

# Les édulcorants artificiels ont-ils des effets cardiaques et métaboliques négatifs à long terme?

## Référence

Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. CMAJ 2017;189:E929-39. DOI: 10.1503/cmaj.161390

## Analyse de

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven

## Question clinique

Quels sont les effets négatifs à long terme de la consommation régulière d'édulcorants artificiels sur le plan métabolique et cardiaque ?

## Contexte

En 2014, Minerva a discuté des résultats d'une étude de cohorte, de bonne qualité méthodologique, montrant clairement l'existence d'un rapport entre la consommation de sucres ajoutés et la mortalité cardiovasculaire sur une période de 15 ans (1-3). Ces résultats sont susceptibles d'encourager la consommation alternative d'édulcorants artificiels. Malheureusement, il n'a pas été démontré que les édulcorants artificiels, comme l'aspartam, le sucralose et les glycosides de stéviol, auraient un effet positif sur la santé. Au contraire, la recherche scientifique suggère que la consommation régulière de ces édulcorants a des effets défavorables sur le métabolisme du glucose et sur l'équilibre énergétique (4-6). Une méta-analyse a attiré l'attention sur les résultats contradictoires d'une étude randomisée contrôlée indiquant une légère diminution du poids corporel et d'une étude d'observation indiquant une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) (7). Toutefois, ces études n'avaient pas pour but d'évaluer les éventuels effets cardiaques et métaboliques négatifs sur le long terme.

## Résumé

### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

- Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials jusqu'en janvier 2016
- actes des congrès de l'American Society for nutrition, de l'American Diabetes Association et de l'Obesity Society
- les références des synthèses et des publications d'études sur le sujet trouvées dans la littérature
- la littérature grise via OpenSIGLE et Google Scholar
- pas de restriction quant à la langue de publication.

### Études sélectionnées

- 7 études randomisées contrôlées (RCTs) (n = 1003) et 30 études de cohorte prospectives (n = 405907) portant sur l'effet des édulcorants artificiels après un suivi d'une durée médiane respectivement de 6 mois (interquartile IQR 6 à 14) et de 10 mois (IQR 6 à 22)
- exclusion des études qui n'étaient pas originales (comme les synthèses et les commentaires), des études non menées sur l'être humain, des études par permutation, des études quasi-randomisées et des études randomisées par grappe, des études d'intervention ne permettant pas de faire de distinction entre l'effet possible des édulcorants artificiels et celui d'autres interventions, les études transversales et les études d'observation

rétrospectives, les études d'observation sans valeurs initiales concernant la consommation des édulcorants artificiels ou sans correction pour tenir compte des **facteurs de confusion**.

### *Population étudiée*

- personnes de plus de 12 ans signalant une consommation d'édulcorants artificiels
- les RCTs incluaient des personnes présentant une obésité (N = 1), une surcharge pondérale (N = 4) et de l'hypertension artérielle (N = 2).

### **Mesure des résultats**

- critère de jugement primaire : modification de l'IMC
- critères de jugement secondaires : modification du poids corporel et du tour de taille, métabolisme du glucose, incidence de la surcharge pondérale et de l'obésité, incidence du syndrome métabolique, du diabète de type 2, de l'hypertension artérielle et d'autres critères de jugement cardiovasculaires
- méta-analyse suivant le **modèle à effets aléatoires**.

### **Résultats**

- critère de jugement primaire :
  - pas d'effet statistiquement significatif des édulcorants artificiels sur l'IMC dans une méta-analyse de 3 RCTs (n = 242 ; I<sup>2</sup> = 9%)
  - rapport statistiquement significatif entre la consommation quotidienne d'édulcorants artificiels et l'augmentation de l'IMC après 3 à 13 ans dans une méta-analyse de 2 études de cohorte (corrélation moyenne pondérée de 0,05 avec IC à 95% de 0,03 à 0,06 ; n = 21256 adultes en bonne santé ; I<sup>2</sup> = 0%) ; dans une autre étude de cohorte, augmentation statistiquement significative plus importante de l'IMC chez les personnes du percentile supérieur de la consommation d'édulcorants artificiels que chez celles du percentile inférieur (différence moyenne pondérée de 0,77 kg/m<sup>2</sup> avec IC à 95% de 0,47 à 1,07 ; n = 21256)
- critères de jugement secondaires :
  - pas d'effet statistiquement significatif des édulcorants artificiels sur le poids corporel et le tour de taille dans une méta-analyse de respectivement 5 RCTs (n = 791 ; I<sup>2</sup> = 81%) et 3 RCTs (n = 683 ; I<sup>2</sup> = 83%)
  - rapport statistiquement significatif entre la consommation quotidienne d'édulcorants artificiels et l'augmentation du poids corporel après 2 à 4 ans dans une méta-analyse de 2 études de cohorte (corrélation moyenne pondérée de 0,06 avec IC à 95% de 0,05 à 0,07 ; n = 32405 adultes en bonne santé ; I<sup>2</sup> = 46%) ; dans une autre étude de cohorte, augmentation statistiquement significative plus importante du tour de taille chez les personnes consommant tous les jours des édulcorants artificiels que chez celles qui n'en consommaient pas (différence moyenne pondérée de 2,27 cm avec IC à 95% de 0,96 à 3,58 ; n = 384)
  - dans une étude d'observation, on a constaté une augmentation de l'incidence de la surcharge pondérale/de l'obésité (rapport de cotes (RC) 1,84 avec IC à 95% de 1,28 à 2,66 ; N = 3, n = 7917, I<sup>2</sup> = 0%), du syndrome métabolique (risque relatif (RR) 1,31 avec IC à 95% de 1,23 à 1,40 ; N = 5, n = 27914, I<sup>2</sup> = 0%), du diabète de type 2 (RR 1,14 avec IC à 95% de 1,05 à 1,25 ; N = 9, n = 400571, I<sup>2</sup> = 52%), de l'hypertension artérielle (HR 1,13 avec IC à 95% de 1,06 à 1,20 ; N = 5, n = 232630, I<sup>2</sup> = 64%), des AVC (RR 1,14 avec IC à 95% de 1,04 à 1,26 ; N = 2, n = 128176, I<sup>2</sup> = 0%) et des événements cardiovasculaires (RR 1,32 avec IC à 95% de 1,15 à 1,52 ; N = 2, n = 62178, I<sup>2</sup> = 0%) chez les personnes du percentile supérieur de la consommation d'édulcorants artificiels, par comparaison avec celles du percentile inférieur.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs, s'appuyant sur des études randomisées contrôlées, concluent à l'absence de preuve de l'avantage des édulcorants artificiels en termes de poids corporel. Les résultats des études d'observation suggèrent que la consommation régulière d'édulcorants artificiels est peut-être associée à une augmentation de l'IMC et à un risque cardio-métabolique accru. Il est nécessaire de poursuivre la recherche sur les avantages et les désavantages à long terme des édulcorants artificiels.

## Financement de l'étude

Pas de financement direct.

## Conflits d'intérêts des auteurs

Deux auteurs ont des liens avec les Instituts de recherche en santé du Canada ; un auteur a été récompensé pour des conférences par Medtronic.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse est de bonne qualité sur le plan méthodologique. Une équipe de 5 chercheurs a effectué une recherche dans plusieurs bases de données ainsi que dans les actes des congrès et dans la littérature grise. En raison du petit nombre d'études incluses, le risque de **biais de publication** n'a pu être examiné que pour le critère de jugement « incidence du diabète de type 2 ». Après imputation des études manquantes, l'augmentation statistiquement significative de l'incidence du diabète de type 2 n'a plus été observée, ce qui suggère un risque de biais de publication pour ce critère de jugement. Pour examiner le risque de biais, les auteurs ont utilisé l'**outil Cochrane Risque de biais pour les RCTs** et l'**échelle de Newcastle-Ottawa** pour les études de cohorte. Dans la plupart des RCTs le risque de biais était indéterminé ou élevé. Mises à part deux études qui incluaient un groupe placebo, dans les autres RCTs, l'insu n'était pas possible. La qualité méthodologique de la plupart des études de cohorte était modérée.

Les chercheurs ont défini un seul critère de jugement primaire et plusieurs critères de jugement secondaires, mais ils ne justifient pas cette différence (8). Du fait de l'hétérogénéité clinique, il ne pouvait y avoir qu'un nombre limité de méta-analyses avec un nombre limité d'études.

L'hétérogénéité statistique était globalement plutôt faible, ce qui rend les résultats fiables. Pour traduire cela dans la pratique clinique de manière plus simple, il aurait peut-être mieux valu dichotomiser certains critères de jugement continus comme l'IMC (par exemple : combien de patients (pourcentage) ont vu leur IMC augmenter ou diminuer et de combien ?)

### Interprétation des résultats

Il ressort d'une RCT que les édulcorants artificiels n'ont pas d'influence à court terme sur l'IMC, le poids et le tour de taille. 2 RCTs avec un suivi plus long ( $\leq 12$  mois) ont toutefois permis de constater une légère perte de poids. Il n'est cependant pas possible d'en tirer des conclusions parce que ces études étaient financées par l'industrie et qu'en outre, elles présentaient un risque de biais élevé. Dans les études de cohorte, on a observé une augmentation de l'IMC, du poids et du tour de taille, ainsi que de l'incidence de l'obésité, du syndrome métabolique, de l'hypertension artérielle, du diabète de type 2, des AVC et des événements cardiovasculaires. Les auteurs relèvent plusieurs points pour expliquer la différence entre les résultats des RCTs et ceux des études de cohorte : la durée de l'étude est trop courte dans les RCTs, la plupart des RCTs ont été conduites chez des patients obèses qui suivaient un programme d'amaigrissement varié, et il existe un risque de biais élevé dans les études de cohorte en raison du manque de retour d'informations (rapportage) des participants ou en raison de facteurs de confusion qui n'ont pas été corrigés. Le biais de publication peut également avoir joué un rôle (*voir plus haut*).

La prudence est de mise lors de l'analyse des résultats de cette méta-analyse. Au lieu d'examiner des molécules distinctes comme le stéviolside, l'aspartam et la saccharine, on examine

généralement l'effet des boissons rafraîchissantes composées de différents mélanges comme source d'édulcorants artificiels (une à quatre portions par jour versus moins d'une par semaine ou par mois). Étant donné que les édulcorants artificiels sont fort différents les uns des autres par leur structure et par leur nature, on doit tenir compte d'effets divergents. Même le pouvoir édulcorant diffère fortement de l'un à l'autre. Plus récemment, un article de synthèse générale confirme que l'étude de l'ensemble des édulcorants artificiels ne permet pas de faire des déclarations étayées concernant les divers critères de jugement comme l'appétit, la consommation d'aliments à court terme, le cancer, le diabète, les caries dentaires, les complications cardiovasculaires, les effets neurologiques et cognitifs, la dépression, les néphropathies chroniques, la prise de poids et l'obésité (9). Une recherche plus poussée sur les critères de jugement spécifiquement liés à des édulcorants déterminés apportera plus de précisions.

Le remplacement des sucres par des édulcorants artificiels n'est pas une garantie d'une alimentation pauvre en calories et cela peut expliquer la possible augmentation de l'IMC et du poids corporel avec les édulcorants artificiels. La notion de « *carbohydrate craver* », personne ressentant une nécessité impérieuse de consommer des glucides, fait référence au besoin en glucides pour se sentir bien. Celui qui recherche les sucres pour être de meilleure humeur ne sera probablement pas satisfait avec des édulcorants artificiels et recherchera à consommer des sucres supplémentaires (10). La satisfaction que les personnes ressentent en trouvant et en mangeant des aliments riches en sucres est comparée à la dépendance aux drogues. Cette comparaison est basée sur des expérimentations faites sur des animaux avec notamment de la cocaïne (11). DiNicolantonio et al. ont publié un article reprenant les modes d'actions possibles, où interviendraient les opioïdes endogènes (12).

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique, correctement menée du point de vue méthodologique, d'études randomisées contrôlées et d'études de cohorte, montre que la consommation quotidienne d'édulcorants artificiels n'entraîne pas de perte de poids ni ne diminue l'incidence du syndrome métabolique, du diabète de type 2, de l'hypertension artérielle et des événements cardiovasculaires. Les études de cohorte suggèrent même une influence négative sur les effets métaboliques et cardiaques. Les résultats doivent cependant être interprétés de manière critique en raison de la grande hétérogénéité des substances utilisées et de leur fréquence d'utilisation.

## Pour la pratique

Cette étude montre que la prise d'édulcorants artificiels n'est pas une stratégie efficace pour influencer l'IMC ni pour réduire le risque de diabète de type 2 et les événements cardiovasculaires. Les mesures générales concernant l'alimentation et l'exercice physique restent les plus importantes pour lutter contre la surcharge pondérale et l'obésité (13) et ainsi faire baisser le risque de diabète de type 2 (14), d'hypertension artérielle (15) et d'événements cardiovasculaires (16).

**Références** voir site web