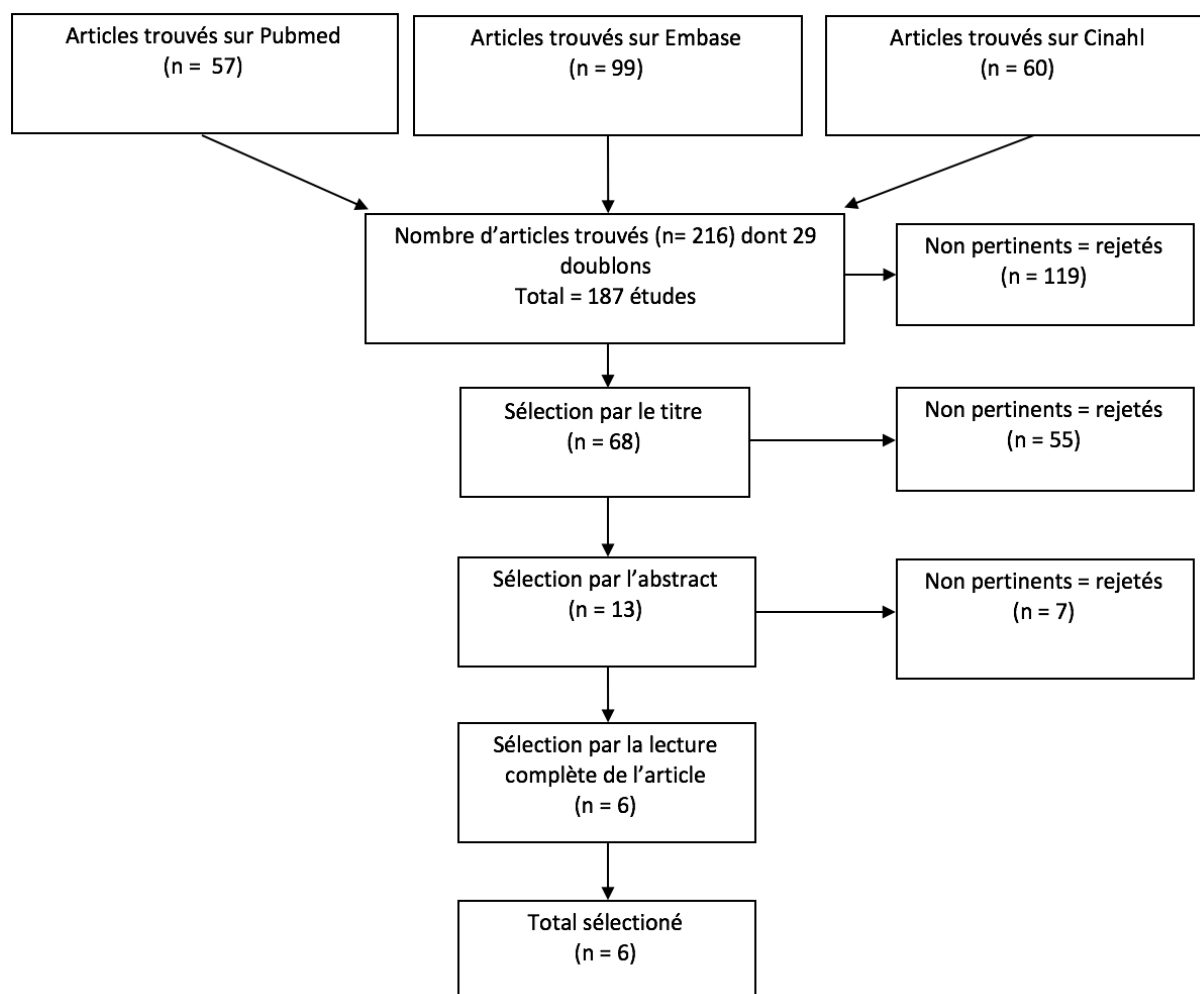
3.5. Stratégie de recherche documentaire

Nous avons effectué notre recherche de littérature à partir des mots clés ci-dessus sur trois bases de données distincts : PUBMED, CINAHL et EMBASE. Avec l'aide de la bibliothécaire de la Haute Ecole de Santé des Caroubiers, nous avons pu construire une équation de recherche pour chacune de nos trois bases de données :

- PUBMED : (((((((microbiota[MeSH Terms]) OR "gut microbiota"[Other Term]) OR alimentary system[MeSH Terms]) AND full text[SB] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) AND (((non-nutritive sweeteners[MeSH Terms]) OR artificial sweeteners[MeSH Terms]) AND full text[SB] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) AND full text[SB] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) NOT sugars[MeSH Terms]
- CINAHL : (MH "Microbiota") OR "microbiota" OR (MH "Gut Microbiota") OR (MH "Gastrointestinal System") OR (MH "Digestive System") AND (MH "Sweetening Agents") OR (MH "Aspartame") OR (MH "Cyclamates") OR (MH "Saccharin") OR (MH "Sorbitol") OR (MH "Xylitol")
- EMBASE : 'intestine flora'/exp OR 'intestine flora' AND ('acesulfame'/dd OR 'aspartame'/dd OR 'cyclamate sodium'/dd OR 'mannitol'/dd OR 'saccharin'/dd OR 'sorbitol'/dd OR 'sucralose'/dd OR 'sweetening agent'/dd OR 'xylitol'/dd) AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'drug comparison'/de OR 'experimental model'/de OR 'human'/de OR 'human experiment'/de OR 'in vitro study'/de OR 'in vivo study'/de OR 'intervention study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'normal human'/de OR 'observational study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'questionnaire'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'statistical model'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR 'theoretical study'/de OR 'validation study'/de) AND ([female]/lim OR [male]/lim)

Ces équations de recherche nous ont permis d'identifier, après retrait des doublons, 6 études correspondantes à notre thème et à notre question de recherche plus spécifiquement.

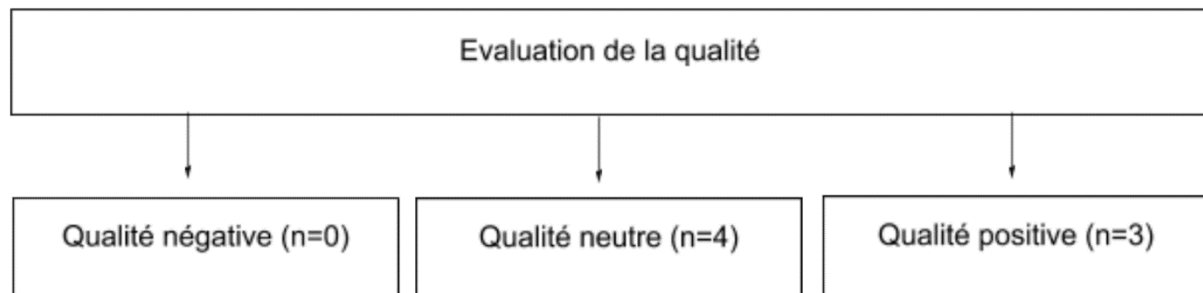
3.6. Sélection des études



3.7. Évaluation de la qualité

Nous avons ensuite procédé à l'évaluation qualitative des études que nous avons sélectionnées. Pour cela, nous avons utilisé la grille d'analyse qualitative de la Haute École de Santé de Genève, filière Nutrition et Diététique (Annexe 2). Nous avons analysé 7 études, dont deux issues du même article. Il y avait 5 études transversales, un essai contrôlé randomisé en double aveugle et une cohorte. Concernant les études transversales, nous savons que ce design n'est pas le plus optimal qualitativement parlant et avons gardé cela en tête lors de l'évaluation qualité. Nous avons donc décidé d'évaluer la qualité de l'étude transversale en elle-même. Pour l'ensemble des études, nous avons décidé de garder uniquement les études de qualité neutre ou positive. Pour la réalisation de cette étape d'évaluation de la qualité des articles, nous avons pris la décision de nous partager le travail en le séparant en deux, puis

nous en avons discuté afin de s'assurer que nous étions d'accord avec les choix de l'autre. Voici les résultats de l'évaluation qualitative de nos 7 articles :



3.8. Extraction et synthèse des données

Comme réfléchi lors de l'écriture de notre protocole, nous avons choisi d'organiser les données extraites de nos études dans deux tableaux différents afin de faciliter la lecture et la compréhension et de retrouver rapidement les résultats de chaque étude. De cette façon nous avons pu plus facilement tenter de répondre à notre question de recherche.

4. Résultats

Pour cette revue quasi-systématique, nous avons analysé 7 études comportant 5 études transversales, un essai contrôlé randomisé en double aveugle et une étude de cohorte. Les dates de parution des études sont comprises entre 2014 et 2019. Nous pouvons donc les qualifier de récentes. La population de chaque étude est mixte (H/F) sauf pour celle de l'essai contrôlé randomisé en double aveugle qui ne comprend que des hommes pour une raison hormonale.

Les édulcorants intenses étudiés sont l'aspartame, l'acésulfame-K, le sucralose, la saccharine, la stévia et le cyclamate. La cohorte ainsi qu'une des études transversales ne précisent pas le nom des édulcorants étudiés mais mentionnent que ce sont des édulcorants intenses.

Deux des études transversales et la cohorte, utilisent un questionnaire de fréquence alimentaire pour quantifier la quantité d'édulcorants consommée par les participant-e-s. Le reste des études a choisi une dose d'édulcorants à administrer per os ou directement dans l'échantillon fécal humain.

Afin d'étudier le microbiote intestinal, l'ARNr 16S a été analysé à partir d'échantillons de matières fécales humaines dans nos 6 études. Cinq études ont mené des analyses in vivo, tandis que les deux autres étaient in vitro.

Nous les avons classées de la manière suivante ; les études d'observation en premier, puis les études d'intervention, ensuite classées par ordre chronologique de la plus ancienne à la plus récente.

Tableau 3 : Récapitulatif des études incluses

Titres	Auteurs	Dates	Design
Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota	Suez et al	2014	Étude de cohorte
High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States	Frankenfeld et al	2015	Étude transversale
Are Nonnutritive Sweeteners Obesogenic? Associations between Diet, Faecal Microbiota, and Short-Chain Fatty Acids in Morbidly Obese Subjects	Farup et al	2019	Étude transversale
Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota	Suez et al	2014	Étude transversale
The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity	Gerasimidis et al	2019	Étude in vitro
Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults.	Thomson et al	2019	Essai contrôlé randomisé en double aveugle
Altered in Vitro Metabolomic Response of the Human Microbiota to Sweeteners.	Vamanu et al	2019	Étude in vitro

4.1. Résumés des études

Tableau 4 : caractéristiques des études incluses

Références, auteurs et dates	Design	Qualité	Population					Édulcorants	
			Nombre final	Sexe	Âge	Origine ethnique	Critères d'inclusion et d'exclusion	Types	Dose administrée
Suez-2014	Étude de cohorte	N	381	H: 44% F: 56%	43.3 ± 13.2 ans	n.i	Critère d'exclusion : diabétique	n.i	n.i
Frankenfeld-2015	Étude transversale	N	31	H: 35% F: 65%	Minimum 18 ans (pas de maximum)	65% de blancs (aucun hispaniques)	Critères d'inclusion : être âgé d'au moins 18 ans Critères d'exclusion : maladie digestive, fumeur, femme enceinte	Aspartame et acésulfame-K	Aspartame : de 5.3 à 112 mg/j soit en moyenne 62.7 mg/j Acésulfame-K : de 1.7 à 33.2 mg/j
Farup-2019	Étude transversale	N	89	H : 14 F : 75	44.6	n.i	Critère d'inclusion : âge : 18-65 ans, obésité (IMC>35 kg/m ²), comorbidités liées à l'obésité Critères d'exclusion : désordres gastrointestinaux, addiction à la drogue ou à l'alcool, précédentes chirurgies bariatriques	n.i (intenses)	Définition de la quantité d'édulcorants consommée par questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ). 1 unité d'édulcorant= 100ml de boisson édulcorée ou 2 sucettes d'édulcorant

Suez-2014	Étude trans- versale	+	7	H : 14 F : 2	28 – 36 ans	n.i	Critère d'inclusion : bonne santé Critère d'exclusion : femme enceinte	Saccharine	5 mg/kg de poids corporel par jour en 3 doses de 120 mg cha- cune soit 100% de la DJA
Gerasimidis- 2019	Étude in vitro	+	13	H : 6 F : 7	24.8 (moyenne)	n.i	Critères d'inclusion : En bonne santé Critères d'exclusion : utilisation d'antibio- tiques 3 mois aupara- vant	Sucralose, Stevia et édul- corant à base d'aspartame (Canderel®)	50% de la DJA lorsque la con- sommation journalière est consi- dérée comme faible (stévia et su- cralose) ou 500mg lorsque la consommation journalière esti- mée était relativement importante (édulcorant à base d'aspartame)
Thomson- 2019	Essai con- trôlé rando- misé en double aveugle	+	Total au dé- part =30 dont 4 qui n'ont pas fini l'étude	H	Entre 18 et 50 ans	n.i	Critères d'inclusion : BMI entre 20-30 kg/m2 Poids stable (varia- tion <2kg dans les 3 derniers mois) Critères d'exclusion : Activité physique in- tense régulièrement, traitement médica- menteux dans les 3 derniers mois	Sucralose	Groupe intervention : 780 mg/j soit environ 75% de la DJA (15mg/kg/j) pour un sujet de 70kg
Vamanu- 2019	Étude in vi- tro	N	5	H et F	n.i	n.i	Critère d'inclusion : bonne santé Critères d'exclusion : prise d'antibiotiques ou d'autres subs- tances interférentes dans les 6 derniers mois	Cyclamate, sucralose, saccharine, poudre de stevia et cap- sule de stevia	40mg de substance active, dose correspondant à 2 carrés de sucre

Tableau 5 : caractéristiques des études incluses (suite)

Références, auteurs et dates	Intervention/Exposition/Observation			
	Description	Prélèvement et analyse/test du microbiote	Autres mesures	Résultats principaux
Suez-2014	La consommation d'édulcorants intenses à long terme a été évaluée sur la base d'un FFQ validé.	Ils ont étudié la composition du microbiote intestinal chez 172 individu-e-s sélectionné-e-s au hasard. Approche ciblée dont la cible est l'ARNr 16S : amplification par PCR puis pyroséquençage	BMI, rapport taille-hanche, HbA1c%, glycémie à jeun, poids, mesures de l'altération de la tolérance au glucose, l'alanine aminotransférase sérique, pression artérielle systolique et diastolique	Les résultats ont suggéré que la consommation d'édulcorants intenses chez les humains augmentait le risque d'intolérance au glucose et qu'ils avaient un effet sur plusieurs entités taxonomiques.
Frankenfeld-2015	Les participant-e-s ont été recruté-e-s d'une étude évaluant les liens entre l'histoire résidentielle et le régime alimentaire actuel. Sur les 31 participant-e-s, 7 ont consommé de l'aspartame, 7 autres ont consommé de l'acésulfame-K, 3 ont consommé les deux édulcorants et 20 individu-e-s n'ont consommé aucun des 2 édulcorants. - Un carnet alimentaire à compléter sur 4 jours consécutifs a été distribué.	Un échantillon fécal a été collecté le 5 ^{ème} jour Approche ciblée dont la cible est l'ARNr 16S : amplification par PCR puis pyroséquençage		L'ensemble des résultats a suggéré qu'il n'y avait pas de différences notables dans les profils microbiens ou la capacité fonctionnelle prévue entre les consommateurs et consommatrices et les non-consommateurs•non-consommatrices récent-e-s d'aspartame et d'acésulfame-K, mais il y a pu y avoir des différences dans la diversité bactérienne globale. De plus, aucune différence au niveau de l'étude du microbiote n'a été observée entre ses deux groupes, ce qui a suggéré que la consommation récente d'aspartame ou d'acésulfame-K n'est pas associée à la capacité fonctionnelle microbienne intestinale.

Farup-2019	Les participant-e-s souffraient d'une obésité morbide et ont été référés-e-s pour une évaluation de chirurgie bariatrique.	<p>Les participant-e-s ont récolté leurs selles à la maison et les ont stockées maximum 5 jours à température ambiante avant de les emmener à l'hôpital où elles ont été stockées à -80° avant d'être analysées.</p> <p>Analyse des profils d'ADN à l'aide de sondes ciblant des régions variables (V3 à V7) du gène de l'ARNr 16S de la bactérie pour caractériser et identifier les bactéries présentes à différents niveaux taxonomiques</p>	Tous les participant-e-s ont été interrogés-e-s sur leurs antécédents médicaux, ont subi un examen physique et ont fait l'objet de prélèvements sanguins.	La consommation d'édulcorants intenses a été associée à une dysbiose.
Suez-2014	7 volontaires en bonne santé qui ne consomment normalement pas de saccharine ou d'aliments en contenant, ont été suivis pendant une semaine. Au cours de cette semaine, les participant-e-s ont consommé, du 2 ^e au 7 ^e jour, la DJA de saccharine commerciale divisée en 3 doses journalières équivalant à 120 mg.	Approche ciblée dont la cible est l'ARNr 16S : amplification par PCR puis pyroséquençage	Contrôle glycémique continu et un test de tolérance au glucose tous les jours.	Les résultats ont suggéré que les effets métaboliques néfastes (intolérance au glucose) de la consommation de saccharine étaient médiés par la modulation de la composition et de la fonction du microbiote.
Gerasimidi-2019	13 échantillons fécaux provenant de personnes volontaires et en bonne santé ont été fermentés en culture avec des additifs alimentaires, des édulcorants (aspartame, sucralose, stevia) et produits d'hygiène.	<p>1 partie d'échantillon fécal par personne a été conservé comme témoin.</p> <p>Analyse par séquençage de l'ARNr 16S et la réaction en chaîne de la polymérase quantitative (qPCR).</p> <p>La production des AGCC a été mesurée par chromatographie en phase aqueuse.</p>		La consommation d'édulcorant à base d'aspartame mélangé à la maltodextrine et le sucralose a eu un impact sur le microbiote, en diminuant ou en augmentant, certains AGCC. En revanche, la stevia n'a eu aucun impact sur les AGCC. Le sucralose et l'édulcorant à base d'aspartame mélangé à la maltodextrine ont impacté certains groupes bactériens du microbiote intestinal.

Thomson-2019	Le groupe intervention (n=17) a ingéré une capsule contenant du sucralose 3x/j pendant 7 jours. En parallèle, le groupe contrôle (n=17) a ingéré une capsule contenant un placebo 3x/j pendant 7 jours.	<p>Séquençage de l'ARNr 16S</p> <p>Une Analyse en Composantes Principales (ACP) a été menée pour identifier les variations de la composition microbienne intestinale (abondance absolue) pour chaque individu avant et après les interventions</p> <p>Calcul des distances UniFrac pondérées pour chaque microbiome intestinal, afin de déterminer la diversité biologique parmi les microbiomes</p>	Réponse glycémique et insulinique avec une charge de glucose oral (75g), BMI	<p>Cette étude a montré que la consommation de fortes doses de sucralose pendant 7 jours à 75% de la DJA chez des sujets sains n'altérait pas le contrôle glycémique.</p> <p>Aucun changement n'a été observé dans les microbiomes intestinaux de ces sujets en ce qui concerne la consommation de sucralose ou de placebo.</p>
Vamanu-2019	8 échantillons d'édulcorants ont été ajoutés lors des tests in vitro dans la phase ascendante du côlon d'un simulateur reproduisant la physiologie du côlon humain.	<p>Analyse par qPCR en utilisant le système de RCP en temps réel 7900HT de Applied biosystem.</p> <p>La quantification bactérienne a été réalisée en développant des courbes standard en utilisant des dilutions en série d'une concentration connue d'ADN. La masse d'ADN a été convertie en nombre de copies du gène de l'ARNr 16S selon l'AppliedBiosystems guide</p>		En conclusion, l'étude a montré que la réponse fermentative et la diversité microbienne étaient toutes deux altérées après un traitement in vitro avec un édulcorant. Les édulcorants intensifs se sont avérés induire une toxicité, exprimée par l'instauration d'une dysbiose.

4.2. Résultats détaillés des études

Suez-2014 (cohorte)

Pour étudier les effets des édulcorants intenses sur les humains, la relation entre une consommation à long terme d'édulcorants intenses et plusieurs paramètres cliniques ont été examinés. L'évaluation de cette consommation a été évaluée à l'aide d'un FFQ incluant une question explicite en lien avec les édulcorants artificiels.

Les résultats ont suggéré des corrélations positives significatives entre la consommation d'édulcorants intenses et plusieurs paramètres cliniques liés au syndrome métabolique :

- Une augmentation du poids et du rapport taille/hanche
- Une glycémie à jeun plus élevée
- Une HbA1C% plus élevée
- Une intolérance au glucose plus élevée
- Une élévation de l'alanine aminotransférase sérique (ALT, mesure des lésions hépatiques qui sont probablement secondaires, dans ce contexte, à une stéatose hépatique non alcoolique).

Ainsi que des corrélations positives significatives entre plusieurs entités taxonomiques et la consommation d'édulcorants intenses pour :

- La famille des *Entérobactéries* (Force moyenne, Pearson $r = 0.36$)
- La classe des *Deltaprotéobactéries* (Force moyenne, Pearson $r = 0.33$)
- L'embranchement des *Actinobactéries* (Force faible, Pearson $r = 0.27$)

Les corrélations ci-dessus n'étaient pas dues à l'IMC (Indice de Masse Corporelle) des consommateurs et consommatrices d'édulcorants intenses.

Frankenfeld-2015

Le but de l'étude était d'étudier la relation entre une consommation récente d'édulcorants intenses et l'impact sur le microbiote intestinal chez des adultes en bonne santé. Afin d'évaluer la consommation d'édulcorants intenses, les participant-e-s ont complété pendant 4 jours un carnet alimentaire comprenant : date, semaine, jour, repas (petit-déjeuner, déjeuner, souper ou collation), heure, lieu (restaurant, maison, autres), aliments, informations sur la préparation des aliments, boissons, taille des portions. À partir de ce dossier, une moyenne des nutriments mangés sur les 4 jours a été calculée et extrapolée sur une semaine. De plus, un indice d'alimentation saine a été calculé comme une mesure de la qualité globale de l'alimentation. L'analyse de ce dossier a fait ressortir que les consommateurs•consommatrices et les non-consommateurs•non-consommatrices d'aspartame avaient le même IMC, le même

apport énergétique, une quantité de glucides ainsi qu'une qualité alimentaire globale similaires. En revanche la quantité de sucre ajouté était plus basse chez les non-consommateurs et non-consommatrices d'aspartame. Les consommateurs•consommatrices et les non-consommateurs•non-consommatrices d'acésulfame-K avaient le même IMC, le même apport énergétique ainsi qu'une quantité de sucre ajouté et une qualité alimentaire globale similaires. En revanche, la quantité totale de glucides était plus basse chez les non-consommateurs•non-consommatrices d'acésulfame-K.

L'étude a révélé qu'il n'y avait pas de différence significative entre l'abondance bactérienne des deux groupes. Les *Bacteroides* et *Firmicutes* représentaient la majorité de la composition bactérienne. La médiane du ratio *Bacteroidetes/Firmicutes* n'était pas significativement différente entre les consommateurs•consommatrices (0.96 ± 0.15 -2.97) et non-consommateurs•non-consommatrices d'aspartame (1.08 ± 0.69 -1.87). Les résultats ont également montré que la diversité bactérienne globale était différente chez les consommateurs•consommatrices et les non-consommateurs•non-consommatrices d'aspartame ($p < 0.01$). Cependant, il n'y a pas eu de différences significatives dans l'abondance relative des fonctions des gènes bactériens entre les deux groupes.

En ce qui concerne l'acésulfame-K, aucune différence significative n'a été constatée au niveau de l'abondance relative des différentes classes de bactéries entre les deux groupes. Le rapport médian entre les *Bactéroïdes* et les *Firmicutes* n'était significativement pas différent entre les non-consommateurs•non-consommatrices d'acésulfame-K et les consommateurs•consommatrices. La diversité bactérienne globale était différente chez les consommateurs•consommatrices et les non-consommateurs•non-consommatrices d'acésulfame-K ($p = 0.03$). Cependant, aucune différence significative n'a été constatée dans l'abondance relative de la fonction des gènes entre les deux groupes.

Par ailleurs, aucune différence n'a été observée au niveau de l'abondance bactérienne chez les 3 individu-e-s qui ont consommé à la fois de l'aspartame et de l'acésulfame-K comparé-e-s aux 20 non consommateurs/non-consommatrices des deux édulcorants. En revanche, les différences de diversité bactérienne étaient significatives entre les 3 consommateurs/consommatrices des deux édulcorants et les 20 non-consommateurs/non-consommatrices des deux édulcorants ($P < 0,01$). Aucune différence importante n'a été observée au niveau de l'abondance relative des bactéries entre les 20 non-consommateurs•non-consommatrices des 2 édulcorants et les 11 consommateurs•consommatrices d'un ou de 2 édulcorants.

Farup-2019

Le but de cette étude était d'étudier les effets des édulcorants sur le microbiote intestinal et sur les AGCC chez des sujets atteints d'obésité morbide. La consommation d'édulcorants a été évaluée par un FFQ basé sur la table de composition norvégienne et validée par l'Université d'Oslo. Les résultats

ont montré une association entre la consommation d'édulcorants intenses et la réduction de l'acide butyrique. La consommation d'édulcorants intenses a été associée à l'augmentation de *Ruminococcus gnavus* et *Streptococcus spp.* (*Firmicutes*), et la diminution des *Bacteroides fragilis* qui font partie des *Bacteroidetes*, ainsi que des *Faecalibacterium prausnitzii*. Ce qui se traduit par une augmentation du ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*.

Suez-2014 (étude d'intervention)

Le but de cette étude était de déterminer si la relation entre la consommation d'édulcorants intenses chez l'être humain et le contrôle de la glycémie étaient en lien avec la modification de la composition du microbiote intestinal. Les 7 participant-e-s ne consommaient pas d'édulcorant intense ou d'aliment en contenant avant l'intervention. En revanche, leur alimentation quotidienne n'a pas été évaluée avant ni pendant l'intervention.

Chez 4 individu-e-s sur 7, les résultats ont montré une péjoration de la réponse au glucose aux jours 5 à 7 (ci - après dénommées "répondants") en comparaison aux jours 1 à 4 après la consommation de saccharine (Figure 4c). En revanche, aucun des trois non-répondant-e-s à la consommation de saccharine ne présentait une meilleure ou moins bonne tolérance au glucose (figure 4d).

Les configurations microbiennes des répondant-e-s se sont regroupées différemment des non-répondant-e-s, avant et après la consommation de saccharine.

Les microbiomes des non-répondant-e-s ont présenté peu de changements de composition au cours de la semaine d'étude, alors que des changements de composition prononcés ont été observés chez les répondant-e-s.

Gerasimidi-2019

Cette étude avait pour but d'examiner l'effet des édulcorants artificiels sur le microbiome intestinal et la capacité de fermentation des fibres. Les doses d'édulcorants testées lors de l'intervention ont été fixées à 50% de la DJA pour le sucralose et la stévia et 500mg pour l'édulcorant à base d'aspartame. Ces quantités ont été définies selon la fréquence de consommation estimée de ces édulcorants.

Les résultats montrent que les édulcorants intenses avaient un effet sur la production d'AGCC :

- L'ajout de maltodextrine et d'édulcorant à base d'aspartame ont produit la concentration médiane la plus haute d'AGCC, ils ont augmenté la production d'acide acétique ($p < 0.001$) et d'acide propionique ($p = 0.014$ pour la maltodextrine), ($p = 0.034$ pour l'édulcorant à base d'aspartame)
- Le sucralose a augmenté la production d'acide valérique ($p = 0.025$)

- La maltodextrine ($p=0.002$) et l'édulcorant à base d'aspartame ont diminué la production d'acide valérique
- La maltodextrine ($p=0.012$) et l'édulcorant à base d'aspartame ($p=0.002$) ont diminué significativement la production d'acide caproïque
- La maltodextrine ($p=0.006$) et l'édulcorant à base d'aspartame ($p=0.009$) ont significativement augmenté l'acide caprylique.
- La maltodextrine et l'édulcorant à base d'aspartame ont également eu un effet sur les acides gras à chaînes ramifiées. Ils ont diminué la production d'acide isobutyrique ($p=0.002$ maltodextrine et $p<0.001$ édulcorant à base d'aspartame), de même que pour l'acide isovalérique ($p=0.002$ maltodextrine et $p<0.001$ édulcorant à base d'aspartame)
- La stévia n'a eu aucun effet sur les AGCC ou sur les acides gras à chaînes ramifiées

Les résultats ont également montré que le sucralose a induit des changements significatifs dans la structure de la communauté microbienne ($p=0.023$).

Concernant l'abondance relative des groupes taxonomiques, les édulcorants ont produit certains effets. En présence de sucralose, une augmentation de l'abondance des genres *Escherichia*, *Shigella* a été observée ainsi qu'une augmentation d'une espèce de *Bilophila*. La maltodextrine et l'édulcorant à base d'aspartame n'ont pas eu d'effet sur l'abondance relative des taxons.

En présence d'édulcorant à base d'aspartame et de maltodextrine, une augmentation de la croissance du groupe *Blautia coccooides* a été remarquée. La stévia et le sucralose n'ont pas eu d'effet sur ce groupe.

La croissance des espèces appartenant aux *Bacteroides* / *Prevotella* a significativement diminué et la croissance des *bifidobacterium* a augmenté par rapport au témoin en présence d'édulcorant à base d'aspartame.

Thomson-2019

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet à court terme du sucralose sur la glycémie et ses interactions avec le microbiote intestinal d'humains en bonne santé. L'âge, le poids et la taille étaient similaires entre les groupes, tandis que l'IMC était plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe intervention ($p=0,04$). Cette différence d'IMC s'est accompagnée d'une concentration de cholestérol sanguin plus élevée ($p<0,01$), mais d'une concentration plasmatique de glucose similaire.

Aucun changement n'a été observé dans les microbiomes intestinaux de ces sujets en ce qui concerne la consommation de sucralose ou de placebo. Les phyla *Firmicutes* et *Bacteroidetes* étaient dominants dans leur microbiote. En revanche, une abondance relative plus élevée du phylum *Firmicutes* a été

observée dans le groupe placebo par rapport au groupe sucralose avant l'intervention. Cependant les compositions microbiennes des deux groupes sont restées stables tout au long de l'étude. En effet, l'analyse Unifrac indique que les deux traitements (sucralose vs placebo) n'ont pas modifié de manière substantielle la diversité du microbiome de ces sujets, alors que les différences détectées avant les interventions ont persisté. Conformément à cette analyse, l'ACP indique qu'il n'y a pas eu de variations notables dans l'abondance absolue des microbiomes des groupes sucralose ou placebo, et cela que ça soit avant ou après l'intervention.

Concernant les changements métaboliques, comme observé lors du dépistage, la concentration de glucose plasmatique à jeun était similaire entre les groupes, et n'était pas affectée par la consommation de placebo ou de sucralose. Comme pour la glycémie à jeun, la consommation de sucralose ou de placebo n'a pas affecté la concentration d'insuline sérique à jeun. Lors de l'ingestion de glucose, les réponses glycémiques et insulinémiques moyennes étaient similaires entre les groupes et n'ont pas été affectées par la consommation de sucralose ou de placebo. En ce qui concerne les marqueurs de l'insulinorésistance, aucune différence par groupe et par intervention n'a été détectée.

Pour étudier les corrélations entre la composition du microbiote intestinal et les paramètres métaboliques, les ratios après/avant de l'Aire Sous la Courbe (ASC) de l'insuline et du glucose ont été calculés. Ainsi que le ratio après/avant du BMI et des marqueurs de l'insulinorésistance. Un ratio strictement supérieur à 1 correspondait aux « répondeurs » tandis qu'un ratio inférieur ou égal à 1 correspondait aux « non-répondeurs ». Aucune différence n'a été observée au niveau du microbiome intestinal entre les répondeurs et les non-répondeurs associée à la consommation de sucralose ou de placebo, cependant, les sujets qui avaient une ASC d'insuline plus élevée après l'intervention, et quel que soit le traitement reçu, avaient un ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* plus élevé.

La classification des individus en fonction de leur IMC (surpoids ou poids normal) n'a pas montré de changements significatifs de leurs microbiomes intestinaux, quel que soit le traitement reçu. Seulement pour les individus du groupe placebo, il a été observé que les individus en surpoids avaient un nombre plus élevé de *Firmicutes* et d'*Actinobactéries* par rapport à ceux ayant un poids normal.

Vamanu-2019

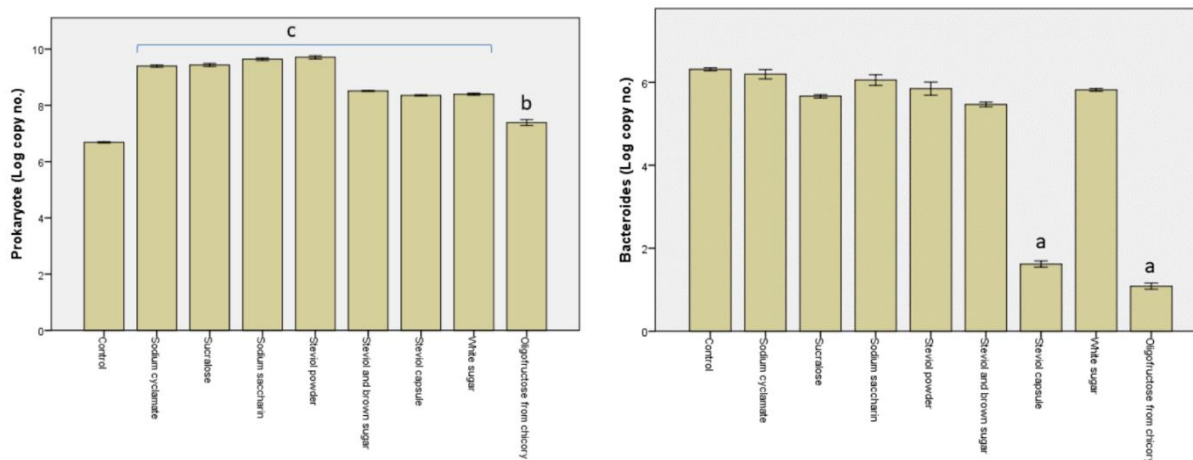
Le but de l'étude était de mettre en évidence l'effet des édulcorants sur le modèle microbiotique des individus en bonne santé, associé à toutes altérations de la réponse métabolique, par la production d'acides organiques et d'ammonium. Les huit échantillons d'édulcorants ont été ajoutés sous leur forme commerciale.

Une baisse significative ($p < 0,05$) de l'ammoniac a été constatée après le traitement in vitro avec du stéviol. En revanche, une augmentation minimale de 10 % de l'ammoniac a été enregistrée lors de l'ajout de cyclamate, saccharine et sucralose. Le cyclamate et le sucralose ont modifié le rapport des acides butyrique et propionique par rapport à l'échantillon témoin. De plus, l'adjonction de poudre de stéviol a significativement ($p < 0.001$) augmenté la quantité d'acide butyrique. En revanche, une diminution significative des acides acétique ($p < 0.001$) et propionique ($p < 0.05$) ont été observé après l'ajout de poudre de stéviol. La poudre de stéviol et les capsules de stéviol ont également augmenté les concentrations d'acide benzoïque, d'acide Phenyllactique et d'acide HO-Phenyllactique.

Des différences significatives sont apparues au niveau de la composition bactérienne du microbiote (*Prokaryote*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Firmicutes*, *Lactobacillus*) dans les échantillons contenant la poudre de cyclamate de sodium, le sucralose, la saccharine de sodium et le stéviol. De plus, une chute spectaculaire du nombre de *bifidobactéries* a été constatée dans l'échantillon de capsule de stéviol. Cependant, sous forme de poudre de stéviol, une augmentation des *bifido-bactéries* est observée. Le sucralose a provoqué une diminution du nombre de génomes appartenant aux *Firmicutes*, ce qui a eu une corrélation directe avec le niveau d'AGCC (figure 6) (75). Les groupes *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas* ont révélé des valeurs plus faibles en présence de stéviol.

La saccharine de sodium et le sucralose ont entraîné une augmentation des valeurs du pH ($> 7,5$) ($p \leq 0,05$). Des rapports ont révélé une augmentation du nombre de bactéries à Gram-négatif en particulier les *coliformes*, ce qui a affecté négativement l'équilibre du microbiote.

L'étude a montré que la charge microbienne était réduite, même avec un traitement in vitro aux édulcorants intenses.



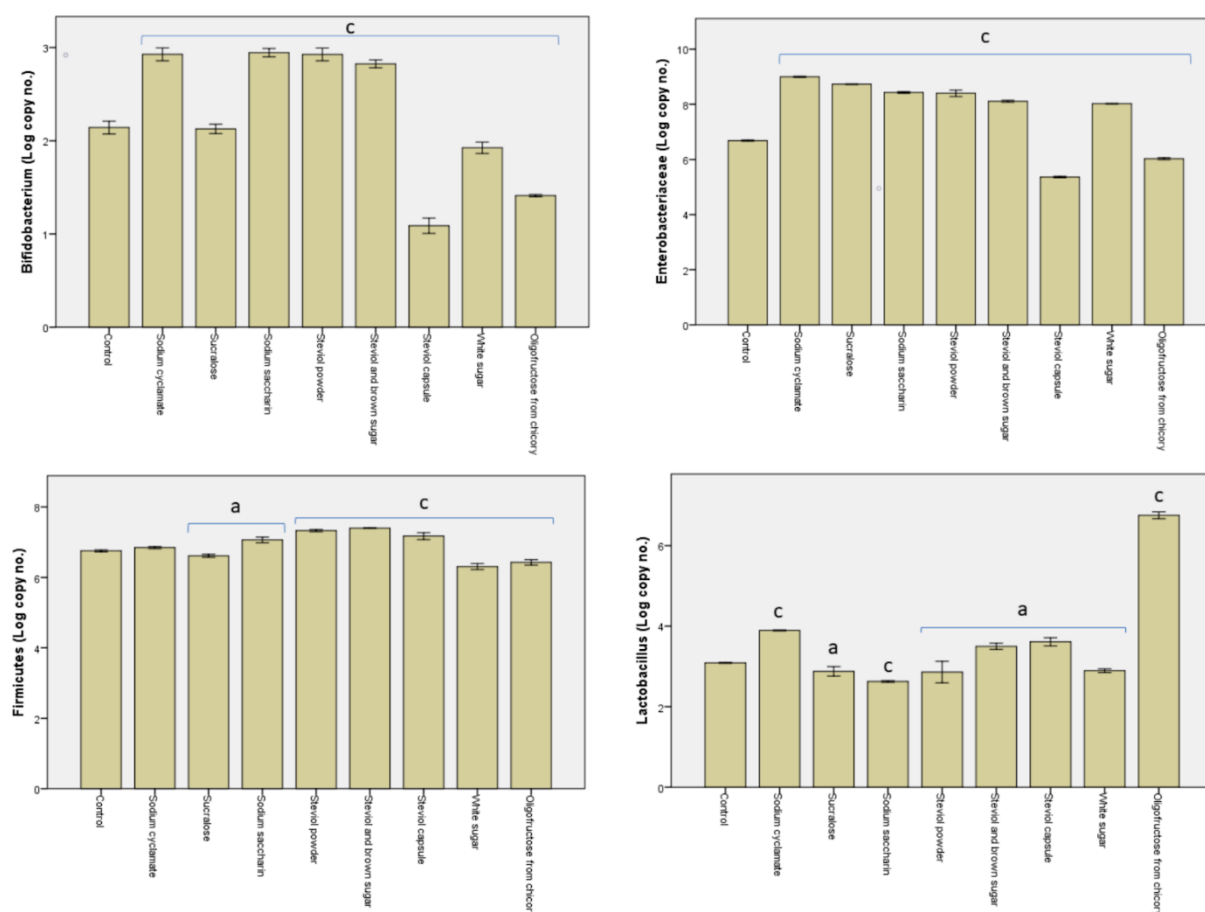


Figure 6 : Modification du modèle microbien après le traitement in vitro d'édulcorants

5. Discussion

5.1. Bref rappel du but de notre revue et des résultats saillants

Le but de notre revue était d'étudier l'impact des édulcorants intenses sur le microbiote intestinal humain en faisant une synthèse des connaissances actuelles concernant cette relation.

Les résultats ont suggéré que la consommation de saccharine, d'aspartame mélangé à la maltodextrine et de cyclamate chez les humains entraînait une dysbiose. En revanche, l'effet de l'aspartame seul et le sucralose était plus incertain. De plus, il a été observé que l'acésulfame-K ne produisait pas de différences notables dans les profils microbiens ou la capacité fonctionnelle du microbiote intestinal mais qu'il aurait pu y avoir des différences dans la diversité bactérienne globale. Cependant, une étude a soutenu l'idée que les édulcorants intenses (non précisés) ont induit une dysbiose. La saccharine, le sucralose, le cyclamate et l'édulcorant à base d'aspartame et de maltodextrine auraient impacté la production d'AGCC. En revanche, les résultats pour la stévia étaient plus incertains.

5.2. Discussion des articles analysés

Suez et al, dans leur cohorte, ont montré que la consommation d'édulcorants intenses à long terme chez les humains augmentait le risque d'intolérance au glucose en ayant un effet sur plusieurs entités taxonomiques. Cette étude ne mentionnait pas les noms des édulcorants analysés, ce qui ne permet donc pas de cibler les effets d'un ou de l'autre des édulcorants et ainsi de se positionner sur chaque édulcorant séparément. Afin d'estimer la quantité d'édulcorants consommés par les participant-e-s, un FFQ incluant une question explicite en lien avec les édulcorants artificiels a été distribué aux participant-e-s de l'étude. Aucune informations supplémentaires n'étaient décrites concernant ce formulaire, notamment le degré de précision des questions sur la quantité, la fréquence et la forme de consommation des édulcorants, ainsi que sur la quantité et la qualité de l'alimentation des participant-e-s. Ce manque d'informations nous a interrogé sur la corrélation directe entre la consommation d'édulcorants intenses et les résultats décrits. En effet, la modification du microbiote aurait pu être liée à d'autres facteurs non décrits dans l'étude et non uniquement à la consommation d'édulcorants. Par ailleurs, il était également possible que ces éléments aient été pris en compte dans l'obtention des résultats de l'étude sans être mentionnés.

L'étude de Frankenfeld et al. a suggéré qu'il n'y avait pas de différences notables dans les profils microbiens ou la capacité fonctionnelle entre les consommateurs•consommatrices et les non-consommateurs•non-consommatrices récent-e-s d'aspartame et d'acésulfame-K, mais qu'il aurait pu y avoir des différences dans la diversité bactérienne globale. Le carnet alimentaire donné aux participant-e-s pendant les 4 premiers jours était détaillé dans la méthodologie de l'étude. En revanche, nous n'avons pas su s'il existait une rubrique sur les édulcorants ou si les sujets ont été incités à noter précisément la nature des produits consommés (p.ex. soda normal ou soda zéro). De plus, le fait que Frankenfeld et al, aient mené une étude à court terme, nous a interrogée sur la représentativité des journées alimentaires décrites dans le carnet par rapport aux habitudes alimentaires des sujets. En effet, il se pourrait que l'analyse du microbiote ait été faussée par une consommation ou une abstinence inhabituelle d'édulcorants intenses. Les résultats de l'analyse des carnets alimentaires montraient qu'il aurait pu y avoir des biais au niveau des résultats obtenus sur la composition microbienne et le profil métabolique. En effet, la quantité de sucre ajouté était plus basse chez les non-consommateurs•non-consommatrices d'aspartame que chez les consommateurs•consommatrices. Et, la quantité totale de glucides était plus basse chez les non-consommateurs•non-consommatrices d'acésulfame-K. Au vu des résultats principaux de l'étude rappelés ci-dessus, les différences de consommation des sucres simples et des glucides totaux n'auraient néanmoins pas impacté les profils microbiens et la capacité fonctionnelle des sujets. De plus, les quantités d'aspartame (5.3 à 112 mg/j) et d'acésulfame-K (1.7 à 33.2 mg/j) consommées par les participant-e-s étaient très dispersées et cela auraient pu créer un biais dans les résultats de l'analyse du microbiote, mais auraient également pu nous orienter sur la quantité d'édulcorant minimale nécessaire pour avoir un effet sur le microbiote intestinal.

Farup et al. ont montré dans leur étude une association entre consommation d'édulcorants intenses et modification de la production d'AGCC, ainsi qu'une augmentation du ratio *Firmicutes/Bactéroides*. L'observation de ces résultats a été effectuée grâce à un FFQ basé sur la table de composition norvégienne. Aucune autre information à propos de ce questionnaire n'a été indiquée dans l'article. Le seul élément mentionné était qu'une unité d'édulcorant était considérée comme étant égale à 100ml de boisson édulcorée ou 2 sucrettes d'édulcorants. Il était donc exprimé implicitement que les autres sources d'édulcorants n'étaient pas évaluées (yogourt, bonbon, chewing-gum, glace etc.) et auraient pu représenter une source importante d'édulcorants dans l'alimentation des participant-e-s. Ainsi ce premier élément aurait pu être un biais dans l'évaluation de cette consommation. De plus, il n'était pas possible de savoir quels édulcorants auraient pu poser problème ou non, selon cette étude. Il aurait été possible que les résultats n'aient été liés qu'à un seul édulcorant sans pouvoir le distinguer. Ceci fait que les résultats de cette étude n'étaient pas précis. Deuxièmement, l'étude a été effectuée chez une population de personnes atteintes d'obésité morbide, souhaitant recourir à une opération de chirurgie bariatrique. Cela a posé une limite de généralisation. Premièrement, au sein du groupe des personnes en obésité, puisque celles de l'étude souhaitaient avoir recours à une chirurgie bariatrique. Cela indique une volonté très importante de perdre du poids et donc, un recours aux édulcorants probablement plus important que chez les personnes souhaitant perdre moins de poids. Deuxièmement, une généralisation à la population entière n'était pas possible puisque l'échantillon n'était donc pas représentatif de la population générale.

Suez et al., dans leur étude d'intervention, ont suggéré que les effets métaboliques néfastes (intolérance au glucose) de la consommation de saccharine ont été médiés par la modulation de la composition et de la fonction du microbiote. L'étude a été menée auprès de 7 sujets ce qui représentait un faible taux de participant-e-s et donc une faible représentativité de la population générale. Par ailleurs, l'alimentation de ces sujets était exempte d'édulcorants ou d'aliments à base d'édulcorants avant l'intervention ce qui a laissé penser que les résultats obtenus pouvaient être attribués à la consommation récente de saccharine (administration de 100% de la DJA par jour de saccharine). En revanche, le fait que leur alimentation quotidienne n'ait été évaluée ni avant ni pendant l'intervention, aurait pu créer un biais quant à la composition du microbiote intestinal. En effet, la qualité et la quantité de l'alimentation auraient pu influencer le fait d'appartenir au groupe « répondant » ou « non répondant » à la saccharine. Le fait que les configurations microbiennes des répondant-e-s se soient regroupées différemment des non-répondant-e-s, avant et après la consommation de saccharine a suggéré que les individu-e-s présentaient une réponse personnalisée à la consommation de saccharine, peut-être en raison de différences dans la composition et le fonctionnement de leur propre microbiote intestinal.

Gerasimidi et al., dans leur étude d'intervention ont montré des effets des édulcorants sur la production d'AGCC ainsi que des changements dans la composition bactérienne du microbiote. La quantité

testée a été fixée selon l'estimation de la fréquence de consommation de chaque édulcorant. Cependant, elle n'était pas décrite dans l'article ce qui nous a donc empêché d'analyser cette évaluation et d'en juger la fiabilité. En effet, il était primordial de savoir si l'estimation était correcte, sans quoi une généralisation à la population aurait été difficile et aurait pu être biaisée. Concernant l'évaluation de l'aspartame, celui utilisé dans cette étude (Canderel®) était riche en maltodextrine, en plus de l'aspartame (1.02%) et de l'acésulfame-K (0.68%). Cela a donc empêché l'étude de l'aspartame de manière isolée. Toutefois, l'absence de différences majeures des résultats entre la maltodextrine et l'édulcorant à base d'aspartame, a suggéré que la plupart des effets observés sur le microbiome intestinal provenaient de la maltodextrine. Sans apport majeur d'aspartame et d'acésulfame-K (8 % de la dose journalière estimée) transmis à l'intestin, il aurait été possible que les résultats soient différents avec une dose d'aspartame isolée.

Thomson et al ont suggéré que la consommation de fortes doses de sucralose pendant 7 jours à 75% de la DJA chez des sujets sains n'a pas altéré le contrôle glycémique et les microbiomes intestinaux de ces sujets. L'étude était un essai clinique randomisé en double aveugle ce qui a représenté un niveau de preuve élevé. En revanche l'étude a inclus uniquement des hommes pour des raisons de dérèglements hormonaux ce qui a représenté un biais de sélection à prendre en compte. De plus, le choix de la dose de sucralose administrée n'a pas été justifiée mais représentait une quantité importante de sucralose selon les auteurs. Par ailleurs, la différence d'IMC et de concentration de cholestérol entre les groupes intervention et placebo aurait pu expliquer l'abondance relative plus élevée du phylum *Firmicutes* dans le groupe placebo comparé au groupe sucralose avant l'intervention. Cela aurait pu être dû à un biais de sélection, à prendre également en compte lors de la randomisation.

L'étude de Vamanu et al. a montré des effets des édulcorants sur la production d'AGCC et sur l'insaturation d'une dysbiose. Pour ce faire, une quantité de 40 mg de substance active (90% d'édulcorant pure) a été ajoutée dans un système de simulateur de côlon humain. La raison pour laquelle cette quantité a été choisie n'a pas été expliquée. Ainsi cela aurait pu poser problème pour la généralisation des résultats, puisqu'il aurait été possible que cette quantité ne représente pas la quantité réellement consommée par la population. L'utilisation d'un système reproduisant la physiologie du côlon humain était décrite comme étant un outil fiable. Il était cependant très difficile d'obtenir des informations ou avis d'experts sur ce système. Ainsi il fut difficile de juger de l'exacte reproductibilité des résultats sur un vrai côlon humain bien qu'il ait été très probable que ces résultats aient mis en lumière les effets potentiels des édulcorants sur le microbiote intestinal humain et soient venu appuyer d'autres recherches sur le sujet.

5.3. Synthèse des résultats de notre revue et mise en perspective avec la littérature

Saccharine

L'étude de Suez et al. et de Vamanu et al. ont toutes deux montré des corrélations entre la consommation de saccharine et la modification de la composition du microbiote intestinal humain. Dans l'étude de Suez et al, la quantité de saccharine représentait 100% de la DJA, alors que dans celle de Vamanu et al, elle ne représentait qu'environ 10% de la DJA. Il se trouve que la quantité consommée en Europe et en Amérique du Sud ne dépasse pas les 10% de la DJA (13). Malgré, la faible quantité de saccharine consommée par la population et le respect de la DJA, les résultats de ces études ont suggéré que des effets ont tout de même été prouvés à de faibles doses, ceci bien que seule 15% de la saccharine se retrouve dans le microbiote intestinal (28).

De plus, Suez et al. ont mené, dans la continuité de leur étude sur les humains, une étude sur les souris. Le but étant d'étudier si la dysbiose induite par la saccharine participait à la génération d'une intolérance au glucose. Pour ce faire, des selles d'avant (J1) et d'après (J7) l'exposition à la saccharine ont été transférées de 2 répondant-e-s et de 2 non-répondant-e-s à la saccharine, dans des groupes de souris normales, exemptes de germes. Les résultats ont montré que la consommation de saccharine chez les souris et les humains augmentait le risque d'intolérance au glucose et que ces effets métaboliques néfastes étaient médiés par la modulation de la composition et de la fonction du microbiote. En particulier, plusieurs des taxons bactériens qui ont changé à la suite de la consommation de saccharine étaient auparavant associés au diabète de type 2 chez l'être humain (73,74), avec notamment la sur-représentation des *Bacteroides* et la sous-représentation des *Clostridiales*, reproduisant ainsi une partie de la dysbiose observée chez les humains. L'étude de Vamanu et al. a également appuyé ce propos en mentionnant que les espèces de *Bacteroides* sont déterminantes dans la régulation du métabolisme (75). En effet, il a été montré que ces bactéries jouaient un rôle dans la régulation de la glycémie (76). Ainsi, ces résultats suggèrent que la saccharine aurait un effet sur le microbiote intestinal humain en induisant une intolérance au glucose. La revue de Plaza-Diaz et al. a fait ressortir, en plus des études de Suez et al. et de Vamanu et al., deux études contradictoires sur les effets de la saccharine. Une des deux a mentionné que la saccharine aurait un effet pro-inflammatoire en augmentant les *Bacteroides*, les *Turicibacter*, et les *Clostridiales* et en réduisant les *Firmicutes* (77). Alors qu'une autre étude effectuée chez les chiens, n'a montré aucun changement dans les communautés microbiennes fécales (78). Ainsi, il serait intéressant de poursuivre les études concernant cet édulcorant afin d'étayer ces observations, comme l'a mentionné également la revue de Plaza-Diaz et al. Ces derniers ont stipulé qu'il serait intéressant de faire des études avec d'autres concentration de saccharine ainsi que des modèles animaux différents (79).

Stevia

Les études de Gerasimidi et al. et de Vamanu et al. ont toutes deux repris les impacts de la stévia sur le microbiote intestinal. Dans l'étude de Gerasimidi et al. la dose testée était équivalente à 50% de la DJA alors que dans celle de Vamanu et al. elle était de 36 mg de substance pure, soit environ 13% de la DJA pour une personne de 70kg. Ces études ont émis des résultats contradictoires concernant l'effet de la stévia sur les AGCC. L'étude de Gerasimidi et al. a suggéré que la stévia n'impactait pas les AGCC alors que Vamanu et al. ont montré le contraire. Gerasimidi et al. ont mentionné que leurs résultats pouvaient différer des autres études sur le même sujet car la fermentation discontinue est une photographie instantanée et non un simulateur exact de la physiologie de l'intestin humain et de sa dynamique complexe. En effet, tout se passe au niveau du côlon où le glycosides stevioside et le glycoside rebaudioside sont hydrolysés en stéviol. Celui-ci est ensuite absorbé puis transporté au niveau du foie et glucuronidé. Il est ensuite réacheminé au tractus digestif par la bile où il est métabolisé une nouvelle fois en stéviol par les bactéries et excrété. Le 95% y est retrouvé dans les selles (28), ainsi la métabolisation de la stévia est complexe et cela peut expliquer les résultats différents des études.

De plus, il a été observé par Vamanu et al., que selon la forme sous laquelle était introduite la stévia (poudre ou capsule), les résultats pouvaient différer. Ce phénomène a pu s'expliquer par la présence d'autres ingrédients dans les capsules comme le bicarbonate de sodium. Toutefois, les résultats observés par Vamanu et al., ont montré des variations importantes en lien avec les AGCC, notamment une augmentation significative de l'acide butyrique et une diminution significative des acides acétique et propionique. L'acide butyrique est normalement produit par les bonnes bactéries du côlon humain (*Firmicutes*) et sert, entre autres, à nourrir les cellules intestinales, ce qui favorise leur reproduction. Les acides propionique et acétique sont également utilisés pour nourrir ces cellules et les protéger, ainsi que diminuer le risque de colonisation des mauvaises bactéries intestinales (80). Ainsi, l'augmentation de l'acide butyrique produit par la stévia est contrebalancée par la diminution des acides acétiques et propioniques. Le dérèglement de ces acides par la consommation de stévia pourrait induire une altération de la reproduction des cellules intestinales ainsi qu'une augmentation du risque de colonisation des mauvaises bactéries intestinales. De plus, la diminution de *bifidobactéries* observée en présence de stévia aurait pu affecter négativement l'immunité de l'hôte (39). Nous avons comparé nos résultats à ceux de la revue de Plaza-Diaz et al (79). Ils ont souligné que selon une étude, la consommation de stevia rebaudioside A a semblé diminuer le statut « sain » du microbiote intestinal humain (81). Les auteur-e-s de la revue (79) ont relevé, dans une étude de 2019 (82) que l'association entre les glycosides de stéviol et l'érythritol (souvent combinés dans la préparation des aliments pour minimiser les changements du profil organoleptique) dans un modèle in vivo d'une espèce de primates induit des changements dans la croissance des bactéries, la structure et la diversité microbienne de

l'intestin. Les résultats étant contradictoires, il était difficile d'en tirer une conclusion univoque. Plus d'études sont donc nécessaires.

Aspartame

Les études de Frankenfeld et al. et Gerasimidi et al., ont toutes les deux analysé les effets de l'aspartame sur le microbiote intestinal humain. Les résultats de ces deux études étaient contradictoires et cela aurait pu s'expliquer par différentes raisons. Tout d'abord, la méthodologie des études n'était pas similaire. En effet, Frankenfeld et al ont étudié le microbiote intestinal des sujets grâce à un échantillon fécal, suite à l'analyse de la quantité et de la qualité de 4 journées alimentaires (comprenant la quantité d'aspartame journalière). Il s'agissait donc d'une étude in vivo. A contrario, Gerasimidi et al eux, ont directement introduit une dose d'aspartame dans des échantillons fécaux humains. Il s'agissait donc d'une étude in vitro. En liant le métabolisme de l'aspartame aux méthodologies de ces études, nous nous sommes rendu compte que l'étude in vivo était plus fiable que celle in vitro. En effet, l'aspartame se décompose en trois molécules qui sont rapidement absorbées dans l'intestin grêle et ne se retrouve donc sous aucune forme dans les selles (28). De plus, dans l'étude de Gerasimidi et al., l'édulcorant à base d'aspartame était riche en maltodextrine alors que dans l'étude de Frankenfeld et al, l'aspartame a été étudié de manière isolée. Si l'édulcorant à base d'aspartame a influencé la composition microbienne intestinale et la production d'AGCC, il n'a pas induit de dysbiose et son effet pourrait être considéré favorablement en inhibant la croissance d'E. coli, favorisant ainsi les *Bifidobacterium* et augmentant en conséquence la production d'acide acétique et d'acide propionique. Ces résultats étaient fortement dus à la présence de maltodextrine. Cette dernière n'étant pas un édulcorant intense, nous n'allons pas en discuter.

Par ailleurs, les doses d'aspartame étaient probablement trop faibles dans les deux études par rapport à la consommation moyenne d'aspartame en Europe et en Amérique du Sud. En effet, elle va de 1% au Portugal (fourchette basse) à plus de 35% (fourchette haute) en France, 7% et 11.8% pour l'Argentine et le Chili respectivement (72). Effectivement, dans l'étude de Frankenfeld et al., les participant-e-s en ont ingéré en moyenne 62.7mg par jour, ce qui représente pour homme de 70kg, environ 2.3% de la DJA. Quant à l'étude de Gerasimidi et al, la dose représentait 8% de la DJA.

D'autre part, le fait qu'il n'y ai pas eu de différences significatives dans l'abondance relative des fonctions des gènes bactériens entre les consommateurs•consommatrices et les non-consommateurs•non-consommatrices d'aspartame a suggéré que la consommation récente d'aspartame n'était pas associée à la capacité fonctionnelle microbienne intestinale. Pour appuyer ces propos, nous nous sommes basées sur l'approche PICRUST (Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States). C'est une approche informatique qui peut être utilisée pour prédire la composition fonctionnelle d'une communauté microbienne, en utilisant une modélisation évolutive à partir de données

16S et une base de données de référence sur le génome microbien (83). Cette méthodologie permet d'évaluer les capacités fonctionnelles potentielles d'un profil microbiologique sans avoir besoin d'une analyse métagénomique complète. Il a été démontré que PICRUSt génère des prédictions fonctionnelles valides à partir de séquences de gènes marqueurs 16S provenant de génomes de référence apparentés (83). Il est possible que la capacité fonctionnelle du microbiome puisse différer entre des groupes ayant des profils microbiologiques similaires s'il y a une expression génétique différentielle par des bactéries moins abondantes. Inversement, la capacité fonctionnelle peut être similaire même si les profils microbiologiques globaux sont différents. Dans l'étude de Suez et al, les souris traitées à l'aspartame pendant 11 semaines ont développé une intolérance au glucose, bien que les analyses du microbiote n'aient pas montré de différences significatives entre les groupes (84).

Une étude menée chez des rats obèses a montré que même à de très faibles doses (5-7 mg/kg/j), l'aspartame a eu des effets sur le métabolisme et sur le microbiote intestinal. En effet, l'analyse fécale de la composition bactérienne de l'intestin a montré que l'aspartame augmentait le nombre total de bactéries, l'abondance des *Enterobacteriaceae* ainsi que celle des *Clostridium leptum*. De plus, l'analyse métabolomique a montré que l'aspartame était rapidement métabolisé et lié à la production d'AGCC, en particulier la production de propionate. En résumé, les résultats de cette étude ont montré que l'aspartame a atténué de nombreux effets négatifs associés à l'alimentation riche en graisse, notamment une masse corporelle, une adiposité, une consommation calorique et des niveaux d'insuline à jeun, plus faibles. Malgré cela, l'aspartame a entraîné une hyperglycémie et une diminution de la réponse à l'insuline, qui auraient pu être expliquées par une gluconéogenèse augmentée induite par la production du propionate par le microbiote intestinal. Les auteurs ont suggéré que ce mécanisme mériterait des recherches supplémentaires et qu'il pourrait expliquer le risque accru de pathologies métaboliques lors d'une consommation régulière d'aspartame (84,85).

Dans leur revue, Plaza-Diaz et al (79) ont nuancé les résultats de leurs études en mettant en avant que le microbiote intestinal pourrait avoir été altéré par une consommation réduite de fibres, de protéines, de graisses et de glucides et qu'il semblait donc incertain que les changements observés au niveau du microbiote intestinal soient dus à l'aspartame. Plaza-Diaz et al sont allés plus loin en mentionnant une étude incluant à la fois l'aspartame mais également l'acésulfame-K. En effet, selon l'étude de Mahmud et al. (86), l'administration de faibles doses d'aspartame et d'acésulfame-K induirait une augmentation du nombre d'*Escherichia coli* et l'expression de certains gènes importants qui pourraient être liés à sa colonisation dans l'intestin (79).

La manière dont l'aspartame influence la composition microbienne de l'intestin et les implications de ces changements sur le développement de maladies métaboliques nécessitent des recherches plus approfondies.

Acésulfame-K

Une seule étude de notre revue quasi-systématique, celle de Frankenfeld et al. a analysé les effets de l'acésulfame-K sur le microbiote intestinal des humains. Les doses consommées dans l'étude représentaient entre 0.2 à 3.2% de la DJA (17) si l'on prend un homme de 70kg. Or, la consommation moyenne d'acésulfame-K des Européen-e-s et Sud-Américain-e-s est d'environ 6% (72), ce qui n'était pas représentée en conséquence dans l'étude. Dans les études in vitro effectuées chez les animaux, il a été observé que l'acésulfame-K n'était pas métabolisé par l'organisme. Aucun métabolite n'a été retrouvé. L'acésulfame-K est donc excrété principalement par les reins et la quasi-totalité de la dose ingérée est retrouvée dans les urines après 24h et seulement moins de 1% dans les selles (28). Cela pourrait expliquer en partie les résultats négatifs quant aux effets de cet édulcorant sur le microbiote intestinal des humains. En effet, la consommation récente d'acésulfame-K n'était pas associée à la capacité fonctionnelle microbienne intestinale chez les humains (87).

Une autre étude, réalisée sur des souris ayant reçu de l'eau distillée et 15 mg d'acésulfame-K/kg de poids corporel, a montré que les bactéries totales, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et plusieurs autres genres étaient similaires entre les 2 groupes, établissant que la consommation d'acésulfame-K n'avait que peu d'effets sur le microbiote intestinal et le métabolisme (88). En revanche, Bian et al. ont constaté le contraire. En effet, la consommation d'acésulfame-K pendant 4 semaines a perturbé le microbiote intestinal des souris. Les bactéries ont fortement augmenté chez les souris mâles traitées à l'acésulfame-K. À l'inverse, chez les souris femelles, le traitement à l'acésulfame-K a diminué l'abondance relative de *Lactobacillus* et de *Clostridium*. Ces changements dans les bactéries du microbiote intestinal après la consommation d'acésulfame-K indiquent des effets spécifiques au genre (89). La raison principale de ces résultats contradictoires est probablement liée à la dose d'acésulfame-K administrée dans chaque étude ; dans la première étude, une dose de 15 mg/kg de poids corporel a été utilisée (88), et dans l'étude de Bian et al, une dose de 37,5 mg/kg de poids corporel (89). Si l'on rapporte à l'échelle humaine, l'étude d'Uebanso et al. (88) a utilisé la DJA maximale, tandis que l'étude de Bian et al. (89) a dépassé de plus du double la recommandation de la DJA. En conséquence, cette étude pourrait être physiologiquement non réaliste (89). En résumé, il n'y avait pas d'effets chez les souris en administrant la DJA maximale, en revanche, des perturbations du microbiote ont été observées avec une DJA maximale doublée. Nous n'avons pas pu comparer les résultats des études sur les animaux avec celles sur les humains étant donné, entre autres, la disparité entre les doses d'acésulfame-K administrée. Dans une étude menée chez des souris enceintes et allaitantes avec du sucralose et de l'acésulfame-K, les auteurs ont montré une augmentation significative des *Firmicutes* et une diminution importante d'*Akkermansia muciniphila* (90). Ces résultats ont été associés aux maladies métaboliques et à l'obésité. Selon Plaza-Diaz et al (79), ces résultats, bien qu'ils doivent être encore transposés chez l'humain,

ont suggéré que la consommation de sucralose et d'acésulfame-K pendant la grossesse et l'allaitement pourrait avoir des effets néfastes sur le microbiote intestinal des nourrissons.

Pour conclure, d'autres études menées chez les humains sont nécessaires pour étudier un effet potentiel sur le microbiote intestinal.

Cyclamate

Le seul article reprenant l'étude du cyclamate était celui de Vamanu et al., et faisait état d'une modification du rapport entre acide butyrique et acide propionique lors de consommation de cyclamate. L'acide butyrique a un rôle important car il diminue l'appétit, induit la satiété, augmente le métabolisme de base et l'oxydation des graisses en activant le tissu adipeux brun, diminue la résistance à l'insuline et améliore la dyslipidémie (91).

Des différences significatives au niveau de la composition bactérienne sont également apparues. Le cyclamate avait été interdit suite à des études sur des rats qui mentionnaient que cet édulcorant était métabolisé dans l'intestin par les bactéries en cyclohexylamine et devenait cancérigène (92). Il avait ensuite été réintroduit quelques années plus tard car la méthode de cette étude avait été grandement critiquée (6). Il reste cependant mention que certaines personnes pourraient transformer cet édulcorant en cyclohexylamine par les bactéries de leur intestin. Cela ne s'applique pas à tout le monde (7 à 11% de la population) et le respect de la DJA permettrait de ne pas mettre en danger les personnes concernées quant au risque cancérigène (22).

Dans l'étude de Vamanu et al., la dose testée était de 40mg de substance active soit 8% de la DJA maximale pour un adulte de 70kg (1). Si nous comparons cette quantité à la consommation actuelle de cyclamate qui se situe entre 0.57% et 28% de la DJA en Europe et en Amérique du Sud (72), les 8% restent dans la fourchette basse et ne permettent pas de représenter la consommation moyenne. Cependant, les quantités testées, petites soient-elles, ont provoqué une modification du microbiote et des répercussions sur les AGCC, ce qui a laissé penser que de plus importantes quantités consommées auraient pu être encore plus délétères pour l'hôte. De plus, le métabolisme du cyclamate fait que ce dernier se retrouve en quasi-totalité dans les selles sous forme pratiquement inchangée (30) et que la méthodologie appliquée à cette étude, à savoir mettre la substance active directement dans le simulateur de côlon, était donc adaptée au métabolisme de cet édulcorant. Il est, cependant, difficile de se baser exclusivement sur une étude pratiquée sur un simulateur de côlon pour extrapoler les résultats au microbiote d'un humain. De plus, les études pratiquées sur les animaux ont montré des effets différents de la consommation de cyclamate sur le microbiote. En effet, il n'a pas été montré que cet édulcorant modifiait la proportion d'acide butyrique et propionique, ni qu'il modifiait la composition bactérienne du microbiote intestinal, le élément révélé était la diminution de la fermentation du glucose par les bactéries du microbiote chez les rats après la consommation de cyclamate (93). Ainsi, les résultats

entre les humains et les animaux différent. L'avancée faite par la science sur l'étude du microbiote ainsi que les différences de méthodologie en sont probablement la cause. En effet, l'étude sur les rats est datée de 1985 alors que l'étude sur le simulateur de côlon date de 2019. Les études sur les effets du cyclamate sur le microbiote intestinal humain sont encore très restreintes et le sujet nécessite de nouvelles expérimentations afin de tirer des conclusions plus tranchées. C'est également ce que Plaza-Diaz et al. ont conclu dans leur revue sur le cyclamate (92).

Sucralose

Trois études sur six ont étudié les effets du sucralose sur le microbiote intestinal humain. En revanche, les résultats n'allaient pas tous dans le même sens. En effet, Gerasimidi et al. ont montré que le sucralose avait induit des changements significatifs dans la structure de la communauté microbienne ainsi qu'une augmentation de l'abondance d'*Escherichia* / *Shigella* et une augmentation d'une espèce de *Bilophila*. L'augmentation de cette bactérie pourrait avoir pour conséquence un risque plus élevé de cancer colo-rectal, de côlon irritable, de NASH (stéatose hépatique non alcoolique) et de maladies auto-immunes (94). Dans l'étude Thomson et al., aucune différence n'a été observée entre le groupe placebo et sucralose. Ce qui a été conclu dans l'article est que les différences métaboliques initiales auraient pu être plus importantes que l'intervention elle-même en termes d'altération du microbiome intestinal.

Par ailleurs, le fait que les répondant-e-s selon l'ASC de l'insuline ayant des *Firmicutes* plus élevés et des *Bacteroides* moins abondants après l'intervention (sucralose ou placebo) indique que la différence métabolique aurait pu être plus pertinente que l'intervention elle-même.

Dans l'étude de Vamanu et al. le sucralose a provoqué une modification du ratio acide butyrique/propionique ainsi qu'une diminution de génomes appartenant au phylum des *Firmicutes*, ce qui avait une corrélation direct avec le taux d'acide butyrique/propionique. En effet les *Firmicutes*, tels que *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii*, et *Anaerostipes spp.*, sont des bactéries produisant le butyrate dans le côlon à partir de substrats endogènes ou exogènes. Ces bactéries contribuent également à la formation du propionate (95). Ces AGCC ont plusieurs rôles, comme par exemple : l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales du côlon, la stimulation de la croissance de colonocytes sains, des propriétés anti-inflammatoires, diminution de la résistance à l'insuline et lutte contre l'obésité (chez la souris) (96). Ainsi une diminution de leur production serait délétère pour l'hôte.

Les résultats diffèrent selon les études et plusieurs raisons peuvent en être à l'origine. Tout d'abord, les trois études ont testé des quantités de sucralose différentes. En effet, Thomson et al. ont testé 75% de la DJA, Gerasimidi et al. 50% de la DJA et Vamanu et al. 3.8% de la DJA pour un homme de 70kg

(24). La quantité consommée dans le monde se trouve entre 0.2 et 18% de la DJA (72). Cependant, les études ayant montré des effets se trouvent être celles ayant testé les plus petites quantités de sucralose. Ainsi, l'explication de ces différences de résultats ne peut pas s'expliquer ainsi. Concernant les méthodologies, ces dernières sont extrêmement différentes. En effet, il y avait une étude in vivo, une étude in vitro et une autre étude pratiquée sur un simulateur de côlon. Ainsi une comparaison entre ces résultats semblait peu fiable. L'étude de Thomson et al. était un essai clinique contrôlé randomisé et donc un design d'étude très fiable, ce qui laisse à penser que ses résultats l'étaient également. Cette étude était, néanmoins, réalisée sur 7 jours et représentait donc une analyse de consommation sur le court terme, ce qui aurait pu être à l'origine des résultats trouvés. Une étude menée chez les souris a montré que la Splenda® (édulcorants de table à base de sucralose) entraînait une dysbiose et cela notamment avec l'augmentation des *protéobactéries* (97). Cette étude soutient les résultats des deux autres études qui mentionnent un effet délétère d'une consommation de sucralose.

Selon Plaza-Diaz et al.:

Bien que plus de 85% du sucralose ingéré entre en contact avec le microbiote du côlon, entre 94% et 99% de cet édulcorant sont récupérés dans les fèces sans aucun changement structurel, indiquant ainsi un métabolisme faible ou nul par le microbiote intestinal. Ainsi, le sucralose ne semble pas être un substrat pour le microbiote du côlon. Compte-tenu du métabolisme microbien pratiquement nul du sucralose, nous devons être prudent-e-s dans l'interprétation des résultats des études qui indiquent une altération du microbiote intestinal après la consommation de sucralose. Dans ces cas, il serait utile d'examiner si le sucralose seul ou une formulation commerciale a été utilisé dans la recherche, car ces formulations contiennent généralement environ 1% de sucralose et 99% de maltodextrine (79).

Ainsi, il serait utile de connaître le pourcentage de sucralose utilisé dans les études, notamment dans celle de Suez et al. faite sur les souris, afin d'affirmer que les effets observés sont liés au sucralose et non à un autre ingrédient présent.

En conclusion, tous ces résultats ont montré que l'étude des effets du sucralose sur le microbiote humain a besoin d'être approfondie pour obtenir plus de résultats fiables.

6. Biais, limites et points forts de notre revue

Concernant les biais qui pourraient interférer dans les résultats de notre revue, nous en avons identifiés deux principaux. Tout d'abord, le premier biais pourrait concerner l'hétérogénéité des populations étudiées. En effet, les différences de population pourraient expliquer les écarts de résultats obtenus dans notre revue car comme mentionné plus haut, le microbiote de départ, propre à chacun-e, pourrait être plus important que l'intervention en elle-même. Le deuxième biais que nous avons identifié concerne

la difficulté à attribuer un effet particulier à un édulcorant sur le microbiote dans la mesure où cet organe est grandement influencé par beaucoup d'autres facteurs. De plus, la généralisation des résultats à la population est difficile en raison du manque d'études sur l'effet synergique des édulcorants sur le microbiote. En effet, il est courant de retrouver plusieurs édulcorants dans un même aliment. De plus, l'interaction entre les édulcorants et les autres ingrédients présents dans les aliments n'est pas étudiée et pourrait avoir un impact sur les résultats.

Une des limites de notre travail est le nombre restreint d'articles, lié principalement au manque de littérature sur le sujet mais peut-être également dû au fait d'avoir utilisé uniquement trois bases de données (Pubmed, Cinahl et Embase). De plus, une grande partie de nos études ont été menées de manière transversale (5 sur 7) ce qui leur confère une qualité moindre et pourrait représenter une de nos limites. Une des autres limites que nous avons identifiée est l'absence d'étude sur certains édulcorants intenses (néotame, sels d'aspartame-acésulfame, néohespéridine DC et thaumatococcus). En outre, le microbiote reste un organe peu connu, et l'étude de ce dernier est encore nouvelle, ce qui signifie que nous ne connaissons pas encore toutes les subtilités liées à ce dernier, cet élément fait également parti des limites de notre travail. Pour terminer, la dernière limite de notre travail est celle de la langue. En effet, nous avons effectué des recherches uniquement en anglais et en français, ce qui a, nous le savons, limité le nombre d'articles trouvés sur le sujet. Nous savons par exemple, qu'il existe des articles rédigés en espagnol concernant l'acésulfame-K et dont nous n'avons pas eu accès en raison du critère d'inclusion concernant la langue de nos articles.

Nous avons identifié trois points forts dans notre revue. Tout d'abord, les études incluses étaient toutes récentes et utilisaient donc toutes la méthode de l'analyse du séquençage de l'ARNr 16S. En effet, cette méthode récente permet d'obtenir des résultats précis et fiables et donc de conférer une qualité supérieure à ces études, du moins concernant l'analyse du microbiote. Ceci permet également une uniformité dans la nature des résultats et donc une analyse plus pertinente. Ensuite, cinq études sur sept étaient menées de manière in vivo, représentant au plus près la réalité de la consommation d'édulcorants par des êtres humains. Enfin, notre revue soulève des questions d'actualité. En effet, la revue publiée en avril 2020 (79) reprenant une partie de notre sujet, montre l'intérêt porté par la communauté scientifiques à l'égard de notre sujet et prouve à quel point l'étude du microbiote et les éléments qui peuvent le modifier, dont les édulcorants intenses, est un domaine qui éveille la curiosité du monde scientifique et diététique.

7. Recommandations pratiques

Les diététicien-ne-s sont très souvent confronté-e-s à des questions de patient-e-s sur la consommation d'édulcorants et leurs effets sur la santé. Nous pensons donc qu'il est utile, afin de répondre de la

manière la plus appropriée aux patient-e-s, d'avoir plusieurs axes de réflexion sur le sujet, leurs effets sur le microbiote en faisant partie. Ainsi, notre travail pourrait permettre aux diététicien-ne-s de se positionner sur la question, de manière positive ou négative, en ayant plus d'informations et de connaissances à ce sujet. Leur expertise en diététique associée à cette littérature et aux spécificités des patient-e-s leur permet de prendre des décisions basées sur des preuves (Evidence based practice) et de donner des conseils pertinents. Nous recommandons d'appliquer le principe de précaution face aux édulcorants, en limitant leur consommation au sein d'une alimentation variée et équilibrée. Il est donc nécessaire d'enseigner la lecture d'étiquettes aux patient-e-s afin qu'ils•elles puissent distinguer les produits édulcorés des autres produits. Le tableau ci-dessous reprend les éléments principaux à retenir pour un-ne diététicien-ne dans ce genre de situation ainsi que quelques exemples pratiques.

Tableau 6 : éléments principaux à retenir pour un-e diététicien-ne

Édulcorants	Données de la littérature	Exemples pratiques
Saccharine	<ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation du risque d'intolérance au glucose par l'altération de la composition et la fonction du microbiote intestinal ○ Impact dès 10% de la DJA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 10% de la DJA correspond à 35mg de saccharine par jour pour une personne de 70kg, soit l'équivalent de 3 comprimés de Hermesetas® (comprimés de saccharine) (98)
Stévia	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dérèglement de la production d'AGCC ○ Diminution des <i>Bifidobactéries</i> ○ Impact dès 13% de la DJA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 13% de la DJA correspond à 36.4mg de stévia par jour pour une personne de 70kg, soit l'équivalent de 24 sticks de stévia en poudre (99).
Aspartame	<ul style="list-style-type: none"> ○ Effets observés biaisés en lien avec la présence de maltodextrine ○ Hyperglycémie et diminution de la réponse à l'insuline (rats) à de faibles doses ○ Risque de maladies métaboliques augmenté lors d'une consommation régulière ○ Impossibilité d'identifier à partir de quelle quantité une consommation entraîne ces effets 	<ul style="list-style-type: none"> ○ La DJA correspond à 2800mg par jour pour une personne de 70kg, soit l'équivalent de 14 canettes de boissons gazeuses sans sucre par jour (98).
Acésulfame-K	<ul style="list-style-type: none"> ○ Aucun effet démontré lors d'une consommation égale à la DJA ○ Diminution de l'abondance relative de certains groupes bactériens lors d'une consommation deux fois supérieure à la DJA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ La DJA correspond à 1050mg par jour pour une personne de 70kg, soit l'équivalent de 25 canettes de boissons gazeuses sans sucre par jour (98).
Cyclamate	<ul style="list-style-type: none"> ○ Modification du rapport acide butyrique et propionique ○ Modification de la composition bactérienne du microbiote ○ Effets observés dès 8% de la DJA 	<ul style="list-style-type: none"> ○ 8% de la DJA correspond à 62mg par jour pour une personne de 70kg. (Nous n'avons pas trouvé d'équivalence avec un produit commercial) (98).
Sucralose	<ul style="list-style-type: none"> ○ Possible impact sur la structure de la communauté microbienne et sur la modification du ratio acide butyrique/propionique ○ Impossibilité d'identifier à partir de quelle quantité une consommation entraîne ces effets ○ Résultats très controversés et contradictoires selon les études 	<ul style="list-style-type: none"> ○ La DJA correspond à 1050mg par jour pour une personne de 70kg, soit l'équivalent de 12 capsules de Candere® (100).

8. Perspectives

Une perspective de notre travail que nous trouvions intéressante de faire ressortir sont les différences observées entre les individu-e-s. En effet, nous avons pu remarquer que les sujets des études ne réagissaient pas de la même manière à la consommation d'édulcorants et que la modification du microbiote ainsi que les répercussions métaboliques étaient différentes d'un sujet à l'autre. Cette observation pourrait mener à la personnalisation de l'alimentation et conduire à une approche nutriginomique. La nutriginomique est la science qui étudie l'effet de notre alimentation sur l'activité de nos gènes (101). Cette approche met en avant, entre autres, le fait que les génomes alimentaires interagissent avec le génome humain, soit directement, soit par l'intermédiaire du métagénome microbien intestinal en interface (102). Cela signifierait que ce que nous mangeons pourrait modifier nos gènes, notre génétique via le microbiote intestinal. Ainsi, si nous reprenons nos résultats et que nous les superposons à cette approche, nous pouvons nous apercevoir, qu'effectivement, les êtres humains ne sont pas égaux quant à leur réaction face à la consommation d'édulcorants. En effet, nous avons pu voir qu'en fonction du microbiote de départ de chaque individu, la réponse à cette « aliment » pouvait être différente et les répercussions métaboliques, telle que l'intolérance au glucose également. Ainsi, les résultats de notre travail pourraient aller dans le sens d'une alimentation personnalisée à chaque individu-e afin de répondre aux mieux à leurs besoins nutritionnels dans le but de maintenir une bonne santé. La pratique de la nutriginomique est encore peu connue mais son étude est en cours et suscite l'intérêt du monde de la nutrition (102). Cette dernière pourrait faire partie de la pratique des diététicien-ne-s dans les années à venir.

9. Conclusion

En résumé, les données disponibles aujourd'hui ne sont pas suffisantes pour se positionner de manière catégorique quant à la consommation d'édulcorants intenses. En tant que futures diététiciennes, nous pensons, toutefois, que le principe de précaution devrait s'appliquer quant à la consommation d'édulcorants intenses puisque les études faites à ce sujet émettent des potentiels impacts de ces molécules sur notre organisme et que leur consommation n'est largement pas nécessaire dans l'alimentation. Nous pensons, en effet, qu'il est plus sain de manger de temps en temps des produits sucrés, plutôt que régulièrement des produits édulcorés qui contiennent souvent un mélange d'édulcorants avec des effets encore peu étudiés. Nous pensons qu'ils peuvent, cependant, également rentrer dans le cadre d'une alimentation équilibrée si leur utilisation reste occasionnelle. Pour terminer, nous souhaiterions conclure ce travail en mentionnant que les recherches dans ce domaine devraient se poursuivre afin d'obtenir des résultats plus tranchés sur la thématique des édulcorants et du microbiote intestinal humain.

10. Références

1. Promotion Santé Suisse. La consommation d'édulcorants. Effets sur la santé des enfants et des adolescents [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: https://promotionsante.ch/assets/public/documents/fr/5-grundlagen/publikationen/ernaehrung-bewegung/arbeitspapiere/Document_de_travail_022_PSCH_2014-05_-_Consommation_d_edulcorants.pdf
2. Choudhary AK, Pretorius E. Revisiting the safety of aspartame. *Nutrition Reviews*. 2017;75(9):718-30.
3. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
4. Blottière HM, Doré J. Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine - Enjeux diagnostiques et thérapeutiques. *Med Sci (Paris)*. 2016;32(11):944-51.
5. Doré J, Corthier G. The human intestinal microbiota. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2010;34:S7-15.
6. Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Díaz J, Sáez-Lara MJ, Gil A. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S31-48.
7. Larousse É. Définitions : édulcorer - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/%C3%A9dulcorer/27871>
8. Muriel C, Di Vetta V, Giusti V. Edulcorants : entre mythe et réalité. *Revue Médicale Suisse*. 2009;5:682-6.
9. Fowler SP, Williams K, Resendez RG, Hunt KJ, Hazuda HP, Stern MP. Fueling the Obesity Epidemic? Artificially Sweetened Beverage Use and Long-term Weight Gain. *Obesity*. août 2008;16(8):1894-900.
10. Sharma A, Amarnath S, Thulasimani M, Ramaswamy S. Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe? *Indian J Pharmacol*. 2016;48(3):237-40.
11. Rodearmel S, Wyatt H, Stroebele N, Smith S, Ogden L, Hill J. Small Changes in Dietary Sugar and Physical Activity as an Approach to Preventing Excessive Weight Gain: The America on the Move Family Study [Internet]. 2007 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://pdfs.semanticscholar.org/9be4/e9d3f36268f7a73cf3fcc9089b293e03dc71.pdf?_ga=2.116560198.1779144954.1587656778-499137600.1587656778
12. Husøy T, Mangschou B, Fotland TØ, Kolset SO, Nøtvik Jakobsen H, Tømmerberg I, et al. Reducing added sugar intake in Norway by replacing sugar sweetened beverages with beverages containing intense sweeteners – A risk benefit assessment. *Food and Chemical Toxicology*. 2008;46(9):3099-105.
13. Martyn D, Roberts A, Youl Lee H, Yaqiong Tian T, Darch M, Kaburagi N, et al. Low-/No-Calorie Sweeteners: A Review of Global Intakes. 357. 2018;10.
14. Efsa. Édulcorants [En ligne]. European Food Safety Authority. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/sweeteners>
15. Food safety and quality: Chimiques (JEFCA) [En ligne]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/fr/>

16. Le Département fédéral de l'intérieur (DFI),. Ordonnance du DFI sur les additifs admis dans les denrées alimentaires [En ligne]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20070556/200804010000/817.022.31.pdf>
17. Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail. Evaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective [En ligne]. 2015 [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0161Ra.pdf>
18. Édulcorants.eu. Acésulfame-K Basses calories [En ligne]. [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/acesulfame-k/>
19. Édulcorants.eu. Aspartame (E951) Basses calories [En ligne]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/aspartame/>
20. Édulcorants.eu. Néotame (E961) Basses calories [En ligne]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/neotame/>
21. Additifs alimentaires [En ligne]. [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.quechoisir.org/comparatif-additifs-alimentaires-n56877/e962-sel-d-aspartame-acesulfame-p224245/>
22. Édulcorants.eu. Cyclamate (E952) Basses calories [En ligne]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/cyclamate/>
23. Édulcorants.eu. Saccharine (E954) Basses calories [En ligne]. Édulcorants.eu. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/saccharine/>
24. Édulcorants.eu. Sucralose (E955) Basses calories [En ligne]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/sucralose/>
25. Édulcorants.eu. Glycosides de stéviol (E960) Basses calories [En ligne]. Édulcorants.eu. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/stevia/>
26. Édulcorants.eu. Néohepéridine DC (E959) Basses calories [En ligne]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/neohesperidine-dc/>
27. Édulcorants.eu. Thaumatine (E957) Basses calories [En ligne]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/thaumatine/>
28. Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG. Biological fate of low-calorie sweeteners. *Nutrition Reviews*. nov 2016;74(11):670-89.
29. E962 - Sel d'aspartame-acésulfame [En ligne]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.openfoodfacts.org/additif/fr:e962-sel-d-aspartame-acesulfame>
30. PubChem. Cyclamic acid [En ligne]. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7533>
31. Barre A, Caze-Subra S, Gironde C, Bienvenu F, Bienvenu J, Rougé P. Allergénicité des protéines édulcorantes. *Revue Française d'Allergologie*. 2015;55(5):363-71.

32. Amouyal C, Andreelli F. Effets métaboliques périphériques et centraux des édulcorants. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2014;8(1):29-34.
33. Yang Q. Gain weight by “going diet?” Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings. *Yale J Biol Med*. 2010;83(2):101-8.
34. Ilb@aml;ck N-G, Alzin M, Jahrl S, Enghardt-Barbieri H, Busk L. Estimated intake of the artificial sweeteners acesulfame-K, aspartame, cyclamate and saccharin in a group of Swedish diabetics. *Food Additives & Contaminants*. 2003;20(2):115-26.
35. La Revue des Microbiotes - Numéro 1 - Des micro-organismes et des hommes [En ligne]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.larevuedesmicrobiotes.fr/numeros/1>
36. Debré P. Les défis du microbiote. *Med Sci (Paris)*. 2016;32(11):919-20.
37. P. Marteau. Microbiote intestinal [En ligne]. 2013 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.spo-dz.com/wp-content/uploads/youzer/file_5df350e824bf3.pdf
38. Wikipédia. Dysbiose [En ligne]. 2019 [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dysbiose&oldid=164176372>
39. La Revue des Microbiotes - Numéro 16 - Édition spéciale 5 ans [En ligne]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.larevuedesmicrobiotes.fr/numeros/numero-16-edition-speciale>
40. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019;574(7776):117-21.
41. La Revue des Microbiotes - Numéro 4 - Microbiote intestinal, obésité et troubles métaboliques associés [En ligne]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.larevuedesmicrobiotes.fr/numeros/4>
42. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(5):273-87.
43. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *Med Sci (Paris)*. 2016;32(11):961-7.
44. Stedman A, Nigro G, Sansonetti PJ. Le dialogue microbiote-cellules souches : Un élément clé pour la régénération intestinale. Microbiota-intestinal stem cells dialog: a key element for intestinal regeneration [En ligne]. 2016 [cité 18 avr 2020]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/8996>
45. Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(7):503-16.
46. Johansson MEV, Sjövall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):352-61.
47. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiology Letters*. 2002;217(2):133-9.
48. Gerard P. Microbiote intestinal et lipides : impact sur la santé humaine. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*. 2012;19:223-7.

49. Jaeger KE, Ransac S, Dijkstra BW, Colson C, van Heuvel M, Misset O. Bacterial lipases. *FEMS Microbiol Rev.* 1994;15(1):29-63.
50. Lichtenstein AH. Intestinal cholesterol metabolism. *Ann Med.* 1990;22(1):49-52.
51. Wilkins TD, Hackman AS. Two patterns of neutral steroid conversion in the feces of normal North Americans. *Cancer Res.* 1974;34(9):2250-4.
52. Midtvedt T, Lingaas E, Carlstedt-Duke B, Höverstad T, Midtvedt AC, Saxerholt H, et al. Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol in man. Influence of antibiotics. *APMIS.* 1990;98(9):839-44.
53. Veiga P, Juste C, Lepercq P, Saunier K, Béguet F, Gérard P. Correlation between faecal microbial community structure and cholesterol-to-coprostanol conversion in the human gut. *FEMS Microbiol Lett.* 2005;242(1):81-6.
54. Larousse É. Définitions : symbiose - Dictionnaire de français Larousse [En ligne]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/symbiose/76048>
55. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
56. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol.* 2014;32(8):834-41.
57. MetaHIT [En ligne]. Gut Microbiota for Health. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/glossary/metahit/>
58. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174-80.
59. Métabolomique. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9tabolomique&oldid=161438225>
60. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105-8.
61. Doré J, Blottière H. The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health. *Curr Opin Biotechnol.* 2015;32:195-9.
62. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541-6.
63. Kong LC, Holmes BA, Cotillard A, Habi-Rachedi F, Brazeilles R, Gougis S, et al. Dietary patterns differently associate with inflammation and gut microbiota in overweight and obese subjects. *PLoS ONE.* 2014;9(10):e109434.
64. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013;500(7464):585-8.
65. Rahmouni O, Dubuquoy L, Desreumaux P, Neut C. Microbiote intestinale et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Med Sci (Paris).* 2016;32(11):968-73.
66. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):341-54.

67. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016;529(7585):212-5.
68. Clayton JB, Vangay P, Huang H, Ward T, Hillmann BM, Al-Ghalith GA, et al. Captivity humanizes the primate microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(37):10376-81.
69. Eaton SB, Eaton SB, Konner MJ. Paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(4):207-16.
70. Filippo CD, Cavalieri D, Paola MD, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *PNAS*. 2010;107(33):14691-6.
71. Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E. Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes*. 2015;6(2):149-55.
72. Martyn D, Roberts A, Youl Lee H, Yaqiong Tian T, Darch M, Kaburagi N, et al. Low-No-Calorie Sweeteners: A Review of Global Intakes. 357. 2018;10.
73. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
74. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103.
75. Vamanu E, Pelinescu D, Sarbu I. Altered in Vitro Metabolomic Response of the Human Microbiota to Sweeteners. *Journal of Medicinal Food*. 2016;19(12):1188-95.
76. Netgen. Microbiote intestinale, obésité et résistance à l'insuline [En ligne]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-317/Microbiote-intestinale-obesite-et-resistance-a-l-insuline>
77. Golonka RM, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. Dietary Additives and Supplements Revisited: the Fewer, the Safer for Gut and Liver Health. *Curr Pharmacol Rep*. 2019;5(4):303-16.
78. Nogueira JPDS, He F, Mangian HF, Oba PM, De Godoy MRC. Dietary supplementation of a fiber-prebiotic and saccharin-eugenol blend in extruded diets fed to dogs. *J Anim Sci*. 2019;97(11):4519-31.
79. Plaza-Diaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ. Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies. *Nutrients*. 2020;12(1153).
80. Santé Science. Butyrate : Tout ses bienfaits santé et sa relation avec le microbiote [En ligne]. 2020 [cité 29 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.santescience.fr/butyrate/>
81. Nettleton JE, Klancic T, Schick A, Choo AC, Shearer J, Borgland SL, et al. Low-Dose Stevia (Rebaudioside A) Consumption Perturbs Gut Microbiota and the Mesolimbic Dopamine Reward System. *Nutrients*. 2019;11(6):1248.
82. Mahalak KK, Firman J, Tomasula PM, Nuñez A, Lee J-J, Bittinger K, et al. Impact of Steviol Glycosides and Erythritol on the Human and *Cebus apella* Gut Microbiome. *J Agric Food Chem* [En ligne]. 23 déc 2019 [cité 9 juin 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b06181>

83. Langille MGI, Zaneveld J, Caporaso JG, McDonald D, Knights D, Reyes JA, et al. Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences. *Nat Biotechnol.* 2013;31(9):814-21.
84. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaïss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature.* 2014;514(7521):181-6.
85. Palmnäs MSA, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, et al. Low-Dose Aspartame Consumption Differentially Affects Gut Microbiota-Host Metabolic Interactions in the Diet-Induced Obese Rat. *PLoS One* [En ligne]. 2014 [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4197030/>
86. Mahmud R, Shehreen S, Shahriar S, Rahman MS, Akhteruzzaman S, Sajib AA. Non-Caloric Artificial Sweeteners Modulate the Expression of Key Metabolic Genes in the Omnipresent Gut Microbe *Escherichia coli*. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2019;1-14.
87. Frankenfeld CL, Sikaroodi M, Lamb E, Shoemaker S, Gillevet PM. High-intensity sweetener consumption and gut microbiome content and predicted gene function in a cross-sectional study of adults in the United States. *Ann Epidemiol.* 2015;25(10):736-42.
88. Uebanso T, Ohnishi A, Kitayama R, Yoshimoto A, Nakahashi M, Shimohata T, et al. Effects of Low-Dose Non-Caloric Sweetener Consumption on Gut Microbiota in Mice. *Nutrients.* 2017;9(6).
89. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLoS ONE.* 2017;12(6):e0178426.
90. Olivier-Van Stichelen S, Rother KI, Hanover JA. Maternal Exposure to Non-nutritive Sweeteners Impacts Progeny's Metabolism and Microbiome. *Front Microbiol* [En ligne]. 2019 [cité 9 juin 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6595049/>
91. Farup PG, Lydersen S, Valeur J. Are Nonnutritive Sweeteners Obesogenic? Associations between Diet, Faecal Microbiota, and Short-Chain Fatty Acids in Morbidly Obese Subjects. *Journal of Obesity.* 2019;1-8.
92. Price JM, Biava CG, Oser BL, Vogin EE, Steinfeld J, Ley HL. Bladder Tumors in Rats Fed Cyclohexylamine or High Doses of a Mixture of Cyclamate and Saccharin. *Science.* 1970;167(3921):1131-2.
93. Pfeffer M, Ziesenitz SC, Siebert G. Acesulfame K, cyclamate and saccharin inhibit the anaerobic fermentation of glucose by intestinal bacteria. *Z Ernährungswiss.* 1985;24(4):231-5.
94. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014;505(7484):559-63.
95. Gerald W. Tannock. Understanding the gut microbiota. Department of Microbiology and Immunology University of Otago Dunedin, New Zealand; 2017. 184 p.
96. Kaoutari AE, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *Med Sci (Paris).* 2014;30(3):259-65.
97. 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. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A.* 2008;71(21):1415-29.

98. Association Canadienne du Diabète. Sucres et édulcorants [En ligne]. 2013 [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://guidelines.diabetes.ca/cdacpg/media/documents/patient-re-sources/fr/sugars-and-sweeteners_AF_Final3.pdf
99. PURE VIA - Boîte 40 sticks - Stevia - Zéro Calorie - Lot de 4: Amazon.fr: Epicerie [En ligne]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.amazon.fr/Pure-Via-Bo%C3%AEte-40-Sticks/dp/B075JC5BX3>
100. Canderel Distributeur Edulcorant 100% Sucralose de Merisant [En ligne]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.lsa-conso.fr/produits/canderel-distributeur-edulcorant-100-sucralose,135162>
101. Constantin N, Wahli W. La nutriginomique ou la voie royale vers la nutrition préventive. SVDE/ASDD. 2013;9.
102. Kussmann MP, van Bladeren PP. The Extended Nutrigenomics – Understanding the Interplay between the Genomes of Food, Gut Microbes, and Human Host. Front Genet [En ligne]. 2011 [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2011.00021/full>

11. Annexes

Annexe 1 : Protocole de Travail de Bachelor

h e d s
Haute école de santé
Genève
Filière Nutrition et diététique

Rue des Caroubiers 25
CH-1227 Carouge

T +41 22 388 34 60
F +41 22 388 34 50

diet.heds@hesge.ch
www.hesge.ch/heds


Les effets des édulcorants intenses sur le microbiote intestinal humain

Protocole de Travail de Bachelor

La consommation d'édulcorants intenses chez la population générale modifie-t-elle la composition du microbiote intestinal ?

Sara Hernandez Seco & Sarah Vilallonga
17593633 - 17593500

Directrice de TBSc : Angéline Chatelan - Adjointe scientifique à la Heds



Tables des matières

Tables des matières	2
Résumé.....	3
Introduction	3
But.....	3
Méthode	3
Conclusion	3
1. Introduction	4
1.1 Les édulcorants intenses	4
1.2 Le microbiote intestinal.....	4
1.3 Les édulcorants et le microbiote intestinal	5
2. But et objectifs	6
3.1 But.....	6
3.2 Objectifs	6
3. Question de recherche	6
4. Méthode	6
4.1 Design.....	6
4.2 Sélection des articles.....	7
4.2.1 Déroulement.....	7
4.2.2 Critères d'inclusion ou d'exclusion des articles.....	7
4.2.3 Population des études	8
4.2.4 Source bibliographie	8
4.2.5 Mots-clés	9
4.2.6 : équations de recherche	9
4.3 Analyse et extraction des données	10
4.3.1 Procédure.....	10
4.3.2 Extraction des données	10
5. Organisation	10
6. Bénéfices et risques	10
7. Budget et ressources.....	11
8. Bibliographie	12

Résumé

Introduction

L'utilisation des édulcorants dans la fabrication de certaines denrées alimentaires s'est largement développée ces dernières années, ayant pour conséquence l'augmentation de notre consommation d'édulcorants de manière importante. Aux Etats-Unis, en moins de 10 ans, la consommation de ces denrées a pratiquement doublé chez les enfants/adolescents. Leur utilisation est courante, mais actuellement controversée : leur innocuité sur le microbiote intestinal est notamment remise en cause par des études récentes chez les souris. En effet, certains édulcorants impacteraient plusieurs populations bactériennes du microbiote intestinal des souris.

But

Le but de notre travail est d'étudier l'impact des édulcorants intenses sur le microbiote intestinal humain en faisant une synthèse des connaissances actuelles concernant cette relation. Nous aimerions également tenter de comprendre à partir de quelle quantité et quelle fréquence de consommation, les différents édulcorants intenses ont un impact éventuel sur le microbiote. La finalité de ce travail serait, le cas échéant, de pouvoir émettre des recommandations pratiques pour les diététicien-n-es. La question de recherche qui en découle est donc la suivante : *La consommation d'édulcorants intenses chez la population générale modifie-t-elle la composition du microbiote intestinal ?*

Méthode

Nous réaliserons une revue de la littérature quasi systématique en utilisant des mots clés définis. Nous chercherons principalement dans les moteurs de recherche suivants : Pubmed, Cinhal, Embase et Google Scholar. Nous sélectionnerons nos articles en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion que nous avons définis, puis les analyserons de manière qualitative et descriptive à l'aide des grilles présentées durant les cours de Méthodologie de Recherche. Nous étudierons ensuite les articles retenus afin de pouvoir répondre à notre question de recherche.

Conclusion

Nos recherches devraient permettre d'obtenir des données récentes concernant l'impact des édulcorants sur notre microbiote intestinal afin de fournir des pistes de recommandations pratiques à communiquer aux diététicien-n-es de terrain confrontés régulièrement à des questions concernant la consommation d'édulcorants.

1. Introduction

1.1 Les édulcorants intenses

Les édulcorants sont des substances naturelles ou synthétiques qui ont un pouvoir sucrant largement supérieur au saccharose (sucre de table). Les édulcorants intenses ont une valeur nutritive quasi-nulle voire nulle pour certains (1). On les trouve dans plusieurs aliments et boissons comme les pâtisseries, les glaces, les chewing-gums, les sauces, les sodas, aliments largement consommés par la population. En conséquence, leur consommation n'a cessé d'augmenter à travers le monde depuis trois décennies (1). Aux Etats-Unis, par exemple, la fréquence de consommation d'aliments édulcorés chez les 2-17ans a pratiquement doublé, passant de 8.7% en 1999/2000 à 14.9% en 2007/2008 (1).

Les édulcorants sont des additifs alimentaires. A ce titre, ils sont soumis à une évaluation en regard de la sécurité alimentaire avant d'être introduit sur le marché. L'Union Européenne, la Commission européenne, le Parlement européen et le Conseil réglementent ainsi leur utilisation (2). En Suisse, les fabricants ont l'obligation de mentionner l'utilisation d'édulcorants sur les étiquettes de produits industriels ainsi que la substance spécifique en se référant soit au numéro E soit à son appellation complète (ex : E954 ou saccharine) (1-2). En revanche, il n'est pas obligatoire d'indiquer les doses exactes d'édulcorants contenues dans un produit, raison pour laquelle il est difficilement possible de connaître les quantités précises d'édulcorants consommées par un habitant suisse (1).

L'European Food Safety Authority (EFSA) est l'autorité de santé chargée d'évaluer les risques de la consommation des édulcorants en regard de la sécurité alimentaire en Europe (2). Les comités d'experts FAO/OMS et JEFCA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) mettent au point des normes alimentaires, des lignes directrices et des codes d'usages internationaux visant à protéger la santé des consommateurs et à assurer des pratiques en fixant les Dose Journalières Admissibles (DJA) des édulcorants (3).

Les édulcorants sont largement utilisés dans diverses denrées alimentaires et à travers le monde entier. Cependant, ces substances sont remises en question par certaines études. En effet, les édulcorants font l'objet de controverses, notamment dans la presse publique mais aussi chez les scientifiques (4). Le cas de l'aspartame illustre bien les faits. L'aspartame est un édulcorant intense actuellement autorisé sur le marché. Cependant son innocuité a été largement remis en question par la communauté scientifique suite à des investigations plus poussées. Celles-ci remettent en question la substance telle quelle mais également ses produits de dégradations potentiellement génotoxiques : l'acide aspartique, la phénylalanine et le méthanol (4). Récemment, des doutes ont été soulevés quant à leurs effets sur le microbiote.

1.2 Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est défini comme étant « l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif » (5). Il est composé en majeure partie de bactéries mais également de virus, champignons et archées (5). La complexité et particularité du microbiote intestinal humain a rendu pendant longtemps son étude très complexe, notamment dû au fait que les micro-organismes présents dans le tube digestif vivent principalement en absence d'oxygène (anaérobie) et que leur environnement est impossible à reproduire en laboratoire. Cependant, les recherches sur le microbiote n'ont fait qu'évoluer ces dernières années, notamment grâce à la métagénomique (5). Cette technique est basée sur des méthodes de séquençage de l'ADN ribosomal 16S ainsi que sur le séquençage de l'ensemble des gènes des micro-organismes présents dans le tube digestif (6). Cette méthode a permis d'apporter des connaissances sur la diversité des espèces présentes ainsi que sur leur nombre mais également d'étudier les fonctions de ce dernier (6).

Nous commençons donc à connaître et comprendre le rôle que le microbiote peut jouer dans la santé et le bien-être des individus, notamment pour le système immunitaire, les allergies et les maladies inflammatoires de l'intestin (7). L'étude du microbiote a également permis de définir ce qui peut être qualifié comme étant un microbiote normal (normobiose) et donc ce qui est

caractérisé comme étant un écart à la norme, soit une dysbiose (7). En raison de toutes ces découvertes, le microbiote est aujourd'hui considéré par la science comme étant un organe à part entière et son observation ne fait que commencer (4).

Dans ce contexte, il est intéressant de se pencher non seulement sur l'effet du microbiote sur notre santé, mais également sur les éléments qui peuvent modifier sa composition et potentiellement son rôle.

1.3 Les édulcorants et le microbiote intestinal

Une étude de Suez et al., publiée en 2014 dans Nature, fait état de la relation entre la composition du microbiote intestinal des souris et leur consommation d'édulcorants (8). En effet, les résultats indiquent que certains édulcorants apparaîtraient comme problématiques (saccharine, sucralose et stevia) et impacteraient certaines populations bactériennes du microbiote des souris (8). L'impact observé chez la souris amène à nous interroger sur leurs effets sur le microbiote intestinal humain. Les résultats observés chez les souris 5 ans plus tôt sont-ils transposables à l'être humain ? C'est la question à laquelle nous allons tenter de répondre dans notre travail de Bachelor.

Tableau des édulcorants intenses les plus fréquemment utilisés

Édulcorants intenses	E	DJA* (mg/kg)	Produits
Acesulfame K	E-950	0-9	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : boissons rafraichissantes, jus de fruits, sirops, boissons lactées, desserts, glaces, pâtisseries, bonbons, sauces, édulcorants de table, fruits ou légumes en conserves, chewing-gum, céréales de petit déjeuner, produits de boulangerie, boissons alcoolisées, bières (9)
Aspartame	E-951	0-40	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : boissons rafraichissantes, confitures, desserts, édulcorants de table, poudre cristallisée, pâtisseries et chewing-gums (10)
Neotame	E-961	0-2	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés, exhausteur de goût : limonades, desserts, bonbons, confitures, crèmes glacées, produits laitiers, compléments alimentaires, soupes et sauces, chewing-gums et bonbons, édulcorant de table (11)
Advantame	E-969	0-5	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : boissons rafraichissantes, confitures, desserts, édulcorants de table, poudre cristallisée, pâtisseries, chewing-gums (12)
Cyclamate	E-952	0-7	Produits à valeur énergétique réduite : limonades, boissons pour sportifs, produits laitiers, céréales pour petit-déjeuner, confitures, desserts, biscuits, chocolats, sauces et bonbons, aérosol crème de chantilly (13)
Saccharine	E-954	0-5	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : édulcorant de table, limonades et boissons à base de fruits, thé glacé, boissons lactées, confitures, sucreries, pâtisseries, assaisonnements et sauces, crème glacée, desserts, chewing-gum, conserves de poisson et de fruits, chocolat, confitures (14)
Sucralose	E-955	0-15	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : édulcorants de table, fruits transformés, boissons rafraichissantes, chewing-gums, pâtisseries, produits laitiers, crème glacée, desserts et assaisonnements pour salade (15)
Steviol glucosides	E-960	0-4	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : boissons non alcoolisées aromatisées (boissons rafraichissantes, boissons à base de lait et de soja), bières, crèmes glacées, préparations à base de légumes et de fruits, confitures, chocolats, sucreries, chewing-gums, céréales pour petit-déjeuner, desserts, sauces, compléments alimentaires et édulcorants de table (16)
Neohesperidine dihydrochalcone	E-959	0-5	Produits à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés : chewing-gums, bonbons, limonades, produits laitiers, crèmes glacées et desserts (17)
Thaumatine	E-957	-	Exhausteur de goût : produits laitiers fermentés aromatisés, glaces, produits chocolatés, certaines confiseries, chewing-gum, boissons aromatisées, desserts, édulcorants de table, compléments alimentaires (18)

*DJA = Dose journalière Admissible

2. But et objectifs

3.1 But

Le but est d'étudier l'impact des édulcorants intenses sur le microbiote intestinal humain au travers d'une revue de littérature quasi-systématique.

La finalité de notre Travail de Bachelor (TBSc) serait d'éclairer nos lecteurs sur les données actuelles concernant l'impact et les conséquences d'une consommation d'édulcorants intenses sur le microbiote.

3.2 Objectifs

- Analyser la littérature pour comprendre les effets d'une consommation des différents édulcorants intenses sur le microbiote intestinal
- Analyser la littérature pour tenter d'élucider à partir de quelle quantité et quelle fréquence de consommation, les édulcorants intenses ont un impact sur le microbiote
- Emettre des recommandations pratiques pour les diététicien-ne-s, le cas échéant

3. Question de recherche

La consommation d'édulcorants intenses chez la population générale modifie-t-elle la composition du microbiote intestinal ?

P : Population générale

I/E : Consommation d'édulcorants intenses

C : Pas de consommation d'édulcorants intenses ou consommation de saccharose

O : Modification de la composition du microbiote intestinal

4. Méthode

Notre TBSc se déroulera entre novembre 2019 et juillet 2020 et sera supervisé par Madame Angéline Chatelan. Dans un premier temps, nous poserons un cadre de référence afin de traiter de certains termes et sujets qui seront nécessaires à la compréhension de la suite du travail.

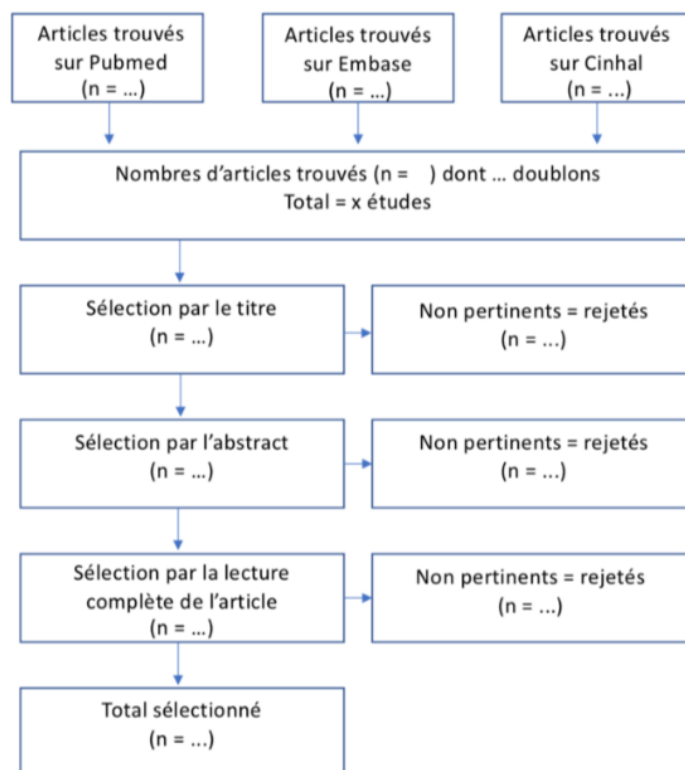
4.1 Design

Il s'agira d'une revue de littérature quasi systématique. La revue systématique est définie par Cochrane Suisse (19) comme étant « une démarche scientifique rigoureuse constituée de plusieurs étapes bien définies, incluant une recherche de littérature systématique, une évaluation de la qualité de chaque étude, une synthèse, quantifiée ou non, des résultats obtenus ». Le but étant d'obtenir un résumé des connaissances actuelles sur le sujet étudié. Nous pensons que pour répondre à cette question de recherche, le modèle de la revue quasi systématique est la méthode la plus pertinente. Il serait effectivement très difficile de réaliser une revue systématique de la littérature qui devrait rassembler de manière exhaustive l'ensemble des données concernant ce sujet.

4.2 Sélection des articles

4.2.1 Déroulement

La définition d'une première question de recherche a été la première grande étape de ce travail. Ceci nous a permis de définir les termes à chercher dans les différents moteurs de recherche. Afin d'obtenir les articles les plus pertinents, nous avons établi une équation de recherche (voir plus bas) nous permettant d'obtenir un certain nombre d'articles en relation avec notre thème. Ce que nous allons faire ensuite, est un premier tri sur la base des titres des articles, puis un second tri en fonction des abstracts de ces derniers. En fonction du nombre de résultats obtenus, nous déciderons si nous nous divisons les articles ou si nous effectuons chacune le tri dans son intégralité. Une fois que nous aurons choisi les articles en fonction de leur titre et abstract, nous les lirons en intégralité afin de définir lesquels seront inclus ou non dans notre revue. Cette démarche sera probablement divisée en deux afin de diminuer la charge de travail. Un document sera créé afin de répertorier les articles choisis pour notre revue.



4.2.2 Critères d'inclusion ou d'exclusion des articles

Afin de définir quels articles seront choisis pour notre revue, nous avons prédéfini des critères d'inclusion et d'exclusion qui nous permettront d'obtenir les articles les plus pertinents concernant notre réflexion et ainsi nous permettre de répondre à notre question de recherche.

Nous définirons les critères d'inclusion et d'exclusion des articles en fonction de la disponibilité des études existantes. En effet, le sujet du microbiote et des édulcorants étant relativement récent, nous serons dans l'obligation d'être peu restrictives dans les critères d'inclusion et d'exclusion.

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> - Études originales avec tout type de designs (c.à.d. observationnelles et interventionnelles), sauf les revues systématiques, les guidelines et les commentaires - Études sur l'impact de tous types d'édulcorants intenses sur le microbiote - Études publiées en langues française et anglaise 	<ul style="list-style-type: none"> - Étude publiée il y a plus de 10 ans (avant la métagénomique) - Étude sur les animaux - Études publiées en langues autres que française et anglaise - Études sur l'impact d'autres types d'édulcorants (p.ex. polyols) sur le microbiote

4.2.3 Population des études

Dans un premier temps, nous avons dans l'idée de focaliser nos recherches sur des études incluant une population de personnes en surpoids ou obèses ainsi que diabétiques. Cependant, après une discussion avec notre directrice de TBCs ainsi que des premières recherches peu fructueuses, nous avons décidé d'élargir notre question de recherche en intégrant les études incluant une population plus générale.

4.2.4 Source bibliographie

Pour la revue quasi-systématique, les bases de données principalement utilisées seront les suivantes : Medline via Pubmed, CINHALL, Embase et Google Scholar. A ce stade, nous n'excluons pas d'autres moteurs de recherche. Pour la rédaction du TBSc, nous nous référerons à certains ouvrages publiés, que nous emprunterons à la bibliothèque, ainsi que certains supports de cours que nous avons eu en première année sur la thématique des édulcorants et qui pourra servir lors de la présentation de notre cadre de référence.

4.2.5 Mots-clés

Notre méthode de recherche est basée sur les deux thématiques suivantes : le microbiote et les édulcorants intenses. Pour ces deux thématiques nous avons défini des mots-clés afin de cibler nos recherches. Ces derniers sont répertoriés dans le tableau suivant :

Bases de données	Pubmed	Cinhal	Embase
Microbiote	Microbiota	« Gut Microbiota »	intestine flora
	« Gut Microbiota »	« microbiota »	
	Alimentary system	Gastrointestinal System	
		Digestive System	
Edulcorants	non-nutritive sweeteners	Sweetening Agents	Acesulfame
	artificial sweeteners	Aspartame	Aspartame
		Cyclamates	Cyclamate sodium
		Saccharin	Mannitol
		Sorbitol	Saccharin
		Xylitol	Sorbitol
			Sucralose
			sweetening agent
			Xylitol

4.2.6 : Equations de recherche

Avec ces mots clés, nous avons déjà esquissé des équations de recherche pour les trois moteurs de recherche indiqués plus haut.

Pubmed : (((((((microbiota[MeSH Terms]) OR "gut microbiota"[Other Term]) OR alimentary system[MeSH Terms]) AND full text[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) AND (((non-nutritive sweeteners[MeSH Terms]) OR artificial sweeteners[MeSH Terms]) AND full text[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) AND full text[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh])) NOT sugars[MeSH Terms]

Cinhal : (MH "Microbiota") OR "microbiota" OR (MH "Gut Microbiota") OR (MH "Gastrointestinal System") OR (MH "Digestive System")
(MH "Sweetening Agents") OR (MH "Aspartame") OR (MH "Cyclamates") OR (MH "Saccharin") OR (MH "Sorbitol") OR (MH "Xylitol")

Embase : 'intestine flora'/exp OR 'intestine flora' AND ('acesulfame'/dd OR 'aspartame'/dd OR 'cyclamate sodium'/dd OR 'mannitol'/dd OR 'saccharin'/dd OR 'sorbitol'/dd OR 'sucralose'/dd OR 'sweetening agent'/dd OR 'xylitol'/dd) AND ('clinical article'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'drug comparison'/de OR 'experimental model'/de OR 'human'/de OR 'human experiment'/de OR 'in vitro study'/de OR 'in vivo study'/de OR 'intervention study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'multicenter study (topic)'/de OR 'normal human'/de OR 'observational study'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'questionnaire'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'statistical model'/de OR 'systematic review'/de OR 'systematic review (topic)'/de OR 'theoretical study'/de OR 'validation study'/de) AND ([female]/lim OR [male]/lim)

4.3 Analyse et extraction des données

4.3.1 Procédure

Une fois que nous aurons sélectionné les articles finaux de notre revue en fonction des critères de sélection mentionnés plus haut, nous les analyserons et répertorierons les données extraites dans un fichier Excel afin d'avoir une vision d'ensemble sur les résultats trouvés. Les résultats apparaîtront probablement également sous forme de tableau dans le travail final.

4.3.2 Extraction des données

Afin de nous assurer de la fiabilité de nos études, nous utiliserons la grille d'analyse qualitative d'articles de recherche de l'HEdS présentée durant le module « Méthodologie de recherche 3 et Biostatistiques ». Puis, afin de nous aider à analyser nos articles de manière structurée et identique, nous nous servirons de la grille de lecture descriptive de l'HEdS.

Chaque étude sélectionnée sera lue et analysée par chacune d'entre nous. Puis, une mise en commun permettra de nous assurer de la même compréhension des articles. Dans le cas d'un désaccord, une discussion sera menée et pourra être complétée par l'intervention de notre directrice du TBS afin d'obtenir un point de vue différent et départager nos opinions.

5. Organisation

L'organisation du protocole et de la suite du TBCs est détaillée dans le calendrier suivant :

Calendrier de planification												
	oct.19	nov.19	déc.19	janv.20	févr.20	mars.20	avr.20	mai.20	juin.20	juil.20	août.20	sept.20
Question de recherche	30.10.2012											
Rendez-vous avec AC												
Equations de recherche		07.11.2019										
Mots-clés												
Envoi esquisse		27.11.2019										
protocole à AC												
Rendez-vous avec AC		29.11.2019										
Envoi protocole à AC			06.12.2019									
Rendez-vous avec AC												
Rédaction du protocole			20.12.2019									
Préparation séminaire			18.12.2019									
Séminaire de janvier				07.01.2020								
Cadre de référence												
Recherche d'articles												
Lecture et analyse												
Extraction des données												
Rédaction TBCs												
Rédaction TBCs												
Soutenance TBCs												

6. Bénéfices et risques

Le design de notre étude étant une revue de littérature quasi-systématique, nous allons analyser des études, et n'intervenir auprès d'aucun être humain ou animal. C'est la raison pour laquelle il n'y a pas d'enjeux éthiques qui rentrent en compte. Le risque majeur de notre revue est le manque d'études publiées répondant à notre question de recherche. C'est pourquoi, nous avons décidé d'inclure les études incluant une population générale (sans restriction d'âge, ni de pathologie) et inclurons également tous les designs d'études originales.

7. Budget et ressources

Notre budget devrait être principalement consacré aux coûts de l'impression/reliure du travail de bachelor en plusieurs exemplaires, notamment pour chaque membre du Jury. La Haute Ecole de Santé de Genève (HEdS-GE) nous accorde les frais de dix articles scientifiques payant pour le travail. Nos ressources humaines seront notre directrice de TBSc (Angéline Chatelan, adjointe scientifique à la Heds), la responsable du module Méthodologie de Recherche 3 et Biostatistiques (Maaïke Kruseman), le bibliothécaire du centre de documentation des Caroubiers (Jean-David Sandoz) et les autres enseignants de la filière. Nos ressources matérielles seront le centre de documentation des Caroubiers, les logiciels Office (Word, Excel, Powerpoint...), Google Drive, les différentes bases de données (Pubmed, Cinhal, Embase...) et le logiciel Zotero pour la gestion des références bibliographiques.

8. Bibliographie

1. Stefanie Murer, Laboratoire d'alimentation humaine. La consommation d'édulcorants. Effets sur la santé des enfants et des adolescents [Internet]. Promotion Santé Suisse; 2014 [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: https://promotionsante.ch/assets/public/documents/fr/5-grundlagen/publikationen/ernaehrung-bewegung/arbeitspapiere/Document_de_travail_022_PSCH_2014-05_-_Consommation_d_edulcorants.pdf
2. European Food Safety Authority. Édulcorants [Internet]. European Food Safety Authority. [cité 8 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/sweeteners>
3. Food safety and quality: Chimiques (JEFCA) [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/fr/>
4. European Food Safety Authority. De nouvelles données expérimentales sur l'édulcorant aspartame doivent être examinées par les experts scientifiques de l'EFSA [En ligne]. 2005 [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/050714>
5. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. La Revue de Médecine Interne 2016;37(6):418-23.
6. Blottière HM, Doré J. Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine: Enjeux diagnostiques et thérapeutiques. Med Sci (Paris). 2016;32(11):944-51.
7. The human intestinal microbiota. Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0399832010700154?token=CFD8CD30C900AC9DA8330ABE2754FC88A79AA640E4F1AB45ACA8852A750EBB7B3A06CC013D8A8CDDA35E89CF4182A374>
8. Francisco Javier Ruiz-Ojeda, Julio Plaza-Díaz, Sáez-Lara, Angel Gil. Effects of Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Experimental Studies and Clinical Trials. Adv Nutr. 2019;10:531-48.
9. Édulcorants.eu. Acésulfame-K Basses calories [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/acesulfame-k/>
10. Édulcorants.eu. Aspartame (E951) Basses calories [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/aspartame/>
11. Édulcorants.eu. Néotame (E961) Basses calories [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/neotame/>
12. Édulcorants.eu. Advantame (E969) Basses calories [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/advantame/>
13. Édulcorants.eu. Cyclamate (E952) Basses calories [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/cyclamate/>
14. Édulcorants.eu. Saccharine (E954) Basses calories [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/saccharine/>
15. Édulcorants.eu. Sucralose (E955) Basses calories [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/sucralose/>

16. Édulcorants.eu. Glycosides de stéviol (E960) Basses calories [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/stevia/>
17. Édulcorants.eu. Néohespéridine DC (E959) Basses calories[Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/neohesperidine-dc/>
18. Édulcorants.eu. Thaumatine (E957) Basses calories [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.edulcorants.eu/edulcorants/edulcorants-basses-calories/thaumatine/>
19. Les revues systématiques (systematic reviews). Cochrane Suisse [Internet]. [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://swiss.cochrane.org/fr/les-revues-syst%C3%A9matiques-systematic-reviews>

Annexe 2 : grille d'analyse qualité

h e d s

Haute école de santé
Genève
Filière Nutrition et diététique

DOCUMENT INTERNE A NE PAS DIFFUSER

Analyse qualité d'articles de RECHERCHE¹

Résumé descriptif

Référence	
Devis d'étude	
Niveau de qualité	<input type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la recherche	
Critères d'inclusion	
Critères d'exclusion	
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Design : Aveuglement (si applicable) : Intervention (si applicable) : Analyses statistiques :
Recueil de données	Moments de mesure : Variables dépendantes : Variables indépendantes : Autres variables en lien :
Description de l'échantillon étudié	N initial sujets: (.....Hommes ;Femmes) N final analysé : (Taux de retrait :) Age (moyenne ; groupes ; etc.): Origine : Autres caractéristiques démographiques : Données anthropométriques : Lieu de recrutement :

¹ Traduction libre de Worksheet template and Quality criteria checklist : Primary Research.
Academy of Nutrition and Dietetics, Evidence Analysis Library®. <http://www.andean.org/evidence-analysis-manual> (accédé le 18 janvier 2017)

Résumé des résultats	Constatations principales : Constatations secondaires :
Conclusion des auteurs	
Commentaires	
Source de financement	

Analyse qualité

Symboles	Légende
+	Positif : Indique que l'article a abordé clairement les critères d'inclusion et d'exclusion, les biais, la généralisabilité, le recueil et l'analyse des données.
-	Négatif : Indique que les éléments ci-dessus n'ont pas été abordés de manière suffisante.
⊖	Neutre : Indique que l'article n'est ni particulièrement robuste ni particulièrement faible.

Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O N PP NA
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O N PP NA
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	O N PP NA
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O N PP NA

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
1. Est-ce que la <u>question de recherche</u> a été clairement posée ?	O-N-PP-NA
1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ?	O-N-PP-NA
1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ?	O-N-PP-NA
1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?	O-N-PP-NA
2. Est-ce que <u>la sélection</u> des sujets de l'étude était exempte de biais ?	O-N-PP-NA
2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?	O-N-PP-NA
2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ?	O-N-PP-NA
2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont décrites ?	O-N-PP-NA
2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?	O-N-PP-NA
3. Est-ce que les groupes étudiés étaient <u>comparables</u> ?	O-N-PP-NA
3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ?	O-N-PP-NA
3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ?	O-N-PP-NA
3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps que les autres sujets d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)	O-N-PP-NA
3.4 S'il s'agit d'une étude de cohorte ou transversale, est-ce que les groupes étaient comparables en termes de facteurs de confusion et est-ce que les différences préexistantes étaient prises en compte lors des analyses statistiques ? (ajustement, p.ex.).	O-N-PP-NA
3.5 S'il s'agit d'une étude cas-témoin, est-ce que les facteurs de confusion potentiels étaient similaires chez les cas et les témoins ? (S'il s'agit d'une étude de cas ou si les sujets étaient leur propre contrôle [cross-over] ce critère n'est pas applicable ; idem dans certaines études transversales).	O-N-PP-NA
3.6 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce qu'il y avait une comparaison indépendante faite en aveugle avec un <i>Gold standard</i> ?	O-N-PP-NA

<p>4. Est-ce que la gestion des <u>retraits</u> (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ?</p> <p>4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ?</p> <p>4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%).</p> <p>4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse?</p> <p>4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?</p> <p>4.5 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique: est-ce que la décision d'effectuer le test de référence (gold standard) n'était pas influencée par les résultats du test étudié (nouveau test) ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p>5. Est-ce que des <u>méthodes en aveugle</u> ont-été utilisées pour empêcher les biais ?</p> <p>5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ?</p> <p>5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats? (<i>Si le résultat était évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis.</i>)</p> <p>5.3 S'il s'agit d'une étude de cohorte ou d'une étude transversale, est-ce que les mesures de résultat et de facteurs de risque des sujets ont été effectuées à l'aveugle ?</p> <p>5.4 S'il s'agit d'une étude cas-témoins, est-ce que la définition d'un cas était explicite et son attribution au groupe « cas » non-influencée par le fait qu'il ait été exposé ou non au facteur étudié ?</p> <p>5.5 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce que les résultats du test étaient traités en aveugle, relativement à l'histoire du patient et aux résultats d'autres tests ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p>6. Est-ce que <u>l'intervention</u>, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail?</p> <p>6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ?</p> <p>6.2 S'il s'agit d'une étude d'observation, est-ce que les interventions, le cadre de l'étude et les professionnels impliqués étaient décrits?</p> <p>6.3 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif?</p> <p>6.4 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée?</p> <p>6.5 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.)</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>

<p>étaient décrites?</p> <p>6.6 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits?</p> <p>6.7 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?</p> <p>6.8 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce que la manière d'effectuer les tests et leur reproduction étaient suffisamment décrits ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p>7. Est-ce que les <u>variables de résultat</u> étaient clairement définies et les <u>mesures valides et fiables</u>?</p> <p>7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ?</p> <p>7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?</p> <p>7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?</p> <p>7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables?</p> <p>7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?</p> <p>7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte?</p> <p>7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p>8. Est-ce que les <u>analyses statistiques</u> étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat?</p> <p>8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?</p> <p>8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?</p> <p>8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?</p> <p>8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en « intention de traiter » ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet</i>) ?</p> <p>8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)</p> <p>8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?</p> <p>8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>

9. Est-ce que <u>les conclusions étaient étayées par les résultats</u> et tenaient compte des biais et des limites ?	O-N-PP-NA
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O-N-PP-NA
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	O-N-PP-NA
10. Est-ce qu'un biais dû au <u>financement ou au sponsoring</u> de l'étude est peu probable ?	O-N-PP-NA
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	O-N-PP-NA
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	O-N-PP-NA

Cotation

POSITIF (+)

Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui », y compris les critères 2, 3, 6 et 7 ainsi qu'au moins une réponse « Oui » à une autre question, l'article devrait être désigné par le symbole plus (+).

NEGATIF (-)

Si la plupart ($\geq 6/10$) des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Non », l'article devrait être désigné par le symbole moins (-).

NEUTRE (⊖)

Si les réponses aux questions de validité 2, 3, 6 et 7 n'indiquent pas que l'étude est particulièrement robuste, l'article devrait être désigné par le symbole neutre (⊖).