



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 03 Juillet 2012, sur un sujet dédié à :

**De *Stevia rebaudiana* à la Stévia :
Parcours chaotique de l' « herbe sucrée »
parmi les édulcorants**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Véronique WAGNER**

née le 19 Janvier 1985 à THIONVILLE (57)

Membres du Jury

Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur des Universités

Juges : Mme Blandine MOREAU,
Mr Jacques FLEURENTIN,

Mme Isabelle LESIEUR,

Maître de Conférences
Pharmacien d'Officine
Président de la Société Française d'Ethnopharmacologie
Pharmacien d'Officine

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ♣	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN ♣	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAÏ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ☞	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ☞	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☞ En attente de nomination

**Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Madame Dominique LAURAIN-MATTAR,
Professeur des Universités

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse,
Pour nous avoir transmis son savoir en pharmacognosie,
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame Blandine MOREAU,
Maître de Conférences

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse,
Pour votre grande disponibilité et votre gentillesse,
Pour la confiance que vous avez eue en moi et en ce projet,
Veuillez trouver ici ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur Jacques FLEURENTIN,
Pharmacien et Président de la Société d'Française d'Ethnopharmacologie

Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury,
Pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail,
Pour votre disponibilité et vos conseils.
Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

A Madame Isabelle LESIEUR,
Pharmacien

Pour m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse,
Pour avoir consacré du temps à la lecture de ce travail,
Veuillez trouver ici ma sincère gratitude.

A Benoît,

Pour l'amour que tu me portes depuis 9 ans,
Pour avoir été mon binôme durant ces années d'études,
Pour tes nombreuses invitations au restaurant,
Pour notre complicité et nos fous rires,
Pour tout le bonheur que tu m'apportes. Merci.

A mon Papa,

Pour toutes ces années que tu as consacré à mon bien-être et à ma réussite,
Pour m'avoir toujours motivée et soutenue,
Pour avoir été si compréhensif et aimant,
Pour nos petits déjeuners du dimanche matin
Pour être mon Papounet. Merci.

A ma Maman,

Pour ta douceur, ta gentillesse et ton amour,
Pour m'avoir toujours traité comme une princesse,
Pour avoir toujours cru en moi, Merci.
Je regrette que tu ne sois plus là aujourd'hui pour assister à ce grand jour, mais j'espère que de là-haut tu es fière de moi. Tu me manques.

A mes deux minous,

Mélody pour m'avoir attendu les vendredis soirs à mon retour de la fac et m'avoir tenu compagnie pendant 16 ans. Merci.
Simba pour ta présence à mes côtés, tes nombreuses demandes de câlins et tes envies de jouer pendant que je travaillais sur ma thèse. Merci

A mes grands-parents

Mamy Marie-Louise, Mamy Marthe et Papy Henri,
Pour avoir rendu ma vie si belle et m'avoir toujours soutenue. Merci.
Vous me manquez.
Papy Denis,
Pour toutes nos conversations du samedi midi et pour ta tolérance. Merci.

A ma famille

Rémy, Loraine, Lisa, Simon, Béatrice, Guy, Evelyne, Maurice, Solange... Merci.

A ma famille de cœur,

Catherine, pour ta gentillesse et ton soutien depuis de nombreuses années. Merci.
Francis et Marie-Claude, pour tout ce qu'ils ont fait pour moi depuis 9 ans, et pour leur générosité. Merci.
Mamy Dédé, Mamy Irène, Papy Fritz et Papy Loulou. Merci.

A mes amis,

Audrey et Fabrice, pour nos merveilleuses soirées à Lunéville,
Nicolas et Elodie, pour nos longues soirées de discussions,
PA et Aurélie, pour les vacances et les sorties qui « pulsent »,
Leslie et Ludo, pour votre sourire et votre côté « fashion victim » que j'adore,
Bruno, sans qui mes études et ma vie à Nancy n'auraient pas été les mêmes,
Thierry, pour avoir toujours été là et nous avoir divertis au Fort de Jouy-sous-les-Côtes,
Diane, pour nos nombreuses passions communes et pour ta franchise,
Pour tous les moments de folies et de franches rigolades que j'ai passés avec vous. Je vous adore. Merci.

A mes surveillants,

Clint, Dark Vador et sa femme,
Pour tous les bons moments passés à discuter ensemble. Merci

A Madame Catherine AUBERTIN,

Directrice de recherche à l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Economiste de l'environnement

Pour votre gentillesse lors de nos échanges d'email,
Pour votre disponibilité et vos encouragements,
Pour m'avoir orienté vers la société Guayapi Tropical. Merci.

A Monsieur Bastien BEAUFORT,

*En Mémoire de Recherche en Géographie à l'Institut des Hautes Etudes de l'Amérique Latine (IHEAL),
membre de la société Guayapi Tropical*

Pour votre sympathie,
Pour m'avoir permis de consulter vos propres travaux. Merci.

A Mesdames Pierrette ALTIDE et Sabine BERNARDIE,

Secrétaires à la Société française d'Ethnopharmacologie de Metz

Pour leur accueil chaleureux lors de mes recherches à la Société Française
d'Ethnopharmacologie ... et pour leur bon café. Merci.

A Madame Catherine PABLO,

Documentaliste au Jardin Botanique du Montet à Villers-les-Nancy

Pour m'avoir ouvert les portes de la bibliothèque du Jardin Botanique et m'avoir permis de
consulter leurs ouvrages. Merci.

A toute l'équipe de la Pharmacie des Thermes,

Pour m'avoir accueilli en stage pendant mes six années d'études. Merci.

A Madame Simone BAECHLER et Monsieur Bernard PETITGAND,

Pour avoir pris le temps de corriger cette thèse. Merci.

TABLE DES MATIERES

TABLES DES ILLUSTRATIONS	5
GLOSSAIRE.....	8
LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	16
PARTIE 1 : LA PLANTE	19
1. Approche botanique	20
A. Classification.....	20
B. Autres appellations.....	22
C. Le genre <i>Stevia</i>	23
D. Description de la plante	24
2. Histoire de la Stévia	28
A. De ses origines à nos jours	28
B. Découverte par Moises Bertoni.....	33
C. Utilisation traditionnelle.....	35
D. Utilisation actuelle.....	35
E. Recherches	38
PARTIE 2 : LES GLYCOSIDES DE STEVIOL.....	41
1. Composition chimique de la Stévia.....	42
A. Le stéviol.....	42
B. Les glycosides de stéviol : structures.....	43
C. Biosynthèse	46
D. Métabolisme.....	51

E.	Données toxicologiques	55
F.	Pouvoir sucrant.....	61
2.	Règlementations française, européenne et mondiale de la Stévia	63
A.	Règlementation française.....	63
B.	Règlementation européenne	64
C.	Règlementation mondiale	66
3.	Le marché de <i>Stevia rebaudiana</i> en Europe et dans le monde	68
A.	Situation en France et en Europe	68
B.	Situation aux Etats-Unis et dans le monde.....	70
C.	Le marché de la Stévia et les industriels	72
D.	L'affaire Guayapi.....	74
E.	<i>Stevia rebaudiana</i> et la biodiversité.....	75
F.	Pays producteurs de Stévia et fabrication des extraits	77

PARTIE 3 : LES DIFFERENTS EDULCORANTS 81

1.	Les édulcorants	82
A.	Définition	83
B.	Historique	84
C.	La directive européenne 94/35/CE.....	91
D.	Les différents types d'édulcorants	93
E.	La place de la Stévia au sein des édulcorants.....	102
2.	L'aspartame : ami ou ennemi ?.....	104
A.	Définition de l'aspartame	104
B.	Métabolisme.....	105
C.	Historique	107
D.	Etudes sur l'aspartame de 2005 à aujourd'hui.....	110
E.	Toxicité potentielle de l'aspartame.....	112

PARTIE 4 : DISCUSSION AUTOUR DE LA STEVIA.....	116
1. Etudes comparatives : Stévia, aspartame et sucre	117
A. Comparaison des effets de la Stévia, de l'aspartame et du saccharose sur différents paramètres.....	117
B. Comparaison des apports énergétiques entre produits sucrés et édulcorés	122
C. Comparaison des métabolismes	124
2. La Stévia : un nouvel espoir pour les diabétiques et les personnes souffrant d'obésité ?..	128
A. Le diabète	128
B. L'obésité	130
CONCLUSION	133
ANNEXES	136
BIBLIOGRAPHIE.....	142

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Classification APG III	21
Figure 2 : Feuilles de <i>Stevia rebaudiana</i>	24
Figure 3 : Corymbes de capitules	25
Figure 4 : Fleurs de <i>Stevia rebaudiana</i>	25
Figure 5 : Graines de <i>Stevia rebaudiana</i>	26
Figure 6 : Planche botanique de <i>Stevia rebaudiana</i>	27
Figure 7 : Structure du stéviol et de l'isostéviol	29
Figure 8 : Moises BERTONI	33
Figure 9 : Carte du Paraguay	34
Figure 10 : Le stéviol.....	42
Figure 11 : Synthèse du stéviol par 13-ent-kaurenate hydroxylase.....	43
Figure 12 : Structure de base des glycosides de stéviol et formation du rébaudioside A	44
Figure 13 : Localisation des étapes de la biosynthèse dans la plante.....	46
Figure 14 : Synthèse chimique des glycosides	49
Figure 15 : Monocouche de cellules Caco-2.....	51
Figure 16 : Graphique montrant l'évolution (en tonnes) du marché de la Stévia (2006-2010).....	70
Figure 17 : Pourcentages représentant le marché mondial de Stévia (2010).....	71
Figure 18 : La saccharine	84
Figure 19 : La dulcine.....	85
Figure 20 : Le cyclamate	85
Figure 21 : L'isomalt	86
Figure 22 : L'isomaltulose.....	86
Figure 23 : La néohespéridine dihydrochalcone	87
Figure 24 : L'aspartame	88
Figure 25 : L'acésulfame K.....	88
Figure 26 : Le sucralose	89
Figure 27 : Obtention des polyols	101
Figure 28 : Ester méthylique de l'aspartyl-phénylalanine (aspartame)	104
Figure 29 : Dégradation de l'aspartame	106
Figure 30 : Ration calorique apportée à chaque repas et sur la journée en fonction de la précharge utilisée	118

Figure 31 : Niveaux de glucose sanguin postprandiaux	119
Figure 32 : Taux d'insulinémie postprandiale	120
Figure 33 : Hydrolyse du saccharose	124
Figure 34 : Métabolismes hépatiques du glucose et du fructose	127
Figure 35 : Répartition de la population française en fonction du poids.....	131
Tableau 1 : Structure chimique des glycosides	45
Tableau 2 : Pouvoir sucrant des glycosides de stéviol	62
Tableau 3 : Pourcentage de glycosides de stéviol et de rébaudioside A dans les extraits de Seppic ...	80
Tableau 4 : Comparaison entre Stévia et les édulcorants de synthèse.....	90
Tableau 5 : Pouvoir sucrant des polyols.....	99
Tableau 6 : Comparaison des apports entre produits sucrés et édulcorés.....	122
Annexe 1 : Arrêté du 6 septembre 2011	137
Annexe 2 : Règlement n°1131/2011	140

GLOSSAIRE

Abortif : produit ou manœuvre destinés à provoquer l'avortement.

Actinomorphe : caractéristique d'une fleur qui présente une symétrie radiale.

Adénome : tumeur bénigne qui se développe sur une glande et qui reproduit sa structure.

Aglycone : composé non glucidique d'un hétéroside.

Aigrette : faisceau de poils portés par divers fruits et graines et qui favorisent leur dispersion par le vent.

Anaérobie : en l'absence d'oxygène.

Bractée : pièce florale en forme de feuille faisant partie de l'inflorescence.

Chloroplastes : organites cellulaires spécifiques des végétaux contenant la chlorophylle.

Clade : ou groupe monophylétique, regroupe tous les taxons qui partagent une même innovation évolutive et leur ancêtre commun exclusif.

Coefficient de perméabilité apparent : permet de classer les molécules selon différents niveaux d'absorption attendus *in vivo* : faiblement, moyennement et fortement absorbées.

Corolle : ensemble des pétales.

Décoction : méthode d'extraction des principes actifs et/ou des arômes d'une préparation généralement végétale par action prolongée de l'eau à ébullition.

Diholosite : molécule composée de 2 oses.

Dioïque : plante monosexuée où chaque pied ne porte que des fleurs soit mâles (staminées), soit femelles (pistillées).

DJA : dose journalière admissible (quantité d'une substance qu'un individu moyen de 60 kg peut théoriquement ingérer quotidiennement (tout au long de sa vie), sans risque appréciable pour la santé. Elle est habituellement exprimée en mg de substance par kg de poids corporel.

Domestication : acquisition et transformation de caractères et de comportements héréditaires d'une espèce (animale ou végétale) au contact de l'homme, que ce soit suite à une interaction prolongée ou à un effort volontaire de sélection.

Excitotoxines : Substances, généralement des acides aminés, réagissant avec des récepteurs spécialisés dans le cerveau de manière à conduire à la destruction de certains types de neurones.

Glycémie : concentration de glucose dans le plasma sanguin.

Hétéroside : glucide formé par la combinaison d'un ose avec un composé différent (aglycone).

Homogénat : préparation homogène d'un corps à observer.

Infusion : méthode d'extraction des principes actifs et/ou des arômes d'un végétal par de l'eau initialement bouillante que l'on laisse refroidir.

Lobby : groupe de pression.

Macération : procédé qui consiste à laisser séjourner à température ambiante un solide dans un liquide pour en extraire les composés solubles.

Organoleptique : caractère ou critère d'un produit pouvant être apprécié par les sens humains (toucher, saveur, odorat).

Ose : glucide simple non hydrolysable.

Patrimonialisation : processus relatif à la prise en compte du patrimoine. L'étude de ce processus permet de comprendre comment un groupe social va décider qu'un bien doit entrer dans le patrimoine.

Pédicelle : ramification du pédoncule portant une fleur de l'inflorescence.

Pédoncule : pièce florale en forme de tige, parfois appelée queue, qui porte les fleurs, puis, après la fécondation, les fruits.

Phénylcétonurie : intolérance à la phénylalanine.

Pouvoir sucrant : le pouvoir sucrant d'une substance est exprimé en comparaison du pouvoir sucrant du saccharose (sucre). On met ainsi 200 fois moins de quantité d'un produit à pouvoir sucrant 200 dans une recette pour la même impression de sucré.

Placebo : mesure thérapeutique d'efficacité intrinsèque nulle ou faible, sans rapport logique avec la maladie, mais agissant, si le sujet pense recevoir un traitement actif, par un mécanisme psychologique ou psycho-physiologique.

Prévalence : mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné.

Spéciation : processus évolutif par lequel de nouvelles espèces vivantes apparaissent.

Subsessile : presque complètement sessile (Se dit d'une feuille ou d'une fleur ayant une implantation fixe dépourvue de pétiole ou de pédoncule), qui signifie attaché à un substrat, immobile, ou ne pouvant être déplacé.

Sucre lent : ou glucide complexe, sucre ayant un faible index glycémique (<55) et qui est assimilé lentement.

Sucre rapide : ou glucide simple, sucre ayant un fort index glycémique (>70) et qui est rapidement assimilé.

Syndrome métabolique : association d'une série de problèmes de santé ayant en commun un mauvais métabolisme corporel. On parle de « syndrome métabolique » pour une série d'au moins 3 des problèmes suivants associés chez la même personne : insulinémie élevée, hypertension, hypercholestérolémie, obésité ou hyperglycémie.

Taxonomie : science ayant pour but de décrire les organismes vivants et de les regrouper en entités appelées taxons afin de les identifier puis les nommer et enfin les classer.

Vivace : plante dont la période de végétation s'étend sur plusieurs années même lorsque seules les parties souterraines subsistent en hiver.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : ATP Binding Cassette

AESA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

ANIA : Association Nationale des Industries Alimentaires

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, l'environnement et du travail

APG : Angiosperm Phylogeny Group

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CDB : Convention sur la Diversité Biologique

CEDUS : Centre d'Etude et de Documentation du Sucre

CO₂ : dioxyde de carbone

CSHPF : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France

DFI : Département Fédéral de l'Intérieur

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DJA : Dose Journalière Admissible

DSHEA : Dietary Supplement Health and Education Act

DT2 : Diabète de Type 2

EFSA : European Food Safety Authority

EUSTAS : European Stevia Association

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FAO : Food and Agriculture Organization

FDA : Food and Drug Administration

FOSHU : Food of Specific Health Use

GLUT : glucose transporter

G.R.A.S : Generally Recognized As Safe

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC: Indice de Masse Corporelle (poids/taille² exprimé en kg/m²)

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique

JECFA : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

JO : Journal Officiel

kcal : kilocalorie

MATE : Multidrug and Toxic Compound Extrusion

MFS : Major Facilitator Superfamily

mg : milligramme

mL : millilitre

mm : millimètre

mmHg : millimètre de mercure

Na⁺ : sodium

NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

NCEP : National Cholesterol Education Program

NHDC : Néohespéridine Dihydrochalcone

ng : nanogramme

NOEL : No Observed Adverse Effect Lethal

ObEpi : Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PC : poids corporel

PFCE : Plateforme pour le Commerce Equitable

ppm : partie par million

SCF : Scientific Committee on Food

UDP-glucose : Uridine Di-Phosphate glucose

UE : Union Européenne

UGTs : UDP glucosyltransférases

UTP : Uridine Tri-Phosphate

μmol : micromole

μg : microgramme

INTRODUCTION

Stevia rebaudiana Bertoni est une plante utilisée au Paraguay par les Indiens Guarani depuis plusieurs siècles pour sucrer leur boisson traditionnelle d'Amérique du Sud, le maté. Elle y est aussi utilisée pour certaines propriétés médicinales. Cette plante a été découverte par les Européens en 1887 puis fut chimiquement étudiée. Elle possède des molécules sucrantes qui sont des diterpènes glycosylés, ou glycosides de stéviol, dont les principaux sont le rébaudioside A et le stéviolside à très fort pouvoir sucrant.

La Stévia a subi une évolution très importante dans le monde actuel. En effet, elle n'était, auparavant, qu'une plante sauvage traditionnelle qui, peu à peu a suscité de l'intérêt et s'est retrouvée mise en culture, avant même d'obtenir un statut dans notre société et une valeur économique.

Grâce à son pouvoir sucrant élevé, elle fait partie des nouveaux espoirs pour les populations des pays industrialisés dont l'alimentation est trop riche en glucides et en lipides. Cette suralimentation est la cause de deux pathologies importantes : le diabète et l'obésité.

Dans le but de réduire ces deux problèmes majeurs et croissants de notre société actuelle, les industries agroalimentaires tentent de développer des produits à teneur réduite en lipides et édulcorés par des molécules au goût sucré, molécules chimiques pour la plupart. Ce sont les édulcorants artificiels ou chimiques comme l'aspartame, l'acésulfame K, la saccharine ou encore le cyclamate. Malgré leur utilisation courante, ces produits sont soupçonnés d'avoir des effets néfastes sur la santé après plusieurs années de consommation.

C'est une des raisons pour lesquelles la découverte de cet édulcorant naturel pourrait révolutionner le marché des édulcorants. *Stevia rebaudiana* pourrait-il être ce sucre naturel, sain et sans calorie que l'on attend ?

Au Japon, où l'aspartame est interdit depuis 1969, la Stévia représente 40 % du marché des édulcorants, l'extrait de Stévia y étant autorisé comme édulcorant alimentaire. Son usage s'est rapidement répandu en Asie et en Amérique du Sud.

L'adhésion de la France et de l'Europe à ce produit a été beaucoup plus longue et controversée. Depuis de récentes dispositions réglementaires, sa production et sa diffusion dans les réseaux pharmaceutiques et alimentaires croissent également de manière considérable.

Néanmoins les consommateurs s'interrogent sur ce nouveau produit et ses vertus : pourquoi n'a-t-il pas été commercialisé avant malgré son utilisation dans d'autres pays ? Est-il vraiment plus sain que l'aspartame ? Répond-il à ce que cherchent les consommateurs de nos jours, c'est-à-dire des produits sains, naturels, sécuritaires et respectueux de l'environnement ?

La question se pose de savoir si la Stévia est toujours une ressource venant du Paraguay ou si elle appartient aux grands groupes industriels produisant des produits édulcorants ?

Par ce travail, nous avons cherché à connaître un peu plus cette plante, ses origines, son histoire, mais également sa valeur marchande et sa formidable capacité à faire réfléchir les puissants fabricants d'édulcorants de synthèse. Et si cette petite plante pouvait détrôner l'aspartame ?

Dans la première partie de cette thèse, le travail porte sur les aspects botanique, historique et chimique de la plante.

Par la suite, nous envisagerons une partie sur la légalisation de *Stevia rebaudiana* et son importance sur les marchés européens et mondiaux. Nous ne manquerons pas de rappeler les débuts quelque peu chaotiques de son arrivée en Europe.

Pour finir, nous évoquerons les édulcorants et plus particulièrement l'aspartame que nous étudierons afin de le comparer au saccharose et à la Stévia.

PARTIE 1

La plante

1. Approche botanique

Avant de décrire la plante et ses caractéristiques, nous allons nous intéresser à sa classification, aux différents noms qu'elle peut recevoir suivant sa localisation, et à son genre botanique.

A. Classification

Dans la botanique guarani, il n'y a pas de véritable classification, il s'agit plutôt d'une science ramificatoire où la spéciation est mise en avant par l'action des plantes sur l'homme. En effet, les plantes d'intérêts ont une racine commune, *ka'a*, qui signifie l'herbe.

Exemple de la Stévia : *ka'a heê* traduit par « herbe qui sucre ». Au Paraguay, elle est considérée comme un véhiculant social et naturel. Sa consommation est identifiable à un rituel et elle permet d'ingérer d'autres *ka'a*, comme par exemple *jaguarète ka'a* ayant la propriété d'être un dépuratif stomacal. Cependant, la domestication de la plante a permis d'établir une classification comme nous le faisons en botanique occidentale [6].

Stevia rebaudiana Bertoni, nom composé selon les différents acteurs de sa découverte, aussi appelé «chanvre d'eau», est une plante de la famille des Asteraceae. Cette famille contient essentiellement des plantes herbacées mais aussi des arbres, des arbustes ou même des lianes. On retrouve cette plante au Sud-Ouest des Etats-Unis, au Nord-Est de l'Argentine, au Mexique, en Amérique centrale et au Brésil [148].

Les Asteraceae constituent une très grande famille contenant environ 10 % du nombre total des plantes à fleurs. Elle comprend environ 950 genres et plus de 20000 espèces. Le genre *Stevia* est l'un des genres de cette famille et comprend plus de 200 espèces. Néanmoins, la taxonomie du genre *Stevia* est très complexe.

Stevia rebaudiana est répertoriée dans la dernière classification botanique des angiospermes établie par l'Angiosperm Phylogeny Group (APG). A ce jour, il s'agit de la classification botanique la plus importante. La classification APG III en est la troisième version et date de 2009.

Selon la classification de l'Angiosperm Phylogeny Group III (figure 1): [165]

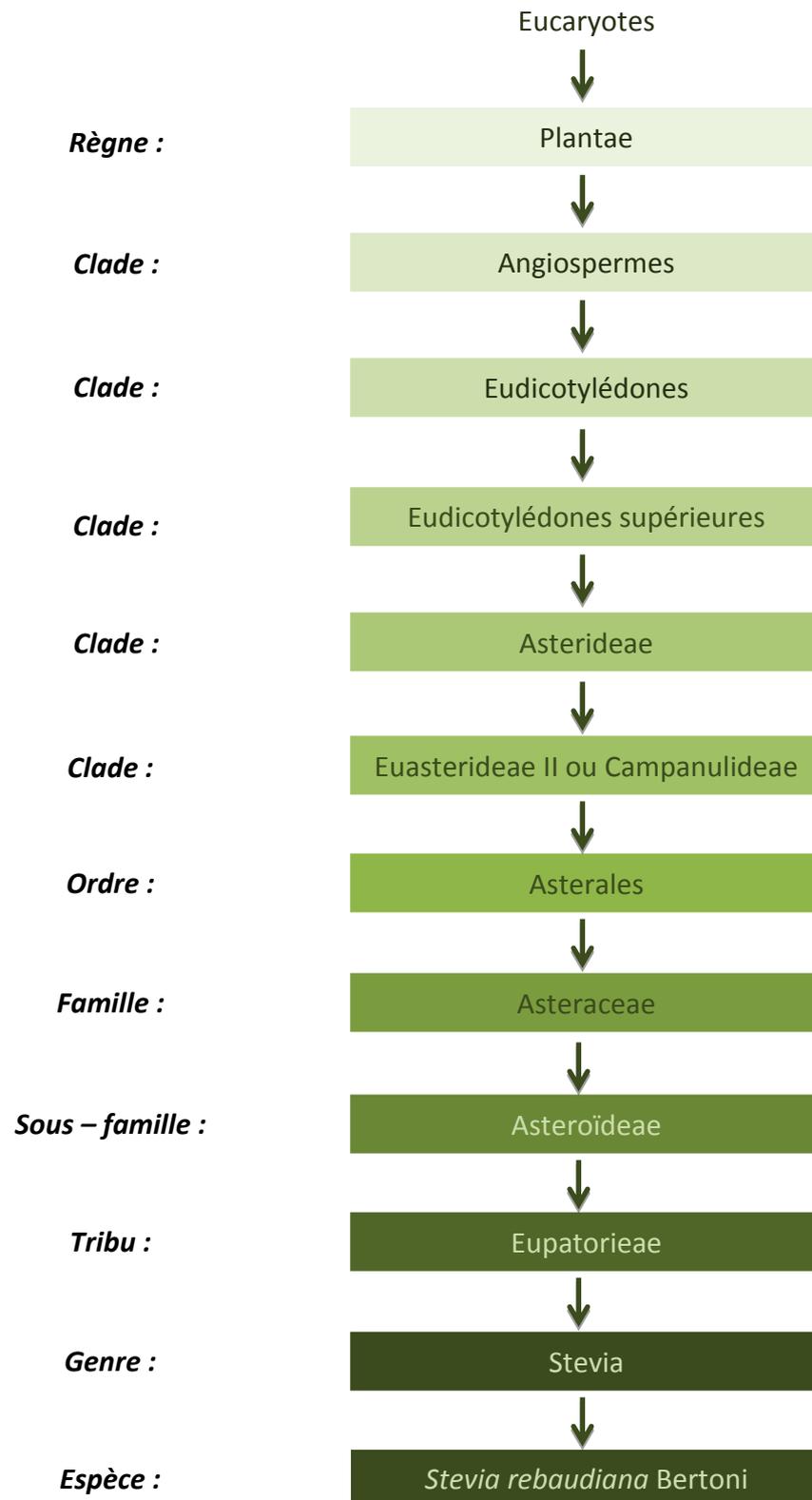


Figure 1 : Classification APG III

B. Autres appellations

Pourquoi le nom de « Stévia » ? Ce nom a été donné à la plante parce qu'elle a été découverte au 16^{ème} siècle par un botaniste espagnol du nom de Pedro Jaime Esteve. Stévia est ensuite devenu le nom de genre d'un groupe d'arbrisseaux et d'herbes aromatiques dont beaucoup possèdent un pouvoir édulcorant naturel.

Cependant, le premier nom officiel de la plante lui a été donné par un autre botaniste, Moises Santiago Bertoni, qui décida de l'appeler *Eupatorium rebaudianum* Bertoni en 1899. Ce nom rend hommage au chimiste Ovidio Rebaudi qui isola la substance active de la plante après de nombreuses analyses chimiques complexes. Puis il décida de la classer dans le genre *Stevia* décrit par Pedro Jaime Esteve et la rebaptisa *Stevia rebaudiana* Bertoni. C'est le nom qui est toujours utilisé aujourd'hui.

La plante est couramment appelée « Stévia », « Chanvre d'eau » ou « Plante à sucre » dans le langage quotidien. Elle possède aussi des noms vernaculaires qui sont différents selon les pays [162] :

- En France : on la nomme « herbe sucrée du Paraguay »
- En Espagne : elle s'appelle « Yerba dulce »
- En Angleterre : elle possède plusieurs noms comme « sweet plant », « sugar leaf », « sweet herb », « honey grass »...

Au Paraguay, les Indiens Guaranis l'ont tout d'abord nommée « Ka'à eirete » dont la signification est « feuille comme du miel ». Aujourd'hui ces Indiens l'appellent « Ka'à he'e » c'est-à-dire « feuille douce ». Néanmoins plusieurs orthographes sont possibles et il n'est pas étonnant de retrouver ces diverses écritures : Ca'à-éhê, Kaa-hée ou Kaa-héo...

Dans certaines tribus elle porte le nom de « azuca-ka' », qui est proche du mot « azucar » c'est-à-dire « sucre » en espagnol. On ne sait pas si les conquistadors ont pu avoir connaissance de cette plante il y a 500 ans.

Malgré tous les noms donnés à la Stévia, si différents soient-ils à travers le monde, ils se rapportent tous à ce goût sucré et à cette douceur. D'ailleurs la plupart des traductions évoque l' « herbe à sucre ou herbe sucrée ».

Ces différentes appellations, et notamment celle faisant référence à Pedro Jaime Esteve, ont permis aux botanistes de définir le genre *Stevia*. *Stevia rebaudiana* n'est qu'un exemple de ce genre, mais dans cette thèse, nous nous concentrerons sur cette espèce [17] [136].

C. Le genre *Stevia*

Le genre *Stevia*, très répandu en Amérique du Sud, contient plusieurs espèces (environ 230). Dans ce genre, on trouve par exemple : *Stevia eupatoria*, *Stevia lemmonii* (Gray) Gray, *Stevia micrantha* Lag, *Stevia ovata* Willd, *Stevia plummerae* Gray, *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni, *Stevia salicifolia* Cav, *Stevia serrata* Cav, *Stevia viscida* Kunth. La moitié de ces espèces se trouve dans un périmètre délimité par le nord de l'Argentine, le sud du Brésil et le Paraguay, la Bolivie et le Pérou [76] [77]. En effet dans ces régions, on trouve un climat semi-aride propice au développement de ces plantes. Sous ce climat semi-aride les formations végétales sont d'immenses étendues d'herbe et de savanes. Les précipitations s'y échelonnent de 250 à 500 mm / an et sont réparties inégalement dans l'année, ce qui permet de distinguer une saison des pluies et une saison sèche.

Parmi les espèces citées, seulement quelques-unes contiennent des édulcorants naturels. C'est le cas de *Stevia eupatoria* et de *Stevia rebaudiana*. Une autre espèce, aujourd'hui éteinte, *Stevia phlebophylla*, contenait du stéviol (une des molécules sucrantes produite par la plante) dans ses feuilles. On trouvait cette plante à une importante distance géographique de *Stevia rebaudiana*, qui pousse en prairie et régions montagneuses. Cela laisse penser que ces deux plantes possèdent un système enzymatique similaire et que ce système leur permet de produire des glycosides de stéviol.

D'autres espèces du genre *Stevia*, qui n'ont pas encore été étudiées, pourraient également produire des glycosides [43] [74] [75]. Différentes études réalisées sur le terrain (au Paraguay, au Pérou, en Colombie et au Mexique) comportant des tests organoleptiques, étaient destinées à rechercher d'autres espèces sucrées du genre *Stevia*. Les résultats de ces tests portent sur 31 espèces, au minimum, dont 9 présentent des données ethnobotaniques. Les données obtenues montrent que les feuilles d'aucune autre espèce (de l'étude) ne possèdent un goût sucré aussi puissant que celui des feuilles de *Stevia rebaudiana*. Étant donné que seulement 15 % des quelques 230 espèces connues de ce genre ont été recensés dans cette étude, il est fort possible que de nouvelles recherches puissent révéler d'autres espèces sucrées du genre *Stevia* [75]. Cependant, une des caractéristiques commune à ce genre est qu'une forte odeur se dégage des feuilles broyées [76].

Après avoir évoqué le genre *Stevia*, nous allons à présent décrire son anatomie. Nous parlerons ainsi de ses feuilles, ses fleurs et toutes les parties qui composent cette plante.

D. Description de la plante

Afin d'obtenir des plants de Stévia de bonne qualité, il est nécessaire que leur lieu de croissance possède un sol riche et drainant ainsi qu'une bonne exposition solaire. On peut les trouver à différentes altitudes, allant de 500 à 3500 mètres. Cette plante pousse mieux dans un sol qui est bien drainé mais avec une capacité d'eau raisonnable, et de préférence avec un pH de 5-7, néanmoins un sol trop alcalin doit être évité [95] [22]. La plante atteint une hauteur de 50 à 70 cm à maturité, voire 80 cm dans son milieu naturel et 1,50 m en terre fertile.

Ce sont des herbacées vivaces minces et peu ramifiées à l'état naturel, dont les feuilles et les tiges sont vertes. Les racines sont filiformes et dressées, produisant des pousses secondaires [24].

Les feuilles de Stévia sont oblongues avec une longueur d'environ 5 cm et une largeur d'environ 2 cm. Elles sont recouvertes de poils très fins et blanchâtres. Elles sont simples, opposées, subsessiles avec des entrenœuds de 2 à 4 centimètres [76]. Elles sont souvent pétiolées avec des nervures réticulées ou pennées [24]. Sur la face inférieure, les feuilles présentent trois nervures primaires proéminentes provenant de leur base, ainsi que des nervures secondaires qui sont peu marquées à la face supérieure (figure 2) (figure 6 page 27) [24]. Lorsqu'elles sont sèches, les feuilles ont une couleur allant du vert olive au vert-brun, et sont généralement plus foncées sur la face supérieure.



Figure 2 : Feuilles de *Stevia rebaudiana* [146]

La plante possède une inflorescence formée de capitules en corymbe, en panicule ou en grappe, apparaissant à la partie terminale des tiges. Le pédoncule est très élancé et mesure entre 1 et 4 centimètres de long. Les pédicelles mesurent entre 1 et 4 millimètres de long et les bractées lancéolées entre 1 et 2 millimètres (figure 3) [76].

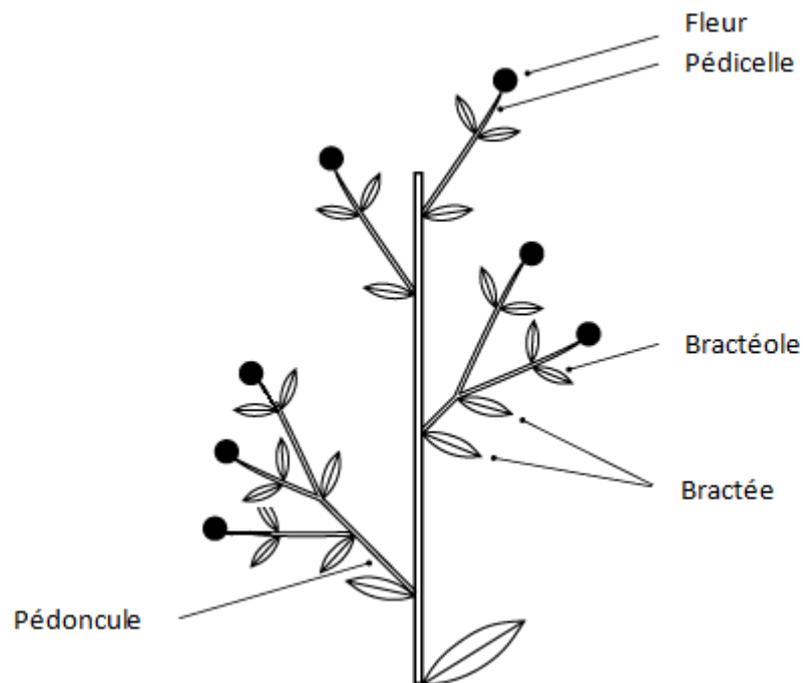


Figure 3 : Corymbes de capitules

Chaque capitule est enveloppé dans un involucre, vert à la partie inférieure, et jaunâtre à la partie supérieure, et qui se compose de 5 fleurons à corolle actinomorphe (figure 4) [24].



Figure 4 : Fleurs de *Stevia rebaudiana* [93]

Les fleurs apparaissent au mois d'août et peuvent être petites et blanches comme pour *Stevia rebaudiana* (figure 4 page 25), ou violet-rose pour d'autres espèces.

Les fruits se présentent sous forme d'akènes cylindriques, prismatiques ou fusiformes à 5 côtés avec des faces concaves. La graine de Stévia est très petite, environ 3 mm de longueur. Chaque akène possède une aigrette (ou pappus) persistante qui lui permet d'être dispersé par le vent.

On considère que 1000 graines pèsent environ 300 milligrammes (mg). Cette graine est donc très légère, ce qui lui permet de se propager et se disperser avec le vent. Les graines fertiles sont de couleur généralement sombre (figure 5b), tandis que les graines stériles sont généralement pâles (figure 5a).



Figure 5 : Graines de *Stevia rebaudiana* [93]

5a : graine stérile

5b : graine fertile

Nous retrouvons tous ces éléments sur la planche botanique de la figure 6 (page 27) :

- Plante issue d'une population sauvage du Paraguay (collection Soejarto) [a]
- échantillon cultivé (collection Soejarto) [b]
- feuille agrandie [c]
- capitule [d]
- inflorescence et anthère [e]

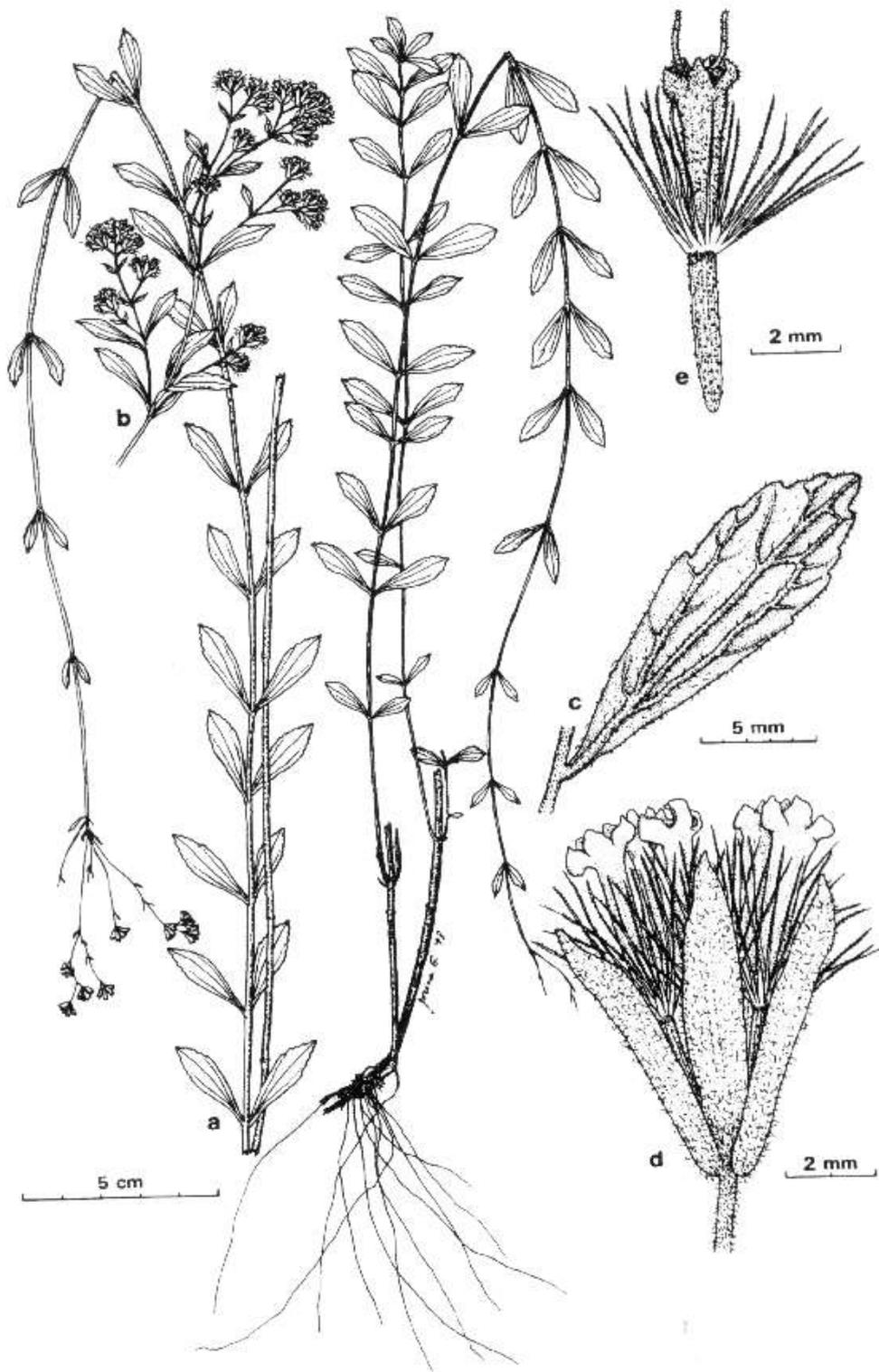


Figure 6 : Planche botanique de *Stevia rebaudiana* [76]

Nous venons de décrire les caractéristiques morphologiques de la plante. Mais qu'en est-il de son histoire ? Pourquoi une plante aussi modeste intéresse tant de monde, à commencer par le botaniste Moises Bertoni ? Nous allons évoquer l'histoire de la Stévia, et ce qui fait d'elle une plante si attirante pour les scientifiques et les industriels.

2. Histoire de la Stévia

A l'origine la plante était utilisée par les Indiens Guarani. Nous allons retracer son histoire depuis sa découverte jusqu'à sa légalisation en Europe. Puis nous présenterons rapidement celui qui l'a découverte et les différentes utilisations traditionnelles et actuelles de cette plante. Pour finir, nous ferons un point sur les recherches effectuées sur la Stévia.

A. De ses origines à nos jours

Comme nous l'avons dit précédemment, les Indiens Guarani ont été les premiers à utiliser cette herbe comme plante médicinale, mais essentiellement comme un sucre permettant d'adoucir leur infusion à base de maté (*Ilex paraguariensis*). Ils l'utilisent également comme nourriture [13].

En 1887, Moises Santiago Bertoni, un botaniste suisse, découvre la Stévia dans le cadre de son étude des plantes herbacées utilisées par les Indiens Guarani du Paraguay. Les propriétés sucrantes de la Stévia sont pour la première fois décrites dans son journal de botanique.

En 1899, Bertoni communique le résultat de ses recherches et de sa découverte au monde scientifique par le biais du Bulletin d'Agriculture d'Asuncion. Ceci représente le premier écrit officiel sur la Stévia [8] [9] [76].

En 1904, il reçoit une plante entière provenant d'un résident de San Pedro. C'est à ce moment qu'il décide de classer la plante dans le genre *Stevia*.

En 1908, la première récolte de Stévia est effectuée par les agriculteurs paraguayens. On commence à cultiver cette plante car son utilisation en tant que plante sucrante se répand. Un chercheur allemand, P. Rasenack, isole pour la première fois le composé sucrant de la plante : le stéviol, sous sa forme cristalline [91].

En 1915, R. Kobert donne des conférences en Europe sur le sujet « Eupatorium, Glycyrrhiza, deux plantes au goût sucré ».

En 1918, Bertoni fait paraître un article dans « Anales Cientificos Paraguayos » dans lequel il émet la possibilité de substituer la saccharine par la Stévia. Il décrit la Stévia comme atoxique, bonne pour la santé et plus économique que la saccharine [9].

En 1921, l'attaché commercial américain George Brady présente la Stévia au ministère américain de l'Agriculture et la qualifie de « nouvelle plante sucrée avec un potentiel commercial important. »

En 1931, ce sont des chimistes français, M. Bridel et R. Lavielle, qui isolent les glycosides donnant à la Stévia son goût sucré. Ces chimistes leur donnent alors les noms de stévioside et de rébaudioside [13]. Par hydrolyse enzymatique du stévioside, ils obtiennent du stéviol alors que par hydrolyse acide, ils obtiennent de l'isostéviol [15] [40]. Le stéviol et l'isostéviol sont deux isomères (figure 7).

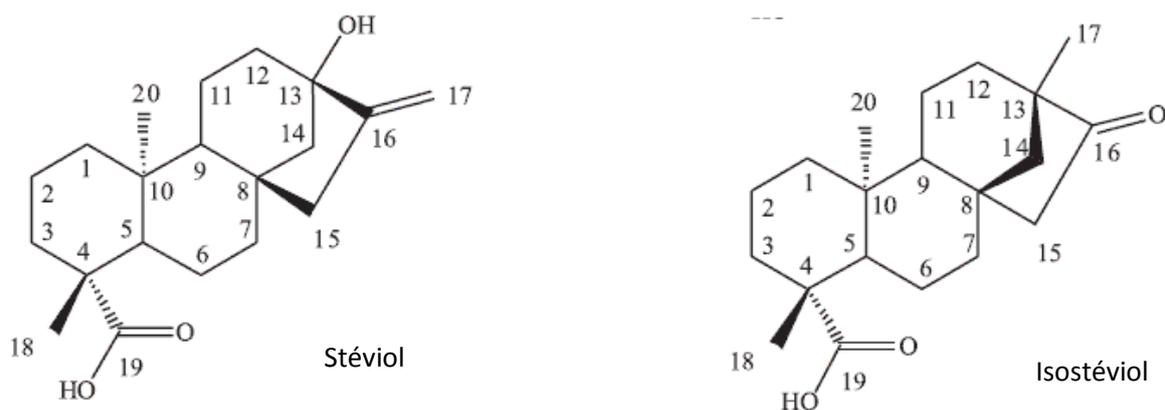


Figure 7 : Structure du stéviol et de l'isostéviol [54]

En 1941, pour tenter de contrer les pénuries résultant de la guerre, les Jardins botaniques royaux de Kew (situés à quelques kilomètres de Londres) confient au botaniste Ronald Melville l'étude de la Stévia en vue de son utilisation en Grande Bretagne. En effet, on y recherche un substitut acceptable du sucre. Melville confirme que les feuilles, et le composé sucré qui en est extrait, sont appropriés pour édulcorer les aliments et les boissons. A cause d'une technologie insuffisante, la production industrielle de la Stévia ne peut se faire en Grande Bretagne.

En 1954, la culture de la plante commence au niveau national dans un pays asiatique : le Japon.

En 1955, l'Institut National de la Santé (*National Institutes of Health*) des États-Unis étudie l'histoire et les propriétés de la Stévia. Cette étude permet de mettre en évidence les caractéristiques structurelles et chimiques des principaux composants de la plante [40] [59].

En 1970, le Japon conclut que la Stévia ne présente aucun danger après avoir réalisé plusieurs tests de sécurité. Il commence à commercialiser la Stévia en tant qu'alternative aux édulcorants artificiels, notamment l'aspartame interdit dans ce pays depuis 1969 [13] [57]. La société japonaise *Morita Kagaku Kogyo* commercialise les glycosides de stéviol en 1971 en qualité d'édulcorant.

En 1977, le Japon commence à utiliser les édulcorants fabriqués à base de Stévia dans les produits alimentaires, les boissons gazeuses et pour une consommation courante. Au cours des années 80, la Chine entame la production commerciale de la Stévia et devient le principal fournisseur du Japon.

En 1986, le ministre de la santé brésilien autorise l'utilisation du stévioloside comme édulcorant naturel dans les boissons et les aliments diététiques.

Dans les années 90, le Paraguay et le Brésil produisent et distribuent dans le monde entier des produits élaborés à base de Stévia, par le biais de points de vente de produits à base de plantes, de magasins d'aliments naturels, et de vente par correspondance.

En 1994, la loi DSHEA (Dietary Supplement Health and Education Act) votée par le sénat américain, oblige la FDA (Food and Drug Administration), l'organisme américain chargé des aliments et des médicaments, à réviser sa position afin d'autoriser l'usage de la Stévia en tant que supplément diététique. Cette loi permet de vendre des produits naturels, comme des herbes sauvages, en tant que compléments nutritionnels. Selon la loi DSHEA, un complément alimentaire est un produit (autre que du tabac) destiné à compléter l'alimentation, qui contient un ou plusieurs des ingrédients suivants : une vitamine, un minéral, une plante, un acide aminé, une substance alimentaire utilisée par l'homme pour compléter son régime alimentaire en augmentant la dose journalière totale, ou encore un concentré, un constituant, un extrait, ou des combinaisons de ces ingrédients [103]. Selon cette loi, le fabricant de compléments alimentaires est responsable de la sécurité de son produit. Suite à cette loi, la FDA donne son accord pour commercialiser des dérivés de Stévia en 1995 aux États-Unis.

En 2000, en raison de preuves insuffisantes en matière de pureté et de questions relatives à la sécurité, la Commission de l'UE (Union Européenne) rejette les requêtes visant à autoriser la Stévia que ce soit comme un nouvel aliment ou comme un nouvel ingrédient alimentaire (« Novel Food ») sur le marché de l'alimentation en Europe. Malgré cela, l'Allemagne, la Belgique, l'Italie et le Royaume Uni continuent à cultiver et à utiliser la Stévia (utilisation dans des applications liées aux plantes aromatiques et aux différents thés). Alors qu'en Europe l'utilisation de la Stévia est rejetée, au Paraguay le Parlement déclare la Stévia comme plante « d'intérêt national ». Il recommande même au pouvoir exécutif de renforcer le développement de la Stévia dans le pays en formant des cultivateurs de Stévia, et en entreprenant des études de marché.

En 2003, le Paraguay sollicite le statut d'additif alimentaire pour la Stévia et transmet une documentation à la Commission du Codex Alimentarius. Cette commission a été créée en 1963 par la FAO (Food and Agriculture Organization) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) afin de développer les normes alimentaires, les directives et les textes apparentés comme les codes de bonne pratique alimentaire. Il contient des directives et autres recommandations relatives à la production et à la transformation agroalimentaires qui ont pour objet la sécurité sanitaire des aliments, la protection des consommateurs et des travailleurs des filières alimentaires, et la préservation de l'environnement. (www.codexalimentarius.org).

En 2004, le JECFA, un comité international d'experts scientifiques administré conjointement par la FAO et l'OMS (JECFA : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), se réunit pour émettre des recommandations en matière de sécurité sanitaire des additifs alimentaires [116]. Lors de sa 63^e réunion, il examine les données disponibles sur les glycosides de la Stévia et fixe une dose journalière admissible (DJA) de 2 mg / kg (en équivalent de stéviol), de manière temporaire. Selon le Codex Alimentarius, la base de calcul pour les glycosides de stéviol est représentée par le stéviol. Ceci est convenu afin de respecter la cohérence avec la base de calcul de la DJA [102]. La DJA est, selon le JECFA, une estimation de la quantité d'une substance dans un aliment ou l'eau potable, exprimée sur la base de la masse corporelle, qui peut être ingérée sur une durée de vie sans risque appréciable (standard humain = 60 kg). Consommer plus que la DJA ne signifie pas qu'un effet se manifesterait, parce que la DJA inclut une large marge de sécurité.

En 2007, le Japon s'avère être le plus grand consommateur de Stévia au monde. En effet, la Stévia représente 40 % du marché japonais d'édulcorants à faible teneur en calories ou ne contenant aucune calorie.

En mai 2008, un programme rigoureux d'évaluation, notamment une méta-analyse du JECFA, confirme les constatations positives antérieures et permet d'établir définitivement la sécurité de la Stévia. A la vue de ces études, les firmes The Coca-Cola Company et Cargill présentent Truvia[®], le nom commercial de la Stévia [118].

La 69^e réunion du Comité d'experts JECFA sur les additifs alimentaires conclut que les glycosides de stéviol à haut degré de pureté ne présentent aucun danger pour une utilisation dans les aliments et les boissons. C'est pourquoi elle fixe une DJA permanente pouvant aller jusqu'à 4 mg / kg (en équivalent de stéviol).

La FDA annonce qu'elle n'a aucune objection à l'usage de la Stévia dans les aliments et les boissons et lui concède la qualification de G.R.A.S. (*Generally Recognized as Safe* – Généralement reconnu inoffensif). L'obtention du statut G.R.A.S est le résultat d'un processus en plusieurs étapes, nécessitant la publication d'études scientifiques prouvant le caractère sain de l'ingrédient, et la validation des conclusions des études en question par un comité d'experts scientifiques indépendants. Ce statut peut aussi être obtenu lorsque l'innocuité du produit est démontrée depuis longtemps dans la littérature scientifique [119].

En 2009, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) conclut que l'utilisation de rébaudioside A purifié à 97 % dans les aliments et les boissons ne présente aucun risque pour les consommateurs. En décembre 2011, l'utilisation des extraits de Stévia non purifiés est autorisée en Europe.

Suite à cet historique de la Stévia, on comprend pourquoi elle n'est pas arrivée plus tôt sur les marchés européens. Voyons à présent comment, quand et par qui elle a été découverte au Paraguay, en dehors des Indiens qui l'ont toujours utilisée.

B. Découverte par Moises Bertoni

Moises Santiago Bertoni (figure 8) est né en Suisse italienne en 1857 et mourut en 1929. Il immigra en 1882 et prit la nationalité du Paraguay. C'est alors qu'il devint, en 1905, le père scientifique de la Stévia.

C'était un scientifique (botaniste) avec des visées humanistes et philosophiques. Sa migration vers l'Amérique du sud représentait un symbole de renouveau et d'ouverture vers une société différente. Il était surnommé le "sage Bertoni".

Moises Santiago Bertoni a dit à propos de la Stévia : « Lorsque l'on observe cette plante (*Stevia rebaudiana*), rien de particulier ne retient l'attention, mais, lorsque même un petit morceau de feuille est placé dans la bouche, on est impressionné par son goût sucré. Un petit fragment de feuille peut sucrer la bouche pour plus d'une heure. »



Figure 8 : Moises BERTONI [140]

En 1887, il organise une expédition à travers le nord-est du Paraguay afin de trouver des espèces botaniques inconnues. Moises Bertoni apprend par les herboristes du pays et la population indienne (Indiens du Mondaih) qu'il existe une plante, ou plutôt une herbe, aux propriétés édulcorantes dans la région où se trouve la ville de Caaguazu (figure 9 page 34). Il se met à sa recherche. Cependant le botaniste ne trouve pas la plante dans les premiers temps, car la Stévia est rare et se trouve dans des lieux difficiles d'accès [76].

Malgré tout, lors de cette expédition, Moises Bertoni a laissé des traces de son passage. Une dizaine d'années plus tard, un agent des douanes, Daniel Candia lui fit parvenir des feuilles de Stévia dans la capitale du pays, Asuncion. Il les aurait lui-même reçues d'un herboriste du nord du pays [76]. Moises Bertoni, après avoir identifié l'échantillon de plante, composé de morceaux de tiges, branches, feuilles et d'inflorescences, l'a placé dans sa position taxonomique correcte, la famille des Composeae devenue Asteraceae. Cependant, il ne savait pas s'il devait la classer sous le nom de *Stevia* ou d'*Eupatorium*, et décida de la nommer *Eupatorium rebaudianum* Bertoni.

Une partie du nom donné à la plante est une dédicace à un chimiste qu'il admire et qui étudiera par la suite les composés présents dans la plante, Ovidio Rebaudi, comme nous l'avons vu précédemment.

C'est en 1904 qu'il réussit à obtenir un échantillon de la plante à l'état frais. Cet échantillon lui permet de classer la plante dans le genre *Stevia* de façon sûre et définitive. La plante prend le nom de *Stevia rebaudiana* Bertoni.



Figure 9 : Carte du Paraguay [121]

En 1918, Moises Bertoni écrit un article intitulé « La Stevia Rebaudiana Bertoni : la estevina y la Rebaudiana, nuevas substancias edulcorantes » qui paraît dans le journal *Anales Científicos Paraguayos*. Il y parle de la Stévia comme de l'édulcorant qui pourrait remplacer la saccharine.

En effet, il la décrit comme non toxique et s'appuie sur les analyses du Docteur Rebaudi pour montrer que cet édulcorant intense possède des vertus pour la santé et coûte moins cher que la saccharine.

Moises Bertoni projette dès cette période, d'utiliser la Stévia comme un édulcorant. Nous allons voir comment les Indiens Guarani utilisent les feuilles de Stévia, ce que l'on peut définir comme son utilisation traditionnelle, puis comment notre société actuelle l'emploie.

C. Utilisation traditionnelle

Les Indiens du Paraguay utilisent les feuilles de *Stevia rebaudiana* Bertoni pour sucrer leur thé et pour plusieurs propriétés médicinales parfois anecdotiques.

Stevia rebaudiana est utilisée dans la médecine traditionnelle en Amérique du Sud. Certaines tribus considèrent qu'elle possède des propriétés contraceptives, antidiabétiques et anti-hypertensives [77].

Au Paraguay, l'effet contraceptif est obtenu par infusion de feuilles alors que l'effet antidiabétique est obtenu par décoction. Les autres propriétés que les Indiens Guarani lui reconnaissent sont la prévention des caries, l'élimination de la plaque dentaire, l'aide à la digestion, la stimulation intellectuelle, l'action anti-séborrhéique sur la peau, ainsi que des effets antimicrobiens et antifongiques.

Ces propriétés se transmettent oralement de génération en génération, c'est pourquoi il est difficile d'affirmer la véracité de ses vertus médicinales. En effet, de nombreuses informations sont modifiées et / ou perdues lors de leur transmission orale.

Certains jardiniers utilisent des extraits de Stévia comme répulsif contre les insectes car il est non toxique. Cependant, les études scientifiques ne sont pas toujours en accord avec les propriétés que l'on prête à cette plante [85] [95]. C'est pourquoi, actuellement, la Stévia n'est utilisée pour aucune des vertus qui lui sont données par les Indiens.

D. Utilisation actuelle

Dans notre société européenne, *Stevia rebaudiana* est aujourd'hui utilisée comme agent édulcorant et appartient aux additifs alimentaires.

Un additif alimentaire est défini à l'article premier de la directive 89/107/EEC, comme « toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi, et habituellement non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage, a pour effet, ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet, qu'elle devient elle-même, ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires. » [153].

Seules les feuilles de Stévia possèdent des composés fortement sucrés donnant à la plante ses vertus édulcorantes. Il s'agit des glycosides de stéviol, notamment le stévioside et le rébaudioside A. Les restes de la plante (tiges, fleurs, graines) sont traités et permettent de produire de la nourriture pour animaux et des engrais [143].

Les feuilles de Stévia à l'état frais possèdent un léger goût de réglisse. En général, les feuilles fraîches sont utilisées dans la préparation de sauces et surtout de tisanes. Elles peuvent être achetées en vrac ou en sachets de thé. Elles sont entre 15 et 30 fois plus sucrées que le saccharose [143]. Les feuilles séchées sont obtenues à l'aide d'un déshydrateur ou d'un four à basse température afin de retirer l'eau présente dans la plante. Une fois sèche, la plante se conserve plus longtemps et l'on peut également en extraire les glycosides (comme pour les feuilles fraîches). Les feuilles séchées sont environ 10 à 15 fois plus sucrées que le saccharose [143].

Les feuilles, fraîches ou sèches, sont utilisables en cuisine, mais le léger dépôt de sédiment qu'elles laissent dans les boissons les rend inacceptables pour cet usage [136]. C'est pourquoi sont préférés les produits transformés (ou extraits) afin d'éviter cet inconvénient. Cependant, il est nécessaire de trouver diverses formes d'utilisation de Stévia et de les adapter au goût des consommateurs.

La Stévia peut être utilisée avec ou sans transformation, soit sous forme de poudre de feuilles séchées, soit sous forme d'extraits standardisés. En effet, il faut distinguer les feuilles pouvant être séchées et réduites en poudre grossière (généralement de couleur brune ou verte) ou utilisées entières, et les édulcorants issus de la plante (stéviol, stévioside et rébaudioside) qui sont extraits par macération dans des solutions hydro-alcooliques, puis purifiés, séchés et récupérés sous forme d'une poudre blanche.

La poudre de feuilles verdâtre est utilisée comme exhausteur de goût ou édulcorant dans les boissons telles que le thé ou le café, et les jus de fruits. La poudre peut se trouver sous forme de sachet ou en vrac [143].

Les extraits de Stévia (poudre blanche) peuvent avoir deux concentrations différentes. Ils peuvent soit contenir entre 40 et 50 % de glycosides, soit en contenir entre 85 et 97 %. Afin d'obtenir ces extraits, les feuilles subissent une ou plusieurs extractions, généralement avec de l'eau ou de l'alcool éthylique (ou éthanol). La poudre la moins concentrée est de couleur blanc cassé et son pouvoir sucrant est 100 fois supérieur à celui du saccharose. Elle est utilisée pour édulcorer les aliments et les boissons prêts à l'emploi [66]. La poudre la plus concentrée est blanche et elle est 200 à 300 fois plus sucrée que le sucre et est utilisée comme édulcorant de table [143].

On peut également obtenir deux types d'extraits liquides en laissant les feuilles macérer dans l'alcool ou dans l'eau pendant 24 heures. Un liquide foncé qui, selon Kirkland (écrivain, expert de la Stévia et consultant de l'industrie de la santé), est « un sirop concentré fabriqué à partir de feuilles séchées dans une base d'eau et d'alcool ». Un liquide clair qui est constitué de poudre de glycosides dissous dans l'alcool, l'eau ou la glycérine. Ils servent à édulcorer les boissons [44].

Une autre possibilité de transformation de la Stévia est d'associer un extrait pur de stévioloside à un agent de charge. Tout en sachant que le stévioloside est la forme la plus transformée et la plus pure de Stévia. Ce mélange avec un produit de charge permet d'obtenir la forme la plus facile d'utilisation. Les agents de charge les plus employés sont le lactose, pour son goût légèrement sucré et sa dissolution rapide ; la maltodextrine, dont l'index glycémique est faible car il s'agit d'un glucide complexe ; le dextrose, dérivé du sucre de maïs, et les fructo-oligosaccharides, naturellement présents dans les bananes par exemple.

Actuellement, le marché le plus important pour la Stévia est celui de l'industrie alimentaire et des boissons. En effet, elle est principalement utilisée comme édulcorant. Vient ensuite le marché de la santé. Malgré sa seconde place, des études dans le domaine de la santé ont été menées afin de voir si la Stévia ne pourrait pas être plus qu'un simple édulcorant. Car, selon les Indiens Guarani, la Stévia possède de nombreuses propriétés médicinales qui pourraient avoir une incidence notamment sur la tension et le diabète.

En France en 2009, seul le rébaudioside A purifié à 97 % est autorisé en tant qu'additif alimentaire et se trouve sous forme de poudre blanche. La poudre verte de Stévia n'est pas autorisée en France car elle est considérée comme un aliment.

De plus, les laboratoires d'herboristerie et de produits dérivés tels qu'IPHYM ou PHYTO-EST ne la référencent pas parmi leurs produits. Le réseau pharmaceutique ne peut donc pas recevoir de feuilles de Stévia en poudre ou en vrac.

E. Recherches

Plusieurs études ont été effectuées sur la Stévia, visant à vérifier des propriétés anti-hypertensives et antidiabétiques, en plus de ses qualités édulcorantes.

Etudes sur l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est due à une augmentation de la pression du sang dans les artères. Il s'agit de la force exercée par le sang sur la paroi des artères. La systole correspond à la contraction du myocarde et définit la pression maximale ou pression systolique. La diastole correspond à la phase de relâchement du cœur où la pression est à son minimum, il s'agit de la pression diastolique. Chez un individu sain, la pression artérielle est de l'ordre de 120 / 80 mmHg (millimètres de mercure) mais elle varie beaucoup avec l'âge, le poids ou encore le sexe.

L'hypertension représente un important facteur de risque pouvant entraîner de graves complications, telles que l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral. Lorsque la pression artérielle s'élève, le risque de développer des complications augmente. C'est pourquoi les chiffres tensionnels ne doivent pas dépasser les seuils fixés par l'OMS : l'hypertension se caractérise par une pression systolique supérieure à 140 mmHg et une pression diastolique supérieure à 90 mmHg.

Les études effectuées sur des animaux ont été confirmées chez l'homme. Dans la plupart des recherches, les pressions systolique et diastolique ont diminué de manière significative. De plus, les sujets ne présentaient pas d'effets indésirables [39].

Une étude a été réalisée en Chine en l'an 2000 par Chan et son équipe [18]. Cet essai clinique concernait 106 personnes atteintes d'hypertension qui ont reçu, en double aveugle, trois fois par jour, soit un placebo soit 250 mg de stévioloside. Au bout de trois mois, les sujets du groupe placebo présentaient une tension supérieure de 12 à 15 mmHg par rapport au groupe traité. Cette différence fut observée jusqu'à la fin de l'étude qui a duré un an.

Un second essai clinique portant sur 174 personnes souffrant d'hypertension est publié en 2003 par Hsieh et son équipe [36]. Selon le même principe que l'étude de l'an 2000, les personnes sont traitées soit par 500 mg de stévioloside, soit par placebo sur une période de deux ans. Elles reçoivent ces traitements trois fois par jour comme précédemment.

Les résultats sont obtenus dès la première semaine avec une pression artérielle en diminution et une augmentation de la qualité de vie. On constate également que le risque d'hypertrophie du ventricule (complication d'une hypertension non traitée) est diminué.

Malgré les bons résultats obtenus par ces deux études, les analystes refusent de généraliser les effets obtenus aux populations non asiatiques, et restent dubitatifs. Selon ces deux études, le stévioloside diminuerait la pression artérielle des patients atteints d'hypertension légère à modérée.

Une autre étude de 2006 a montré une réduction de la tension tant chez le groupe prenant du stévioloside que chez le groupe témoin (placebo) [23]. L'efficacité du stévioloside dans le traitement de l'hypertension dépend en fait du dosage et nécessite des études complémentaires. Cet essai clinique a été réalisé par des chercheurs brésiliens. Il comportait 14 personnes ayant une hypertension légère mais non traitée. L'essai a duré 24 semaines. Les 7 premières semaines, les patients ont reçu 250 mg de stévioloside par jour, puis les 11 semaines suivantes, ils en ont reçu 500 mg par jour et enfin durant les 6 semaines restantes, la dose était de 750 mg par jour.

Cependant, le résultat n'a pas corroboré celui des études chinoises. Selon cette étude, le stévioloside serait aussi efficace que le placebo pour réduire la pression artérielle. Néanmoins le nombre de participants à l'étude et les doses administrées étaient bien moins importantes qu'en Chine.

Malgré des conclusions différentes, ces trois études ont clairement établi l'innocuité de la prise régulière de stévioloside sur des périodes longues.

Etudes sur le diabète

La Stévia aurait également des effets sur l'intolérance au glucose retrouvée dans le diabète de type 2. Une étude de 1986 menée par Curi et son équipe, et effectuée sur 16 personnes saines, a montré que la Stévia pouvait abaisser la glycémie et augmenter la tolérance au glucose. Les volontaires ont ingéré 13 doses égales d'extrait aqueux obtenu avec 65 grammes de feuilles sèches de *Stevia rebaudiana*. Ils ont pris ces doses régulièrement toutes les 6 heures. Le taux de glucose dans le sang du groupe prenant de la Stévia était moins fort que celui du groupe témoin.

Les données animales et les données *in vitro* indiquent que les composants de la Stévia pourraient agir directement sur le pancréas pour stimuler la production d'insuline, mais aussi diminuer l'absorption intestinale des sucres, ou encore augmenter la sensibilité à l'insuline.

Le Pr Fabrice Bonnet, endocrinologue au CHU de Rennes, s'appuie sur une étude *in vitro* menée sur les îlots de Langerhans de souris, pour expliquer que le fait d'augmenter la consommation de rébaudioside A entraînait une augmentation de la sécrétion d'insuline, avec un effet dose-dépendant [1]. « Cela pourrait avoir des applications intéressantes dans le diabète, mais des études complémentaires sont nécessaires », a précisé le spécialiste.

En octobre 2004, plusieurs études de l'Aarhus University Hospital du Danemark sont publiées. Elles ont montré que les glycosides de stéviol pourraient influencer sur la production d'insuline chez les rongeurs à la fois diabétiques et non diabétiques. Les rats et les souris prenant de la Stévia présentent une sensibilité accrue à l'insuline. Cependant, le phénomène qui déclenche ces réactions à l'insuline reste encore inexpliqué dans le monde scientifique, mais ces effets semblent indiquer que la Stévia pourrait être un traitement efficace dans le diabète de type 2 [1].

L'étude croisée (stéviolside ou placebo successivement chez les mêmes individus) menée par les chercheurs danois chez 12 patients atteints de diabète de type 2 a permis d'observer que 1 g d'extrait de feuilles de Stévia (contenant 91 % de stéviolside) avait amélioré la glycémie après un repas-type, comparativement à un placebo. Ces résultats sont encourageants car ils appuient l'utilisation traditionnelle de la Stévia comme traitement antidiabétique des Indiens Guarani. Néanmoins, les doses ne sont pas encore nettement définies en vue d'obtenir un effet optimal et d'autres études restent à réaliser [33].

Ces propriétés sont obtenues grâce à différents acteurs présents dans les feuilles de Stévia, il s'agit des glycosides de stéviol. Ce sont eux qui sont responsables des vertus que l'on attribue à la plante.

PARTIE 2

Les glycosides de stéviol

Nous allons tenter d'en savoir un peu plus sur ces glycosides qui donnent tant de douceur et de saveurs agréables à notre palais. Que sont exactement ces glycosides ? Où et comment sont-ils synthétisés ? Sont-ils dénués de toute toxicité ? Comment sont-ils métabolisés par l'organisme ? Quels sont leurs vrais pouvoirs sucrants ? Sont-ils tous égaux et utilisables ?

1. Composition chimique de la Stevia

De par ses propriétés gustatives, la Stevia a fait l'objet de nombreuses analyses afin de pouvoir identifier ses molécules édulcorantes. Seuls les glycosides de stéviol sont spécifiques à *Stevia rebaudiana* et sont responsables de son goût sucré.

A. Le stéviol

L'acide ent-kaurénoïque hydroxylé, également appelé stéviol (figure 10), est le précurseur d'hétérosides présents essentiellement dans les feuilles de Stevia. On en retrouve également dans les tiges et les fleurs, mais en moindre quantité. Il n'y a aucune trace de ces hétérosides dans les racines de la plante [40] [80]. Parmi ces hétérosides on retrouve les glycosides de stéviol. Dans ces molécules, le stéviol représente la partie aglycone, c'est-à-dire non sucrée.

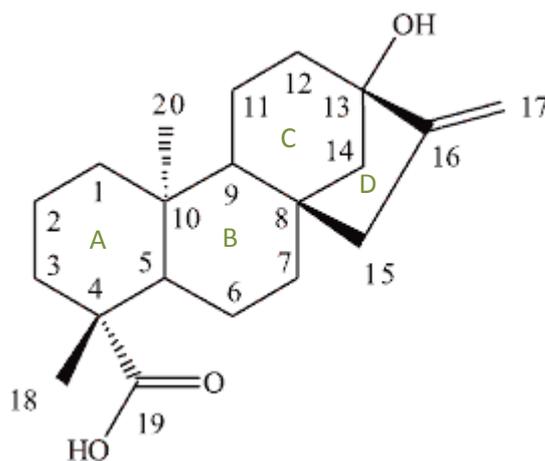


Figure 10 : Le stéviol [54]

La biosynthèse du stéviol suit la voie de 2-C-méthyl-D-érythritol-4-phosphate comme tous les terpénoïdes synthétisés dans les chloroplastes végétaux. Cette voie n'a été élucidée que récemment [82]. On peut comparer la synthèse du stéviol à celle des gibbérélines, qui sont des hormones végétales stimulant la croissance, jusqu'à l'obtention du ent-kaurenate.

Dans la Stévia, une 13-hydroxylase est présente. Elle hydroxyle le ent-kaurenate en position 13 pour former le stéviol. Il s'agit d'une hydroxylation unique et c'est grâce à cette réaction que s'effectue la divergence avec la voie de biosynthèse des gibbérélines. En effet, dans la synthèse conduisant aux gibbérélines le ent-kaurenate est tout d'abord hydroxylé en position 7a puis en 13. Or dans la voie qui conduit à la formation de stéviol, il n'y a qu'une hydroxylation en position 13 (figure 11) [120]. Le stéviol possède un squelette diterpénique tétracyclique constitué d'un groupement perhydrophénanthrène (cycles A, B et C) et d'un cyclopentane (cycle D) reliés par un pont entre les carbones 8 et 13 (figure 10 page 42) [11].

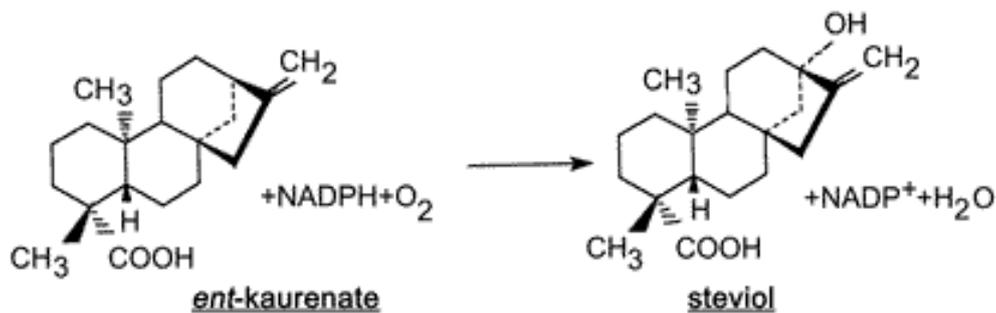


Figure 11 : Synthèse du stéviol par 13-ent-kaurenate hydroxylase [120]

B. Les glycosides de stéviol : structures

Les glycosides de stéviol possèdent une structure composée d'une partie non sucrée et d'une partie sucrée. La partie non sucrée est aussi appelée aglycone ou génine, alors que la partie sucrée est exprimée par le suffixe -osidique.

Dans le cas des glycosides de stéviol, nous avons vu que la partie aglycone est représentée par la molécule de stéviol. Son squelette permet une liaison de type ester en R1 et une liaison de type osidique en R2 (figure 12 page 44).

L'action des glycosyltransférases sur ce squelette permet l'ajout d'une ou plusieurs unités de rhamnose ou de glucose en position C₁₃ et / ou C₁₉ du stéviol (tableau 1 page 45). A partir de la structure de base du stéviol, on obtient alors la formation des glycosides que l'on retrouve en proportions différentes, et qui ont des propriétés organoleptiques distinctes [11] [47] [67].

Dans la Stevia, dix diterpènes sont présents : le stéviol, le stéviolbioside, le stévioside, les rébaudiosides A à F et le dulcoside A. Non seulement ces glycosides sont présents en proportion différente, mais leur teneur dans la plante varie également en fonction des conditions de culture. Le stévioside est le constituant majeur de la plante, il représente 4 à 13 % du poids total, puis vient le rébaudioside A avec 2 à 4 %, le rébaudioside C avec 1 à 2 %, puis le dulcoside A avec 0,4 à 0,7 %. Les autres constituants sont en quantité encore plus infime [91].

Cependant, la présence de rébaudioside B et de stéviolbioside pourrait être liée à des artéfacts dans la procédure d'extraction [40]. En effet, lors de l'extraction des glycosides, il peut se produire une hydrolyse préférentielle du groupement glucose (position 19 sur R1) qui transformerait le rébaudioside A en rébaudioside B et le stévioside en stéviolbioside. Ces deux composants possèdent des groupements carbonyles, ce qui leur conférerait une certaine toxicité. Cette dégradation peut se produire après 1 ou 2 mois à 60°C, et s'avère être encore plus forte à des pH inférieurs à 3 ou supérieurs à 9 [46] [98].

Dans la littérature, d'autres glycosides ont été répertoriés, par exemple le dulcoside B, or il a été démontré qu'il correspondait en fait au rébaudioside C [70].

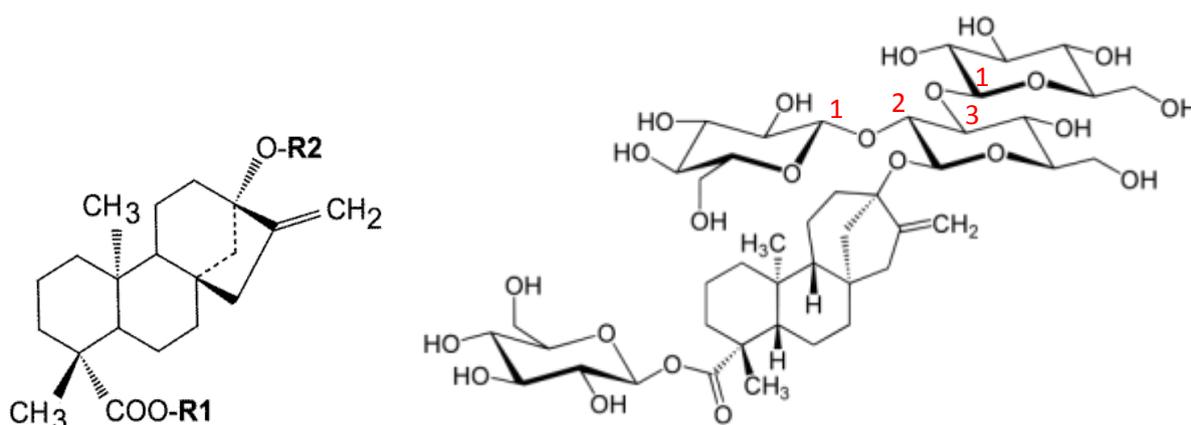


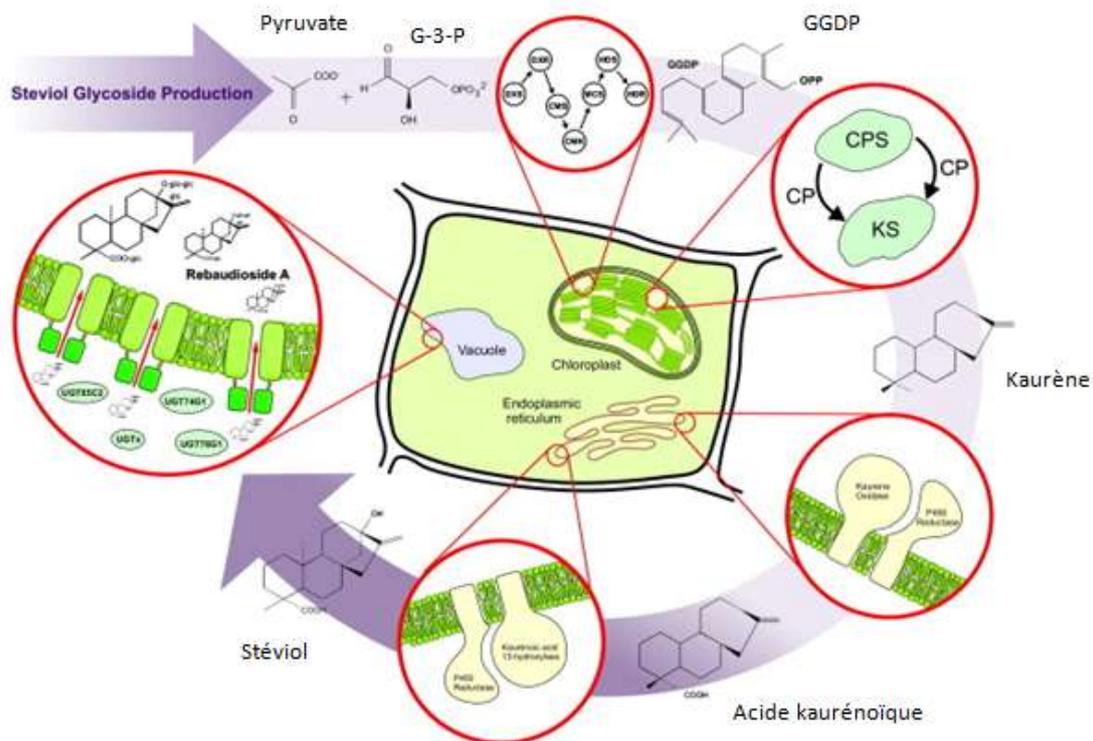
Figure 12 : Structure de base des glycosides de stéviol et formation du rébaudioside A [120]

Tableau 1 : Structure chimique des glycosides [120]

Glycosides	R 1	R 2
Stéviol	H	H
Stéviolbioside	H	β -Glc- β -Glc(2→1)
Stévioside	β -Glc	β -Glc- β -Glc(2→1)
Rébaudioside A	β -Glc	β -Glc- β -Glc(2→1) β -Glc(3→1)
Rébaudioside B	H	β -Glc- β -Glc(2→1) β -Glc(3→1)
Rébaudioside C (Dulcoside B)	β -Glc	β -Glc- α -Rha(2→1) β -Glc(3→1)
Rébaudioside D	β -Glc- β -Glc(2→1)	β -Glc- β -Glc(2→1) β -Glc(3→1)
Rébaudioside E	β -Glc- β -Glc(2→1)	β -Glc- β -Glc(2→1)
Rébaudioside F	β -Glc	β -Glc- β -Xyl(2→1) β -Glc(3→1)
Dulcoside A	β -Glc	β -Glc- α -Rha(2→1)

C. Biosynthèse

Les glycosides de stéviol sont synthétisés à partir d'acide mévalonique lors du métabolisme secondaire de *Stevia rebaudiana*. Ces glycosides appartiennent aux terpénoïdes et leur synthèse commence dans les chloroplastes. Comme nous l'avons déjà évoqué, la première partie de cette synthèse est commune à celle de l'acide gibbéréllique puis après formation de l'acide ent-kaurénoïque, les voies se séparent. Pour les glycosides vient alors la seconde étape qui consiste à former le stéviol, qui sera ensuite glycosylé dans le cytosol. Cette glycosylation est la dernière étape qui permet d'obtenir les glycosides eux-mêmes. Les glycosides ainsi formés se retrouvent concentrés dans la vacuole de la cellule, ce qui explique que les feuilles soient aussi riches en édulcorants (figure 13) [11] [14] [28].



Légende :
 G-3-P = glyceraldéhyde-3-phosphate
 GGDP = géranylgeranyl diphosphate

Figure 13 : Localisation des étapes de la biosynthèse dans la plante [67]

On sait aujourd'hui, grâce à l'étude du Dr Brandle (chef de site pour l'Agriculture et Agroalimentaire Canada (AAC) qui travaille sur la recherche agricole) et son équipe sur les gènes impliqués dans la synthèse des diterpènes, que la voie du méthylérythritol-4-phosphate (MEP) permet la synthèse du squelette ent-kaurène. C'est donc cette voie qui entraîne la formation des précurseurs du stéviol, et qui correspond à l'une des étapes de la synthèse des gibbérellines.

Les intermédiaires de synthèse sont détaillés sur la figure 14 (page 49). La première étape correspond à la synthèse de l'acide ent-kaurénoïque (ou ent-kaurenate). Cette synthèse emprunte la voie du MEP qui est un enchaînement de réactions à l'intérieur des chloroplastes. Il commence avec le pyruvate (**1**) et le G3P (glycéraldéhyde-3-phosphate) (**2**) qui subissent l'action de la DXS (1-déoxyxylulose-5-phosphate synthase) et deviennent du 1-déoxyxylulose-5-phosphate (DXP) (**3**). Sur le composé formé vient s'ajouter l'action de la DXP réductoisomérase (DXR), ce qui permet l'obtention du MEP (2-C-méthyl-D-érythritol-4-phosphate) (**4**).

Après avoir obtenu le MEP, 5 étapes sont encore nécessaires pour arriver à former l'IPP (isopentényldiphosphate) (**10**). Ces 5 étapes sont catalysées par 5 enzymes qui agissent dans cet ordre précis :

- CMS (4-diphosphocytidyl-2-C-méthyl-D-érythritol synthase)
- CMK (4-diphosphocytidyl-2-C-méthyl-D-érythritol kinase)
- MCS (4-diphosphocytidyl-2-C-méthyl-D-érythritol 2,4 cyclodiphosphate synthase)
- HDS (1-hydroxy-2-(E)-butenyl-4-diphosphate synthase)
- HDR (1-hydroxy-2-(E)-butenyl-4-diphosphate reductase).

Ceci termine la voie du MEP [14].

Les étapes suivantes se déroulent toujours dans les chloroplastes. Afin d'obtenir le géranylgeranyldiphosphate (GGDP) (**11**), il y a catalyse de l'IPP et du diméthylallyldiphosphate (**9** et **10**) par la prényltransférase GGDP synthase (GGDPS) [14] [52].

Ensuite s'effectuent deux cyclisations, la première qui permet de cycliser le GGDP en ent-copalyldiphosphate (**12**) par action de la CDPS (copalyldiphosphate synthase) et la seconde permet d'obtenir l'ent-kaurène (**13**) par action de la kaurène synthase (KS) [14].

La suite de la synthèse se déroule dans le réticulum endoplasmique où l'ent-kaurène est oxydé en C₁₉ par une enzyme du type cytochrome P450. Cette enzyme est la kaurène oxydase (KO) et elle permet d'obtenir l'acide ent-kaurénoïque (**14**) [35]. S'ensuit une hydroxylation de cet acide au niveau du C₁₃, ce qui permet la formation de la molécule de stéviol (**15**). L'enzyme qui catalyse l'hydroxylation est la KAH (acide ent-kaurénoïque-13-hydroxylase) [11].

Commence alors la synthèse des glycosides de stéviol. Le stéviol possède deux groupements hydroxyles qui peuvent être glycosylés. Ces deux groupements se trouvent sur les carbones 13 et 19 [67] [72]. Ces glycosylations vont s'effectuer grâce à des enzymes solubles du cytosol, les glycosyltransférases. Leur action consiste à fixer des chaînes latérales contenant une ou plusieurs unités de glucose et / ou de rhamnose. Néanmoins, ces enzymes seraient dépendantes de la présence d'UDP-glucose (Uridine Di-Phosphate-glucose).

Les UDP-glycosyltransférases (UGTs) permettent le transfert d'un résidu de sucre à partir d'un donneur activé vers une molécule qui l'accepte. Dans ce cas, le donneur est l'UDP-glucose et le receveur est le stéviol [37]. Plusieurs UGTs ont été testées par Richman (appartenant également à l'AAC) et son équipe, pour définir lesquelles peuvent avoir une action dans la formation des glycosides de stéviol [67]. Sur les 12 enzymes testées, seules 3 ont révélé des capacités à former des glycosides : UGT85C2, UGT74G1 et UGT76G1.

La première glycosylation est obtenue sur l'hydroxyle en position 13 et dépend d'UGT85C2. Elle transforme le stéviol en stéviolmonoside (**16**).

La transformation du stéviolmonoside en stéviolbioside (**17**) est catalysée par une UGT qui n'a pas encore pu être identifiée, ou qui pourrait être l'UGT74G1 [67].

Ensuite l'UGT74G1 va catalyser la réaction qui transforme le stéviolbioside en stévioside (**18**) en agissant sur le groupement carboxyle en position 19. Le stévioside est pris en charge par l'UGT76G1 pour produire le rébaudioside B. Ce dernier subit à son tour l'action de l'UGT74G1, ce qui le convertit en rébaudioside A (**19**).

Le rébaudioside A est le produit final de la synthèse des glycosides de stéviol. En conclusion de cette synthèse, dans le cytosol on obtient deux glycosides majoritaires qui sont le stévioside et le rébaudioside A. Les autres glycosides identifiés dans le tableau 1 présenté page 32 sont produits par l'ajout d'autres sucres tels que le xylulose et le rhamnose [13] [79].

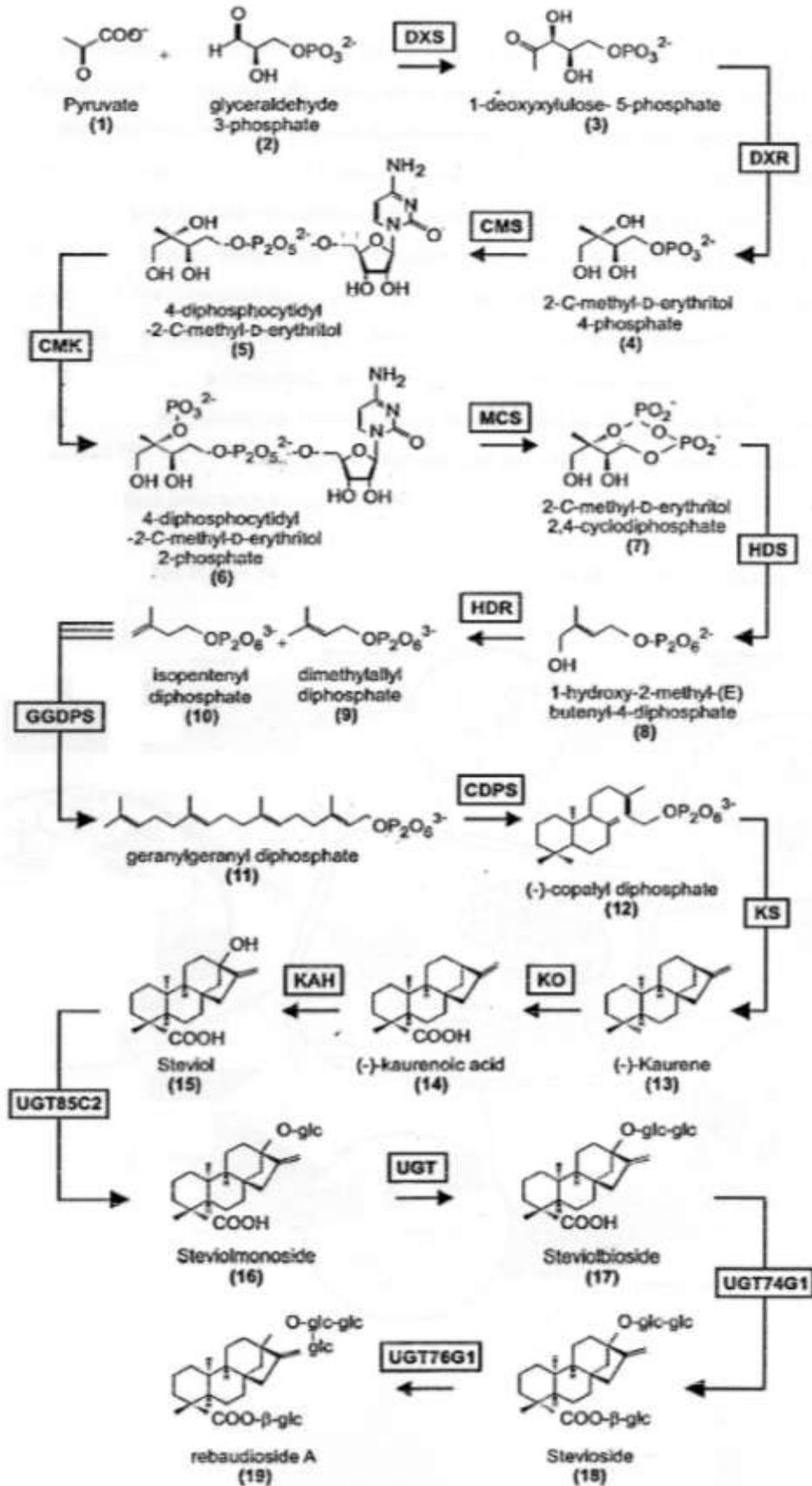


Figure 14 : Synthèse chimique des glycosides [14]

Les glycosides de stéviol ainsi formés vont migrer et s'accumuler dans les vacuoles des cellules. Cette migration est possible car les glycosides sont des molécules hydrophiles [72]. C'est grâce aux glycosylations que le stéviol qui est une molécule hydrophobe devient hydrophile.

Le processus de transport des glycosides dans la vacuole reste encore non élucidé (figure 13 page 46). Néanmoins, Brandle et Telmer ont trouvé des gènes codant pour plusieurs transporteurs cellulaires dans les feuilles de la plante [67]. Les transporteurs pouvant intervenir seraient MFS (Major Facilitator Superfamily) qui utilise un gradient de proton, MATE (Multigrug and Toxic Compound extrusion) qui utilise un gradient d'ion (type Na^+) ou de proton, et enfin ABC (ATP Binding Cassette) qui se sert de l'énergie produite par l'hydrolyse de l'ATP (Adénosine Tri-Phosphate) [45] [60] [67].

Nous venons de décrire la synthèse et le transport des glycosides à l'intérieur des feuilles de Stévia. Que deviennent ces glycosides dans l'organisme après ingestion orale de feuilles, de poudre ou d'extraits de Stévia ?

Dans un premier temps, nous parlerons de leur absorption et de leur métabolisme intestinal, puis de la métabolisation des molécules absorbées au niveau hépatique.

D. Métabolisme

Absorption intestinale

D'anciennes études sur des rats ont montré que les glycosides de stéviol, après ingestion orale, ne subissaient que peu, voire pas du tout, d'absorption au niveau intestinal. Cependant, ils étaient transformés en leur résidu aglycone, c'est-à-dire en stéviol.

En 2003, le professeur Geuns et son équipe étudient le transport intestinal de stéviol ($30 \mu\text{mol/L}$ – 1 mmol/L), de stévioloside (1 mmol/L) et de rébaudioside A (1 mmol/L) [29]. Jan M.C. Geuns est professeur de physiologie végétale et dirige le Laboratoire de Biologie Fonctionnelle de l'Université de Louvain en Belgique. Il manifeste un grand intérêt pour la biochimie des produits naturels et depuis 1993, ses recherches portent spécifiquement sur la biosynthèse des édulcorants de *Stevia rebaudiana* Bertoni. Il est également l'un des co-fondateurs de l'Association européenne de Stévia (EUSTAS).

Ce transport est étudié sur des couches unicellulaires des cellules Caco-2. Les cellules Caco-2 sont une lignée cellulaire humaine d'origine intestinale. Elles sont cultivées en monocouche, les Caco-2 se différencient pour former un épithélium mimant la barrière intestinale. Les cellules expriment alors les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles de l'épithélium intestinal (microvillosités, jonctions serrées, enzymes spécifiques...).

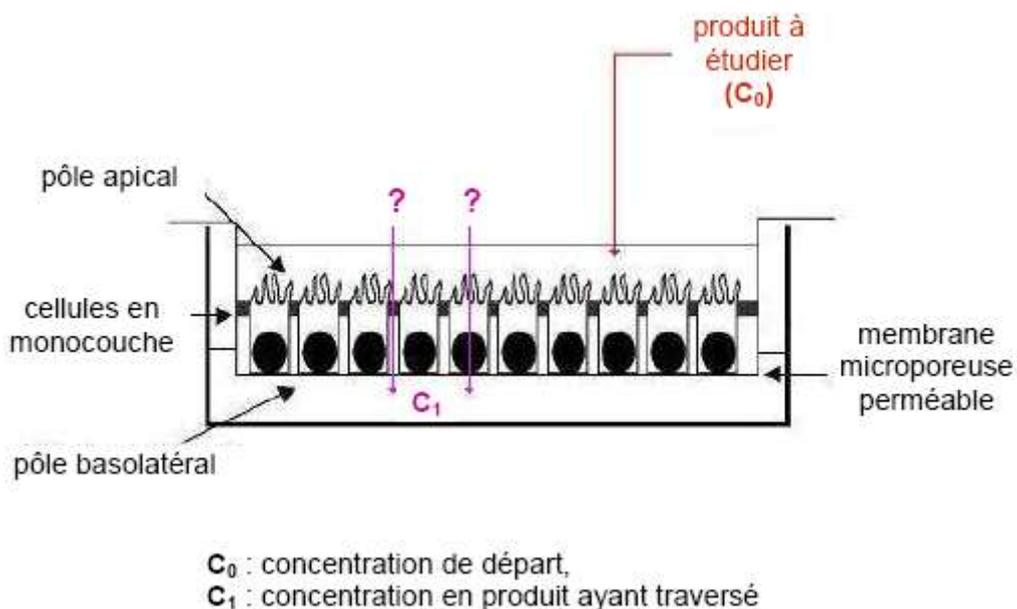


Figure 15 : Monocouche de cellules Caco-2 [100]

Le stéviol présente un coefficient de perméabilité apparent (Papp), correspondant à un transport d'absorption ($44,5 \times 10^{-6}$ cm / s), supérieur à celui du transport d'excrétion ($7,93 \times 10^{-6}$ cm / s) à la concentration de 100 μ mol / L. Ce coefficient permet de classer les molécules selon les niveaux d'absorption attendus *in vivo* (faible, moyen, fort). Il est important pour illustrer la capacité d'une molécule à traverser la membrane cellulaire (étude du transport entre le pôle apical et le pôle basal de la cellule). Le transport du stévioside et du rébaudioside A (coefficient de perméabilité de $0,16 \times 10^{-6}$ cm / s et $0,11 \times 10^{-6}$ cm / s respectivement) s'avère être très lent alors que celui du stéviol semble s'effectuer de manière plus efficace [29].

Cette même année, Koyama étudie le transport intestinal d'un mélange d'extrait de Stévia et de stéviol. Ce transport est analysé sur des parois gastro-intestinales retournées de rats mâles Sprague-Dawley. La composition de l'extrait de Stévia était de 28,8 % de rébaudioside A, 25,2 % de rébaudioside C, 17 % de stévioside et 10,2 % de dulcoside A. L'extrait de Stévia (0,5 mg / mL) et le stéviol (0,1 mg / mL) étaient incubés pendant 30 minutes avec le sac gastro-intestinal [48].

Le stéviol est transporté à la fois par le duodénum – jéjunum et par l'iléum, représentant respectivement 76 et 95 % du contrôle acide salicylique, alors que les glycosides sont très peu absorbés, 93 % restant dans le liquide. L'acide salicylique sert ici de contrôle permettant de vérifier la bonne absorption des glycosides par l'intestin, et l'intégrité des parois gastro-intestinales utilisées pour l'expérience [48].

Le même type d'expérience a été réalisé *in vivo* sur ces mêmes rats mâles. L'extrait de Stévia a été administré à la dose de 125 mg / kg de poids corporel. Une heure après l'administration, aucune trace de stéviol n'est détectée dans le plasma. Des concentrations croissantes de stéviol commencent à apparaître entre 2 et 8 heures après l'ingestion. La concentration maximale de stéviol atteinte est de 5 μ g / mL. Alors que lorsque l'on administre directement le stéviol (45 mg / kg de poids corporel), le pic de concentration de 18,31 μ g / mL est atteint après 15 minutes [48].

En 2004, Wang reproduit cette expérience, toujours chez les rats mâles Sprague-Dawley. Il leur administre, par voie orale, une dose de 500 mg / kg de poids corporel de stévioside pur à 95 %. Ceci provoque l'apparition de faibles doses de stéviol dans le plasma pendant les huit premières heures, suivie d'une augmentation rapide de cette concentration qui est de 1 μ g / mL après 24 heures [88].

Métabolisme intestinal

Gardana et son équipe réalisent une étude sur 6 hommes et 5 femmes qui sont sains. Les suspensions de bactéries fécales de ces volontaires sont mises en incubation avec 40 mg de stéviol pur à 85 % et 40 mg de rébaudioside A pur à 90 %. L'incubation se déroule en conditions anaérobies pendant 72 heures.

Le stéviol et le rébaudioside A sont complètement transformés en stéviol à 10 et 24 heures respectivement.

Dans les cultures (coliformes, bifidobactéries, entérocoques et bactéroïdes) seuls les bactéroïdes sont capables d'hydrolyser ces composés. Dans un premier temps, stéviol et rébaudioside A sont transformés en stéviolbioside, sachant que la transformation est plus lente pour le rébaudioside A. Dans un second temps, le stéviolbioside est rapidement métabolisé en stéviol qui reste inchangé pendant les 72 heures d'incubation [26].

D'autres expérimentations sont réalisées avec des suspensions de bactéries fécales humaines sur des extraits de Stévia contenant stéviol, rébaudioside A, rébaudioside C, dulcoside A, mais également des dérivés α -glycosylés (extraits de Stévia modifiés enzymatiquement).

Après 2 heures d'incubation en conditions anaérobies, on observe une dégradation rapide des glycosides et de leurs dérivés α -glycosylés. Le stéviol est obtenu suite à cette dégradation comme dans l'expérience précédente. Le stéviol ne subit aucune dégradation même après 24 heures d'incubation supplémentaires [47].

De ces études, les chercheurs ont conclu que le stéviol est le seul produit final de la dégradation des glycosides de stéviol et de leurs dérivés α -glycosylés par la microflore intestinale humaine.

On s'aperçoit, grâce aux études menées par ces chercheurs que les glycosides de stéviol ne sont pas absorbés au niveau intestinal et qu'ils y sont transformés en stéviol.

Métabolisme hépatique

Des préparations de microsomes (vésicules provenant de la fragmentation du réticulum endoplasmique) de foie de rat et de foie humain ont permis d'étudier le métabolisme du stéviol. Ces préparations sont constituées d'une fraction intracellulaire du tissu obtenue par centrifugation d'un homogénat de foie. Cette fraction contient toutes les enzymes du métabolisme.

La formation de métabolites consomme du nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate réduit (NADPH), indiquant un métabolisme dépendant du cytochrome P450. Il s'agit d'une famille d'enzymes dont la principale fonction est de catalyser l'oxydation d'un grand nombre de composés organiques. Leurs substrats peuvent être des métabolites intermédiaires, des médicaments, des drogues ou des composés chimiques provenant de l'environnement.

Chez l'homme et chez le rat, les analyses montrent la présence de deux métabolites di-hydroxylés et de quatre métabolites mono-hydroxylés, ce qui permet d'en déduire que les profils métaboliques chez ces deux espèces sont assez similaires [48]. En effet, il a été démontré l'existence d'un cycle entéro-hépatique chez l'homme et le rat. Chez l'homme, le stéviol se convertit en glucuronide de stéviol dans le foie alors que chez le rat ce métabolite reste faible par rapport au stéviol [69]. Le stéviol semble être le métabolite principal apparaissant dans la circulation sanguine. C'est pourquoi, en cas d'apparition d'un effet secondaire, ce dernier pourrait être lié à la teneur en stéviol.

Un autre métabolisme a été étudié chez des volontaires humains en Belgique et en Italie, celui du stéviolside. En Italie, neuf hommes de 25 à 50 ans ont reçu une gélule de 375 mg de stéviolside après un jeûne d'une nuit. De faibles concentrations de stéviolside ont été détectées dans le sang de 7 des sujets avec un maximum de 0,1 µg / mL, visible entre 60 et 180 minutes après l'ingestion. Le glucuronide de stéviol y a été détecté chez 5 sujets, mais aucune trace de stéviol. Néanmoins, le glucuronide de stéviol était présent dans l'urine de tous les hommes. De faibles concentrations de stéviolside ont été retrouvées dans l'urine de 2 sujets. Seul le stéviol était détecté dans les selles.

En Belgique, cinq hommes et cinq femmes volontaires, ayant entre 22 et 26 ans ont reçu neuf doses de stéviolside (250 mg), à huit heures d'intervalle, pendant trois jours successifs. Dans le plasma sanguin, on ne retrouve ni stéviol ni stéviolside mais le glucuronide de stéviol est détecté à des concentrations de 0,7 à 21,3 µg / mL.

Dans les urines, après 24 heures, seul le glucuronide de stéviol est retrouvé, aucune trace de stéviol ou de stéviolside.

Tous les stéviolsides ayant atteint l'intestin se trouvent dégradés en stéviol qui est le seul métabolite présent dans les selles [30].

Les différences entre ces deux études sont attribuées à des différences entre les doses administrées et la sensibilité des méthodes d'analyse du stéviolside. On note tout de même des similitudes telles que la présence de stéviol dans les selles et celle de glucuronide de stéviol dans les urines.

En 2008, Wheeler et son équipe ont mené une étude en double aveugle sur 8 hommes sains. Chacun a reçu une dose orale unique de stévioloside à hauteur de 4,2 mg / kg de poids corporel (PC) ou de rébaudioside A (5 mg / kg PC). Les résultats obtenus montrent un pic plasmatique dont la concentration en stéviol atteint 121 ng / mL seulement 6 heures après l'administration de la dose [90]. Dans les urines, on retrouve le stéviol sous forme libre en très faible quantité (0,04 % de la dose) et le glucuronide de stéviol pour 62 % de la dose.

Ces trois études montrent que les glycosides n'étant pas ou très peu absorbés par l'intestin, sont retrouvés dans la circulation sanguine sous forme de stéviol ou de glucuronide de stéviol. Il semble que le métabolisme du stéviol subisse des réactions de phase I (métabolisation du stéviol par le cytochrome P450) et des réactions de phase II (les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués). Ces réactions métaboliques s'avèrent être les mêmes pour le rébaudioside A : métabolisme, élimination et métabolites similaires. Le JECFA autorise l'extrapolation des résultats toxicologiques obtenus sur le rébaudioside A et le stévioloside aux autres glycosides en ce qui concerne leur sécurité [110]. Voyons quels sont les potentiels effets toxicologiques attribués aux glycosides de stéviol.

E. Données toxicologiques

Premières études et données épidémiologiques

Les premiers chercheurs ont mené plusieurs études expérimentales afin de démontrer l'innocuité des glycosides de la Stévia. Les études effectuées par Rebaudi (1900) et Kobert (1915), puis par Pomaret et Lavieille (1931) ont classé le stévioloside comme édulcorant naturel acceptable et sans danger pour la consommation humaine.

Stevia rebaudiana et notamment le stévioloside sont couramment utilisés au Brésil, en Chine et en Corée du Sud. La Stévia et les extraits standardisés en stévioloside sont utilisés au Japon depuis une quarantaine d'années, c'est pourquoi les Japonais estiment en avoir démontré l'innocuité [32]. La question de la sécurité du stévioloside a été reprise en 1970 lorsque l'industrie alimentaire japonaise a commencé la production à grande échelle du stévioloside et des extraits de Stévia, et la vente à la population japonaise. Par conséquent, bon nombre de recherches ont été effectuées dans ce pays sur l'innocuité de ce produit depuis 1970.

En outre, il n'existe aucun rapport qui prouve que, même sur de longues périodes, par exemple au Paraguay depuis plus de 500 ans, au Japon depuis plus de 40 ans, en Corée du Sud depuis plus de 26 ans, au Brésil depuis 23 ans, en Chine depuis 22 ans, aux USA depuis 1995, il y ait des conséquences néfastes pour la santé.

En Europe plusieurs tonnes de feuilles de *Stevia rebaudiana* ont été importées et consommées depuis 1986. Malgré cela, les extraits de Stévia ont été considérés comme nouvel aliment (Novel Food) de 1997 à leur interdiction en 2001 à cause d'un manque de données scientifiques suffisantes sur les questions de sécurité. L'Europe, le Canada et d'autres pays refusent alors d'autoriser l'usage de la Stévia comme édulcorant en évoquant la raison suivante : le stévioloside pourrait avoir un impact négatif sur la reproduction humaine.

Toxicités aiguë et chronique

Les autorités sanitaires devant démontrer l'innocuité de ces substances doivent effectuer des analyses de toxicité aiguë, chronique, de génotoxicité, de cancérogenèse et de reprotoxicité. Ces autorités doivent également fixer une dose maximale d'utilisation quotidienne.

Dans un premier temps, la dose létale DL_{50} (concernant 50 % des animaux) ainsi que la dose maximale ont été cherchées. La dose maximale est celle pour laquelle il n'y a aucun effet secondaire : NOEL (No Observed Adverse Effect Lethal). La toxicité aiguë correspond à la toxicité causant la mort ou des désordres physiologiques importants immédiatement ou peu de temps après l'exposition. Dans les études de toxicité aiguë réalisées sur des rats, des souris et des hamsters une DL_{50} de 8 à 15 g / kg PC a été déterminée. En 1975, Akashi et Yokoyama se sont concentrés sur la toxicité aiguë de la Stévia par voie orale. Ils ont trouvé une DL_{50} de 17 g / kg PC pour l'extrait de Stévia (contenant 20 % de stévioloside) et 15 g / kg PC pour le stévioloside pur à 93,5 % [2]. En 1976, Mitsuhashi et son équipe ont trouvé une DL_{50} de 8,2 g / kg PC pour l'ingestion orale par des rats et des souris de stévioloside purifié [56].

La toxicité subaiguë correspond aux effets dus à des doses plus faibles, se produisant à court terme, sur des organes cibles, effets parfois réversibles. Akashi et Yokoyama ont étudié cette toxicité en 1975. Ils ont ajouté 7 % de stévioloside purifié à la ration alimentaire donnée aux rats tous les jours pendant 3 mois. De son côté, Mitsuhashi a réalisé la même expérience mais avec 2,5 g / kg PC de stévioloside purifié par jour, également en l'ajoutant à la ration quotidienne des rats pendant 3 mois. Les deux études n'ont pas démontré d'effet lié aux doses de stévioloside ingérées par ces animaux.

La toxicité chronique est celle qui cause des effets irréversibles à long terme par une absorption continue de petites doses de substances, ou des effets cumulatifs. Des études approfondies sur la toxicité chronique de stéviolside et autres produits de Stévia ont été effectuées en 1985 par Yamada et son équipe. Des rats, mâles et femelles, ont été nourris quotidiennement avec une ration contenant 0,3 à 1 % de stéviolside et de rébaudioside A sur une durée de 24 mois. Des tests biochimiques et anatomo-pathologiques ont été réalisés sur 41 organes, ainsi que des tests hématologiques et urinaires.

Aucun symptôme ni changement n'a été observé dans le groupe d'animaux testés par rapport au groupe de contrôle. Même pour des fortes doses (1 %) aucune relation dose / effet n'a été constatée [94].

En 1992 Xili et son équipe ont réalisé des études sur la toxicité chronique de la Stévia et ont suggéré une DJA de 7,9 mg de stéviolside / kg PC [92]. A l'échelle humaine 7,9 mg de stéviolside par kilo de poids corporel représente 513 mg pour un individu de 65 kg. Selon le professeur Geuns, pour substituer la totalité du sucre ajouté dans l'alimentation en Belgique, il faudrait 450 mg de stéviolside. On remarque que cette valeur reste bien en dessous de la DJA fixée. En France la consommation journalière de sucre est d'environ 90 grammes [104]. Sachant qu'1 gramme de Stévia correspond à 300 grammes de sucre, la consommation quotidienne d'un français serait de 300 mg si tout le sucre alimentaire était remplacé. Selon la littérature, on pourrait envisager de consommer de la Stévia avec une DJA supérieure à 20 mg / kg PC [27], ce qui ferait plus de 1300 mg pour un individu de 65 kg. Cependant, dans le cas de la Stévia, on ne craint pas la surutilisation du produit car la nourriture perd son côté agréable lorsqu'elle est trop sucrée.

Le stéviolside additionné à la nourriture animale n'influence pas la courbe de croissance, prouvant que le stéviolside n'interfère pas avec l'incorporation des éléments essentiels [29]. Dans des études chroniques, le stéviolside n'augmente pas la formation de tumeurs. Au contraire, l'utilisation de stéviolside réduit de manière significative l'incidence des adénomes de la glande mammaire chez les femelles de rats F344 [83].

Certains effets, concernant le stéviolside et ses dérivés (stéviol, isostéviol et stéviolbioside), ayant été observés dans des cellules isolées, des organites ou des organes intacts, sont en grande partie réversibles. L'effet exprimé serait plus pharmacologique que toxicologique [87] [38].

Reproduction

En ce qui concerne l'impact de la Stévia sur la procréation, les études de Planas et Kuc de 1968, laissaient planer des doutes quant à la baisse de la natalité chez les rats. Or en 1996, ces doutes ont été abandonnés suite aux études de Shiotsu qui intégraient beaucoup plus d'animaux. Aucun effet n'a été remarqué sur ces rats. Leur poids, leur taux de naissance et la grosseur de leur progéniture n'ont pas montré de changement suite à la prise de Stévia. De plus, aucun effet secondaire n'a été mis en évidence sur la procréation des rats, ni sur celle des souris et des hamsters.

En 1999, un chercheur nommé Melis avait supposé que les rats mâles souffraient d'une baisse de fécondité suite à l'administration de forte dose de Stévia.

Oliveira-Filho, un autre chercheur ayant effectué la même expérience en 1989, avait conclu que la quantité de Stévia utilisée (la même que Melis) n'avait pas d'influence sur la fécondité des rats mâles [53]. Cependant, dans l'étude de Melis, le lien entre les effets observés et la prise de stéviolide n'a pas été prouvé. On suppose que les produits utilisés n'étaient pas exempts de tous contaminants. De plus, l'extrait utilisé était concentré à 5,34 % du poids des animaux soit environ 5,3 g de stéviolide / kg PC. Or pour un individu de 65 kg, la consommation de feuilles séchées de Stévia aurait été de 3,47 kg / jour soit 34,7 kg de feuilles fraîches. On s'interroge alors sur la validation et la signification de telles études. Les résultats obtenus par Melis sont en contradiction avec ceux d'autres chercheurs, dont Oliveira-Filho, qui n'ont trouvé aucun effet négatif que ce soit sur des rats mâles ou des rats femelles.

Planas et Kuc, qui avaient émis des doutes sur le taux de natalité chez les rats suite à la prise de Stévia, ont observé une diminution de 50 à 57 % de la fertilité des rats femelles nourries avec de l'extrait liquide de Stévia à une dose de 10 mL / kg PC / jour [62]. En effet, on prête à l'extrait aqueux de Stévia des effets contraceptifs et abortifs, mais ces données ont été réfutées par plusieurs autres études. De plus, la dose utilisée par les Indiens Guarani pour obtenir l'effet contraceptif était 8 fois inférieure à celle de l'étude de Planas et Kuc.

Akashi et Yokoyama en 1975, ainsi que Mori en 1981 ont administré de fortes doses d'extraits aqueux de Stévia à des souris mâles et femelles pendant les périodes d'accouplement et de gestation, soit 525 mg / kg PC / jour. Les deux chercheurs n'ont pas observé de différences dans les moyennes de copulation et de conception, ni aucun changement sur les fœtus par rapport au groupe témoin [2] [58].

En 1986, Silva et son équipe ont obtenu les mêmes résultats en administrant des doses d'extraits de Stévia à teneurs comprises entre 4 et 10 % et 0,04 % de stéviol pur à des rats femelles en périodes d'accouplement ou de gestation. L'absence d'altération dans la conception et la reproduction des rats ont amené les chercheurs à conclure sur l'inexistence d'un effet contraceptif de *Stevia rebaudiana* [73].

Mutagenicité

Plusieurs autres expériences sur la mutagenicité ont été réalisées *in vivo* avec le rébaudioside A. Le test du micronoyau (fragments de chromosomes ou chromosomes entiers perdus par le noyau cellulaire au cours de la mitose et formant de petites entités bien individualisées dans le cytoplasme des cellules en interphase) a été réalisé sur des souris avec du rébaudioside A (pureté non spécifiée).

Ces souris ont reçu entre 500 et 2000 mg / kg PC de rébaudioside A une fois par jour pendant deux jours. Ce test s'est avéré négatif car il n'a pas révélé la présence de micronoyaux [110].

Une expérience durant 60 jours a été réalisée chez des rats Wistar (albinos, yeux rouges) avec le stéviol. Ces rats ont reçu 7,2 mg / kg PC de stéviol dans l'eau potable et n'ont montré aucune aberration chromosomique [110].

Kerr et son équipe, dans les études sur les effets du stéviol sur le chromosome X de drosophiles, n'ont signalé aucun résultat significatif [41].

En 1999, le JECFA déclare que « le stéviol a une toxicité orale très faible ». Pendant deux ans, des rats ont reçu, par voie orale, une dose quotidienne de stéviol comprise entre 970 et 1100 mg / kg. Cette expérience n'a eu aucune conséquence sur leur santé. De plus lors d'une étude de longue durée de l'OMS, aucun signe de cancer n'a été constaté.

La NOEL a pu être déterminée grâce à plusieurs études. Elle est de 4000 mg / kg / jour pour le rébaudioside A et est comprise entre 794 et 970 mg / kg / jour pour le stéviol (selon l'étude de Xili et al).

En 2006, disposant d'études déjà relativement anciennes et donc d'un certain recul, le JECFA fixe une DJA temporaire pour le stéviol à 2 mg / kg / jour équivalente à 5 mg / kg / jour de stéviol pour l'homme.

En 2008, le JECFA fixe la DJA permanente à 4 mg / kg / jour de stéviol [169]. Malgré l'absence de preuve ayant véritablement démontré la toxicité de la Stévia, il est recommandé aux femmes enceintes ou qui allaitent de ne pas consommer de fortes doses de Stévia. En effet, à la vue de ces études, il est difficile de savoir si la Stévia entraîne ou non des effets secondaires toxiques.

Nous savons que la Stévia est une plante édulcorante mais la quantité nécessaire pour obtenir son effet est minime. Cela est dû aux pouvoirs sucrants des glycosides de stéviol. La molécule utilisée dans les produits à base de Stévia est le rébaudioside A. C'est cette molécule qui possède le pouvoir sucrant le plus élevé. Qu'est-ce que le pouvoir sucrant ? Comment est-il calculé ?

F. Pouvoir sucrant

La saveur sucrée des feuilles de Stévia est due à la présence, dans les tissus de la plante, des glycosides de stéviol. Ces composés possèdent en effet un pouvoir sucrant bien supérieur à celui du saccharose (tableau 2 page 62).

Le pouvoir sucrant représente la valeur sucrante (ou édulcorante) d'un composé chimique par rapport à un autre. Il est déterminé, par rapport à une référence, en général une solution de saccharose (sucre de table), dont le pouvoir sucrant est, par définition, égal à 1. Afin d'obtenir les meilleures valeurs possibles, il faut baser les calculs sur une solution dont la concentration en saccharose est de 30 g / L [65].

Le pouvoir sucrant est évalué par des études organoleptiques : un panel de goûteurs teste l'intensité de la saveur sucrée d'un produit par rapport au saccharose. Il est défini lorsque la sensation d'obtenir la même saveur sucrée, c'est-à-dire d'intensité équivalente, est atteinte.

Ainsi, pour une même saveur sucrée, le rapport entre la masse (en gramme) de saccharose et de substance sucrée présente en solution aqueuse, donne un pouvoir sucrant basé sur la masse. De même, le pouvoir sucrant peut être calculé sur le rapport de la concentration molaire C (mol / L) des deux produits, c'est pourquoi il faut bien préciser l'origine de la comparaison, masse ou concentration.

Le pouvoir sucrant se calcule en général à partir de solutions. Les dilutions de ces solutions permettent de comparer le goût sucré des substances testées à celui du saccharose utilisé comme référence. Le nombre trouvé peut se noter sans unité car les deux grandeurs sont exprimées dans la même unité.

Cependant, ce qui permet d'obtenir le véritable pouvoir sucrant est le degré de glycosylation, le nombre et le type de résidu (de glucose ou autre) et le nombre de liaisons de la molécule.

Les quatre principaux glycosides de stéviol présents dans les tissus de la plante (en termes de fraction pondérale) sont le stévioside, le rébaudioside A, le rébaudioside C et le dulcoside A.

Tableau 2 : Pouvoir sucrant des glycosides de stéviol [16]

Composé	Pouvoir sucrant
Stévioside	150 - 250
Rébaudioside A	200 - 300
Rébaudioside B	150
Rébaudioside C (Dulcoside B)	30
Rébaudioside D	221
Rébaudioside E	174
Rubusoside	114
Dulcoside A	30
Stéviolbioside	90
Rébaudioside F	200

Les édulcorants dont le pouvoir sucrant se situe autour de 1 sont appelés édulcorants de masse ou de charge. Lorsque le pouvoir sucrant d'un ingrédient est bien supérieur à celui du sucre, on parle d'édulcorants intenses.

Nous venons de voir quelles sont les différentes caractéristiques de la Stévia, (métabolisme, synthèse, pouvoir sucrant, toxicologie), nous pouvons à présent retracer l'histoire de son autorisation et de sa réglementation en Europe, notamment en France et dans le monde.

2. Règlementations française, européenne et mondiale de la Stévia

A. Règlementation française

Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF), lors de sa séance du 5 mai 1998, émet un avis défavorable à l'emploi de *Stevia rebaudiana* sous forme de plantes et de feuilles séchées comme nouvel additif alimentaire [137].

Huit ans plus tard, en 2006, la société française Stevia Natura (d'abord nommée Greensweet) est fondée. Son but est de produire et commercialiser les glycosides de stéviol. Les produits de cette société sont destinés au marché de l'agroalimentaire comme compléments alimentaires, compléments diététiques ou édulcorants naturels. C'est pourquoi, en juin 2006, Stevia Natura présente une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des glycosides de stéviol en qualité d'additif alimentaire (édulcorant) à la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) pour une période de deux ans [161].

La DGCCRF attend l'avis de l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) pour donner cette autorisation. Le 12 octobre 2007, l'AFSSA donne sa réponse et considère que le risque sanitaire lié à l'utilisation des glycosides de stéviol ne peut pas être estimé avec précision. En raison d'effets pharmacologiques obtenus lors d'études humaines et animales, l'innocuité de Stévia n'est pas prouvée aux yeux de l'AFSSA [98].

En avril et mai 2008, l'AFSSA reçoit de nouvelles informations d'articles en cours de publication de la part de Stevia Natura. Ces nouvelles données concernent un des glycosides de *Stevia rebaudiana*, le rébaudioside A. Le Comité d'experts spécialisé « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » s'est réuni les 12 juin et 10 juillet 2008. Après consultation de ce comité, l'AFSSA peut rendre son avis sur l'utilisation du rébaudioside A. Le 11 septembre 2008, l'AFSSA estime que l'emploi de rébaudioside A extrait de *Stevia rebaudiana*, de pureté supérieure à 97 %, ne présente pas de risque pour le consommateur. Cependant, la dose journalière acceptable (DJA) n'est pas encore fixée car quelques conditions d'utilisation doivent être améliorées [98].

Le 14 octobre 2008, la DGCCRF sollicite à nouveau l'AFSSA pour recevoir un avis sur l'utilisation du stéviol en alimentation humaine. Cependant cette nouvelle demande reçoit un avis défavorable le 16 décembre 2008. En effet, l'AFSSA avait déjà émis quelques réserves concernant la stabilité chimique du rébaudioside A, ses utilisations et les doses d'emploi. L'AFSSA trouve que ce nouveau projet s'écarte du contexte de son avis de septembre 2008 [99].

Le 19 juin 2009, l'AFSSA rend un avis positif sur l'emploi du rébaudioside A comme additif alimentaire. Le projet présenté contient des informations sur les doses maximales de rébaudioside A utilisées. Ces décisions sont officialisées dans un arrêté ministériel du 26 août 2009. En effet, cet arrêté légalise l'emploi du rébaudioside A de pureté supérieure à 97 % comme additif alimentaire dans les denrées et les boissons (édulcorant) pour une durée de deux ans. Cet arrêté contient deux annexes, la première fixe les critères de pureté et les spécifications du rébaudioside A, la seconde fixe les quantités maximales utilisables dans chaque denrée [132].

Quelques modifications sont apportées à l'arrêté du 26 août 2009, notamment des changements de doses maximales dans certaines denrées ou encore l'ajout de la catégorie « édulcorants de table ». Un nouvel arrêté est publié le 8 janvier 2010 et se retrouve officialisé au Journal Officiel du 15 janvier 2010 [133].

La dernière version officielle est l'arrêté du 6 septembre 2011 sur l'emploi des glycosides de stéviol comme additif alimentaire, qui prolonge l'autorisation du 26 août 2009, laquelle n'était valable que deux ans, jusqu'à l'entrée en vigueur de l'autorisation des glycosides (annexe 1).

B. Règlementation européenne

Au niveau européen, l'étude des glycosides de stéviol extraits de *Stevia rebaudiana* commence dès 1985 et montre que le stéviol, la partie aglycone des glycosides, est mutagène [61]. En 1985, le Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine (CSAH ou SCF (Scientific Committee on Food)), a fait un examen complet du stéviol. En 1989, ce même comité réévalue la sécurité du stéviol. A chaque fois, la question revient sur la pureté des extraits, ce qui pousse le comité à refuser l'autorisation de stéviol.

En novembre 1997, le professeur Geuns de l'université de Louvain en Belgique sera le premier à effectuer une demande d'AMM pour les plantes et feuilles séchées de *Stevia rebaudiana* (bien avant la société française Stevia Natura en 2006). La demande est envoyée à la Commission européenne qui gère la législation des nouveaux aliments ou ingrédients alimentaires.

Sa demande fut rejetée pour défaut de preuve concernant l'innocuité de la plante. En effet, la Stevia étant considérée comme un nouvel aliment, les autorisations sont données suivant la logique de la preuve négative. Cela signifie que l'innocuité d'un produit doit être démontrée pour pouvoir obtenir une autorisation.

Le règlement CE n° 258/97 s'intéresse, entre autres, aux « aliments et ingrédients alimentaires composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci ». Le dossier est étudié car selon ce règlement, une évaluation initiale de la sécurité du consommateur d'un point de vue sanitaire est nécessaire avant l'autorisation de la commercialisation. En 1999, le SCF conclut dans son rapport du 17 juin que les données concernant la sécurité sont insatisfaisantes pour que feuilles et plantes séchées de Stévia puissent avoir le statut de nouvel ingrédient [148].

Le stévioloside, en tant qu'édulcorant, a été évalué par le SCF en 1984, 1989 et 1999. Le SCF a conclu que l'utilisation du stévioloside n'était « pas acceptable sur le plan toxicologique » en raison de l'insuffisance des données scientifiques disponibles pour évaluer sa sécurité [110].

En février 2000, la Commission européenne rend publique, dans le Journal officiel des Communautés européennes, sa décision de ne pas autoriser la mise sur le marché communautaire des plantes et feuilles séchées de *Stevia rebaudiana* [156].

Quelques années plus tard, en 2007, la société japonaise Morita Kagaku Kogyo et l'EUSTAS (European Stevia Association) déposent deux nouvelles demandes. La première demande est similaire à celle du professeur Geuns, c'est-à-dire que la plante et les feuilles séchées de Stévia soient reconnues comme nouvel aliment. La seconde concerne les glycosides de stéviol afin d'obtenir le statut d'édulcorant. C'est l'EFSA (Agence européenne de sécurité des aliments) qui établira son opinion sur la sécurité des glycosides. En avril 2010, le groupe scientifique sur les additifs alimentaires de l'EFSA s'est prêté à l'analyse de la sécurité des glycosides de stéviol et a rendu son évaluation à la Commission européenne. L'EFSA s'est prononcé favorablement pour l'emploi des glycosides comme additifs alimentaires. En effet, les glycosides ont été jugés non cancérigènes, non génotoxiques et non reprotoxiques. L'EFSA a assigné une DJA de 4 mg / kg PC / jour pour les glycosides de stéviol, exprimée en équivalent de stéviol [114].

La Commission européenne demande néanmoins aux industriels fabriquant des produits à base de Stévia de réviser à la baisse leurs niveaux d'utilisation.

En effet, l'EFSA souligne qu'en suivant les doses maximales données par les demandeurs d'autorisations, la DJA pourrait être dépassée [114]. Une nouvelle évaluation est demandée sur les utilisations révisées à l'EFSA. Elle rend son rapport, qui reste favorable, pour une exposition plus faible mais qui peut malgré tout toujours dépasser la DJA en cas de forte consommation. Ce dernier rapport date du 16 janvier 2011 [111].

Le règlement UE n° 1131/2011 de la Commission du 11 novembre 2011 (Journal Officiel de l'Union Européenne du 12 novembre 2011) modifie l'annexe II du règlement CE n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les glycosides de stéviol dont les conditions d'utilisation se trouvent insérées (annexe 2) [158]. Sachant que le règlement est applicable 20 jours après sa parution au JO, c'est depuis le 2 décembre 2011 que les produits à base de Stévia sont disponibles en Europe [145]. Cette nouvelle autorisation va permettre aux industriels d'utiliser tous les glycosides extraits de Stévia (autres que le rébaudioside A) et devrait réduire le coût de fabrication. La conséquence directe serait de pouvoir proposer des extraits de Stévia à un prix inférieur au sucre.

C. Règlementation mondiale

Dans le monde, l'utilisation de la Stévia est variable suivant les pays. Le premier pays ayant autorisé sa consommation est le Japon dans les années 1970. Cependant les Etats-Unis s'y intéressent déjà depuis 1955.

Le JECFA (créé en 1956) a examiné la sécurité des glycosides de stéviol (en 2000, 2005, 2006, 2007 et 2009) et a établi une DJA de stéviol (exprimée en équivalents de stéviol) de 4 mg / kg PC / jour soit 12 mg / kg de PC en rébaudioside A [110].

Aux Etats-Unis

Depuis 1958, la FDA doit donner son autorisation avant toute mise sur le marché d'additif alimentaire. Cette règle s'applique aux produits n'ayant pas obtenu le statut G.R.A.S. (obtenu sur le jugement d'un panel d'experts qui considèrent que ces substances ou extraits ajoutés aux aliments sont sans danger). En 1989, la première demande d'attribution du statut G.R.A.S pour la Stévia est formulée. Elle sera cependant rejetée par la FDA en 1991 qui refuse la Stévia en tant qu'additif alimentaire.

Suite à l'entrée en vigueur de la loi « Dietary Supplement Health and Education Act » en 1994, la FDA autorise la commercialisation de l'extrait de Stévia sous la mention « complément diététique ». En effet, selon cette loi le fabricant de complément alimentaire ou le fabricant d'ingrédient alimentaire est responsable de la sécurité du produit avant sa commercialisation [117]. Il s'agit de vendre des produits naturels sans vertu curative au titre de complément nutritionnel. C'est pourquoi les fabricants et les consommateurs ont fait pression sur la FDA afin que la Stévia soit légalisée.

En 2008, la société Cargill fait une demande d'obtention du statut G.R.A.S pour un extrait purifié de Stévia, le rébaudioside A. La FDA n'émet pas d'objection et lui accorde ce statut sur la base des documents scientifiques concernés fournis par la société et dont les utilisations du rébaudioside A lui semblent sécuritaires [118]. Le rébaudioside A peut désormais être incorporé aux boissons et aux préparations alimentaires.

Au Japon

C'est au Japon que la Stévia a reçu sa première autorisation dans les années 1970, mais elle y est cultivée depuis 1954. En 1971, elle est commercialisée pour la première fois, en tant qu'édulcorant par la société Morita Kagaku Kogyo, notamment dans des préparations d'assaisonnement. En effet, elle s'avère être une bonne alternative aux édulcorants synthétiques interdits en 1969. A partir de 1977, la Stévia est employée dans de nombreuses préparations culinaires (pâtisseries...), dans les boissons gazeuses, les confiseries ou simplement pour sucrer les aliments. Le Japon a fait des émules au sein des pays asiatiques, notamment la Corée qui a autorisé la Stévia en tant que substitut du sucre en 1976 et le stéviolside comme additif alimentaire en 1984 [42].

Suite à sa légalisation, la Stévia a commencé à prendre des parts de marché importantes aux niveaux européen et mondial. En effet, son développement dans de nombreux pays pourrait amener ce produit à prendre la place de l'aspartame sur le marché des édulcorants.

3. Le marché de *Stevia rebaudiana* en Europe et dans le monde

A. Situation en France et en Europe

La France

La France a légalisé la commercialisation de la Stévia (rébaudioside A) avec l'arrêté interministériel du 6 septembre 2009, ce qui en fait le premier pays d'Europe à donner son autorisation. Elle approuve pour une période de 2 ans l'utilisation du rébaudioside A purifié à 97 % dans les aliments et les boissons, avant de rendre définitive cette décision en septembre 2011, ainsi que la légalisation des autres glycosides.

L'annonce de cette AMM de la Stévia sur le marché français est une bonne nouvelle notamment pour les fabricants de boissons. En février 2010, la société Phare Ouest dans la région bretonne a lancé la première bouteille de cola à base de Stévia [96].

D'autre part, la filiale française du grand groupe américain The Coca-Cola Company (en association avec Cargill) teste depuis 2010 sa boisson Fanta still® élaborée à base de Stévia sur le marché français [128]. Cependant, ayant toujours confiance en l'aspartame, la filiale ne compte pas développer de Coca-Cola® à base de Stévia. En effet, l'arrière-goût du rébaudioside A est l'inconvénient majeur de cet édulcorant. Or s'il était utilisé dans des produits tels que le Coca-Cola light®, le goût en serait modifié et risquerait de déplaire aux consommateurs.

Néanmoins, la récente autorisation portant sur les glycosides de stéviol devrait permettre d'« ouvrir la voie à de nouvelles innovations majeures » autorisant la filiale à poursuivre « sa stratégie d'élargissement de l'offre de boissons à teneur réduite en calories » en France. La filiale française du géant d'Atlanta, The Coca-Cola Company, s'apprête à mettre sur le marché de nouvelles recettes de Sprite® et Nestea®, avec 30 % de sucre en moins, en mélangeant Stévia et sucre. Coca-Cola France profite de ses nouvelles recettes pour élargir la distribution de Nestea® dans les grandes surfaces. Jusqu'ici vendue uniquement chez Carrefour, dans les cafés et les distributeurs automatiques, la marque sera bientôt distribuée dans l'ensemble des chaînes d'hyper et de supermarchés [130].

Le groupe Danone commercialise en 2010 un yaourt à base de rébaudioside A (Taillefine®).

Le produit rencontre des difficultés face aux consommateurs à cause de son arrière-goût de réglisse [128].

Cependant, la situation de *Stevia rebaudiana* n'a pas été homogène dans toute l'Europe. Avant d'arriver à la réglementation actuelle, le parcours fut long. On peut se demander pourquoi l'Europe a si longtemps refusé cet édulcorant alors que des grandes nations comme le Japon et les Etats-Unis l'autorisent, et si les puissants lobbys de l'industrie du sucre et des édulcorants de synthèse n'ont pas opposé une certaine résistance à voir un nouveau concurrent légalisé [162].

L'Europe

En 2009, l'Autorité européenne en matière de sécurité alimentaire (EFSA : European Food Safety Authority) entame un examen de sécurité des requêtes en cours pour l'utilisation des glycosides de stéviol dans les aliments et les boissons.

Depuis le 11 Novembre 2011, sous réserve qu'ils remplissent certaines conditions d'utilisation, les glycosides de stéviol sont autorisés en tant qu'additifs en Europe. Ils sont employés dans certaines catégories d'aliments notamment produits laitiers, boissons, édulcorants de table, céréales pour le petit déjeuner, ou encore confiseries [128].

L'Europe ne permet pas non plus l'emploi de Stévia comme denrée alimentaire. Néanmoins, les feuilles de Stévia peuvent malgré tout être employées comme ingrédients dans des tisanes à la dose maximale de 1 à 2 % [142].

En Suisse, les autorisations concernant l'utilisation de la Stévia ou des glycosides de stéviol dans les denrées alimentaires sont différentes. Elle approuve également la commercialisation de boissons contenant du rébaudioside A à haut degré de pureté en 2009.

Mais en ce qui concerne la plante Stévia, devant l'impossibilité d'établir son innocuité totale, les feuilles ne peuvent être utilisées dans les denrées alimentaires ou comme édulcorant.

En ce qui concerne les glycosides de stéviol, ils n'appartiennent pas à la liste des additifs autorisés à l'annexe 1 de l'ordonnance du DFI (Département Fédéral de l'Intérieur) sur les additifs admis dans les denrées alimentaires (RS 817.022.31) en Suisse. Cependant, certains produits contenant des glycosides de stéviol peuvent y être vendus selon la dernière notification du droit européen concernant les additifs. Le marché de la Stévia devrait donc prendre de plus en plus d'ampleur avec la parution de ces directives.

B. Situation aux Etats-Unis et dans le monde

La popularité de la Stévia n'a cessé de croître depuis 4 ans au niveau mondial (figure 16). Le marché a commencé à se développer en 2008 lorsque les glycosides de stéviol ont été considérés comme sûrs et que le rébaudioside A a reçu le statut G.R.A.S aux Etats-Unis, comme nous l'avons vu précédemment.

EVOLUTION DU MARCHÉ MONDIAL DE STEVIA ENTRE 2006 ET 2010

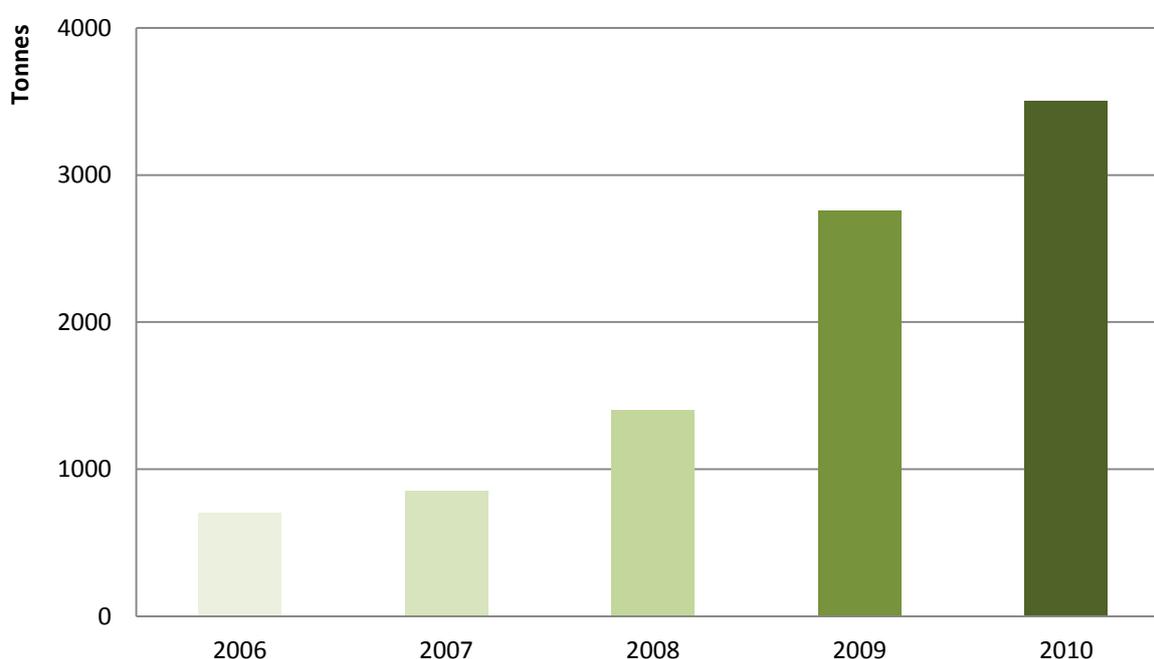


Figure 16 : Graphique montrant l'évolution (en tonnes) du marché de la Stévia (2006-2010) [170]

Suite à l'obtention de cette qualification, les législateurs à travers le monde ont autorisé l'emploi de la Stévia dans de nouvelles formulations ou dans les reformulations d'aliments et de boissons à teneur réduite ou nulle en calories.

Grâce à des firmes comme The Coca-Cola Company ou PepsiCo, qui ont introduit la Stévia dans leurs boissons gazeuses, elle obtient le statut d' « ingrédient mondial ». PepsiCo, qui utilise déjà de l'extrait de Stévia (rébaudioside A) dans certaines boissons aux États-Unis (Tropicana®), travaille sur des projets de lançements similaires en Europe.

D'ailleurs, une étude réalisée par Zenith International estime que les ventes de Stévia (extraits bruts et produits très purs) dans le monde atteignent 3500 tonnes en 2010 (environ 285 000 000\$), soit 27 % de plus qu'en 2009. Zenith International est une société de conseil international qui conseille l'industrie alimentaire et des boissons sur les questions commerciales et techniques allant de la stratégie commerciale internationale à la conception d'usine. Selon les estimations faites par Zenith International, le marché mondial de la Stévia devrait atteindre 11 000 tonnes d'ici 2014, soit environ 825 000 000\$.

En 2009, les ventes de Stévia ayant précédemment rapporté 10 millions de dollars passent à 180 millions de dollars et la progression continue car les marchés européens commencent à s'ouvrir depuis 2010 [106]. Selon les estimations réalisées, le marché de la Stévia pourrait être estimé à 40 milliards de dollars d'ici à 2015.

La Stévia prend une place de plus en plus importante au sein du marché des édulcorants. En 2010, tous les pays ne l'ont pas encore autorisée mais les chiffres montrent qu'elle gagne du terrain sur les autres édulcorants (figure 17).

MARCHE MONDIAL DE STEVIA PAR REGIONS EN 2010

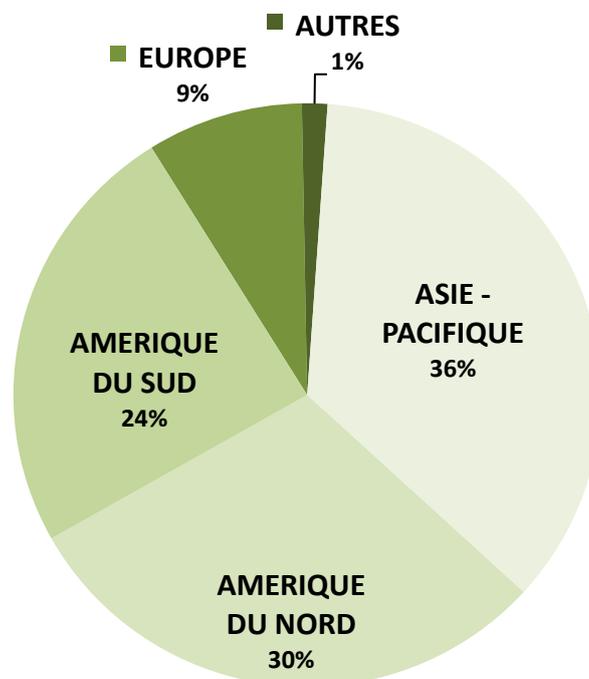


Figure 17 : Pourcentages représentant le marché mondial de Stévia (2010) [170]

C. Le marché de la Stévia et les industriels

Au Japon, la Stévia est vendue et consommée surtout sous forme de poudre blanche depuis plus de 40 ans. Depuis quelques années, elle entre sur le marché mondial du sucre en qualité d'édulcorant 100 % naturel au grand désarroi des fabricants d'édulcorants de synthèse, qui voient en cette petite plante, un véritable concurrent.

Les industries de l'agroalimentaire ont anticipé cette concurrence en verrouillant le marché. En effet, la société américaine Mérisant (producteur des marques Equal®, Canderel®, Pure Via® que l'on retrouve en France) détient à elle seule plus d'un tiers du marché des édulcorants de table. Ce marché est estimé à environ 1,5 milliards de dollars.

Afin d'obtenir le marché français, Mérisant et PepsiCo se sont associés pour produire des sucrettes à base de stévia. Le directeur général européen de Mérisant, Hugues Pitre, annonce : « Nous avons constaté une forte demande des consommateurs pour des produits naturels [...] en même temps il y a un vrai intérêt pour une réduction de la consommation de sucre » [128].

Le groupe Mérisant a développé plusieurs marques à base de Stévia. En deux ans, le groupe revendique avoir obtenu un chiffre d'affaires avoisinant les 16 millions d'euros. En 5 ans, le groupe espère posséder 40 % du marché français des édulcorants [128].

Le Président de The Real Stevia Company, Carl Horn, a déclaré : « Les glycosides de stéviol devraient atteindre les 10 % du marché des sucres et des édulcorants aux Etats-Unis d'ici la fin de l'année 2011, trois ans après avoir obtenu le statut G.R.A.S. Nous sommes persuadés que la situation sera similaire en Europe ». The Real Stevia Company permet aux agriculteurs du Paraguay de convertir une partie de leurs terres en cultures commerciales de Stévia en leur fournissant des semis et une formation. Les avis sont unanimes sur la croissance du marché de la Stévia en Europe et dans le monde [145].

Cependant, sachant qu'au Japon la stévia représente déjà 40 % du marché des édulcorants, certains lobbys de l'aspartame auraient émis des pressions sur la Commission Européenne pour empêcher sa mise sur le marché en vue d'enrayer la concurrence.

De son côté, Philippe Reiser, directeur scientifique du Centre d'Etudes et de Documentation du Sucre (CEDUS), expliquait que les fabricants n'opposaient aucune pression afin de limiter l'autorisation de l'emploi des extraits de Stévia.

Il déclarait en octobre 2009, lors d'une interview pour France Info : « C'est nous donner beaucoup de crédit que de considérer qu'il y a eu une pression efficace qui aurait visé à empêcher l'autorisation d'un nouvel édulcorant. Je pense que c'est un compétiteur sérieux des édulcorants artificiels, de l'aspartame en particulier, mais pas du sucre classique. »

Malgré cela, The Coca-Cola Company et PepsiCo ont déposé un brevet très rapidement sur l'emploi du rébaudioside A en tant qu'édulcorant, celui-ci devant être utilisé dans la fabrication des boissons vendues en France en 2010. The Coca-Cola Company commercialise déjà une nouvelle boisson à base de Stévia : le Sprite Green® [159].

Selon Jean-René Buisson, président de l'Association Nationale des Industries Alimentaires (ANIA) : « La Stévia a le mérite d'être une alternative à des produits critiqués comme l'aspartame ». Il pense également que la Stévia va percer sur le marché des édulcorants mais ne sera pas un substitut de l'aspartame [128].

Les effets de l'aspartame sont de nouveau décriés, qu'ils soient réels ou non, et cette polémique va jouer en faveur de la Stévia et lui donner un « coup de pouce » comme l'explique Xavier Terlet, fondateur de XTC, un cabinet de conseil sur l'innovation alimentaire [128]. Il pense que les industriels de l'agroalimentaire ne sont pas prêts à remplacer l'aspartame par la Stévia, mais plutôt à créer de nouveaux produits.

Néanmoins depuis octobre 2011, le groupe de distribution Système U a pris la liberté de ne plus utiliser d'aspartame dans les sodas commercialisés sous sa marque. Ce dernier serait remplacé par de la Stévia. Afin de justifier cette décision, Thierry Desouches, porte-parole du distributeur, déclare qu'« il n'est pas question de jeter l'opprobre » sur l'aspartame mais que c'est un produit « sur lequel il y a pour le moins une controverse (...) nos clients se posent des questions » [128].

Comme nous l'avons vu, Cargill et Mérisant sont déjà prêts à développer le marché européen avec leurs marques respectives Truvia® et Pure Via®. Mais ce nouveau concurrent n'est pas seulement une menace pour les édulcorants, il risque de toucher également l'industrie du sucre [129].

Cargill et le groupe Cristal Union, une entreprise sucrière française (qui commercialise Daddy®) se sont associés fin 2011. De cette association ressort que le groupe Cristal Union va distribuer Truvia® en France, la marque à base de Stévia de Cargill [129].

Début 2011, Cristal Union s'était déjà associé à Lavollée (distributeur français de matières premières chimiques et minérales destinées aux différents marchés de la synthèse et de la formulation chimique industrielle) et à l'aromaticien français Mane. Ils ont créé la société Stevia International Europe dans le but de développer une filière complète d'ingrédients.

Un autre grand groupe sucrier français, Tereos (distributeur de la marque Beghin Say®) a signé une collaboration en 2010 avec le groupe malaisien PureCircle sous le nom de Tereos PureCircle Solutions. En effet, PureCircle est l'un des principaux fournisseurs mondiaux d'extraits de Stévia [129]. Leur accord porte sur la distribution de Stévia en tant qu'ingrédient alimentaire sur le marché européen, puis au Brésil.

Dans un communiqué de presse du 15 novembre 2011, Tereos PureCircle Solutions annonce le lancement de leur futur produit : « SteviaSucres ». Le groupe décrit son produit comme une « solution sucrante innovante et brevetée » composée de sucre et d'extraits de Stévia. Ce produit devrait permettre aux industriels de faciliter la mise au point de produits à réduction calorique en conservant le goût authentique du sucre.

Cependant, pendant que certains industriels profitent de ce nouvel édulcorant, d'autres entreprises comme Guayapi Tropical payent le prix pour leur combat.

D. L'affaire Guayapi

Guayapi Tropical est une société française créée en 1990 dont le but est la sélection et la mise en valeur des plantes originaires des terres d'Amazonie et du Sri Lanka. Ce sont des plantes sauvages qui sont obtenues par cueillette.

La société Guayapi Tropical respecte les pratiques du commerce équitable et s'impose comme un acteur de la protection de l'environnement et de la biodiversité depuis plus de 20 ans [134] [6]. En effet, l'esprit de cette société repose sur 3 critères fondamentaux qui sont le critère environnemental (restauration des écosystèmes), le critère biologique et le critère social (commerce équitable). De plus, Guayapi Tropical est membre administrateur de la PFCE (Plateforme pour le Commerce Equitable).

Guayapi Tropical, ainsi que sa fondatrice Claudie Ravel, lutte depuis 1995 afin que la Stévia puisse être employée en tant que « totum ». Ce combat a pour but de pouvoir vendre de la poudre de feuilles séchées de Stévia. Cette poudre est produite par une tribu d'Amazonie et sa vente se ferait dans le cadre d'un commerce équitable [96].

La société Guayapi Tropical sélectionne et distribue des plantes alimentaires sous forme de compléments et produits alimentaires, ainsi que des produits cosmétiques. Elle se bat depuis plusieurs années pour que la vente de Stévia en poudre soit autorisée en France et soit reconnue comme complément alimentaire [122]. On peut d'ailleurs en acheter sur leur site internet.

Malgré sa consommation dans le monde entier (sauf en Europe à cette période) et le fait que la Stévia devrait être reconnue en tant qu'alternative à l'utilisation de l'aspartame et du sucre, la DGCCRF classe la Stévia dans la catégorie « Novel Food » (« Nouvel Aliment »). Il s'agit de la catégorie où sont également classés les OGM (organismes génétiquement modifiés) [122].

Or le 14 octobre 2008, la société Guayapi Tropical, par l'intermédiaire de son avocat Me Beucher, renouvelle sa demande d'enregistrer la Stévia dans la catégorie « compléments alimentaires » à la place de la catégorie « Novel Food » dans laquelle la plante se trouve. La société s'appuie sur le fait que la Stévia est une plante traditionnelle et non pas un produit transformé [134]. Cette position a entraîné la société devant la justice. Le Tribunal de Paris condamne le 2 décembre 2008, la société Guayapi Tropical et sa fondatrice à payer une amende de plusieurs milliers d'euros dans l'affaire les opposant à la DGCCRF. Il est reproché à la société d'avoir bafoué les autorisations de commercialisation de la Stévia. En effet, la société a procédé à l'enregistrement de la Stévia en tant que plante alimentaire ou édulcorant et l'a commercialisée en tant que complément alimentaire [122]. Suite à cette condamnation, Me Beucher décide de faire appel. La société espère alors que la Stévia sera autorisée en Europe et donc pouvoir être relaxée lors de la procédure d'appel de mai 2010 [134] [6]. Guayapi Tropical verra sa cause entendue car la Commission Européenne a autorisé l'utilisation du rébaudioside A en 2009 comme additif alimentaire.

Guayapi Tropical défend également les causes des produits issus de la biodiversité. La Stévia ne pourrait-elle pas obtenir ce statut de produit issu de la biodiversité ?

E. *Stevia rebaudiana* et la biodiversité

Comme nous l'avons vu, la société Guayapi soutient le commerce équitable et la biodiversité. Mais qu'est-ce que la biodiversité ?

La biodiversité (ou diversité biologique) est définie à l'article 2 de la CDB (Convention sur la Diversité Biologique) de 1992 comme « variabilité des organismes vivants de toute origine y compris, entre autres, les écosystèmes terrestres, marins et autres écosystèmes aquatiques et les complexes écologiques dont ils font partie ; cela comprend la diversité au sein des espèces et entre espèces ainsi que celle des écosystèmes » [6].

La Stévia, avant de devenir l'édulcorant intense que nous connaissons, est une simple plante sauvage récoltée par les Indiens Guarani dans la forêt. Mais cela suffit-il à faire de celle-ci une plante traditionnelle ?

Au Paraguay, il s'agit d'une plante médicinale n'ayant subi aucune domestication de la part des indigènes. Cependant la plante était récoltée en forêt par les *mineros* (responsables de la récolte des herbes médicinales en forêt) car ils lui prêtaient des vertus digestives, toniques et pouvant être utiles aux diabétiques. Comme on peut s'en douter, on ne parle pas de culture homogène, ni de relation rituelle ou mythologique entre les Indiens et la Stévia. Néanmoins, de par son histoire la Stévia est considérée comme une plante d'utilisation traditionnelle [6].

Par la suite, la plante est domestiquée. Cette domestication s'est réalisée en trois étapes grâce aux trois hommes qui l'ont « découverte » et décryptée. Il s'agit de Pedro Jaime Esteve, Moises Santiago Bertoni et Ovidio Rebaudi [6].

Malgré tout, il reste difficile pour la Stévia de s'inscrire dans la cadre de la CDB. En effet, la Stévia n'est pas seulement liée à un petit groupe humain mais à toute la nation paraguayenne. C'est pourquoi on continue à se demander à qui appartient la Stévia et s'il y a un partage des avantages car les Indiens réclament aujourd'hui leur droit à la terre [4].

La Stévia pourrait aussi bien appartenir au pays dans lequel se trouvent ses souches sauvages, c'est-à-dire le nord-est du Paraguay, qu'aux hommes (notamment les industriels) qui ont la faculté d'extraire de cette plante des molécules d'intérêt. Le Paraguay propose un Plan de Production et d'Exportation de Stevia (2010) afin de valoriser économiquement la Stévia paraguayenne. Un des objectifs est de développer la patrimonialisation de la Stévia par une certification, reprenant le nom original de la Stévia et prouvant sa provenance paraguayenne : *ka'a heê paraguayos* [6]. Néanmoins, même si le Paraguay représente le berceau de la naissance de la Stévia, ce n'est pas sur ces terres qu'elle est le plus cultivée.

100 000 tonnes de cette plante sont produites dans le monde dont 80 % en Chine, même si de nombreux pays d'Amérique du Sud et d'Asie commencent à développer la culture de la Stévia.

Nous venons de voir que la Stévia a toutes les qualités requises pour appartenir à la biodiversité et constitue un produit intéressant pour le commerce équitable. Cependant, les géants de l'industrie agroalimentaire ont déjà développé leur propre culture de Stévia. Ils comptent bien l'utiliser avant que la Stévia n'entre dans la grande famille des édulcorants et y trouve une place importante.

F. Pays producteurs de Stévia et fabrication des extraits

Pays producteurs

La Stévia a suscité un tel engouement lors de sa légalisation qu'elle a vu sa culture s'étendre à travers le monde. La culture de la Stévia nécessite un travail manuel ainsi que du soleil et des précipitations. Elle peut être récoltée 3 à 4 fois par an. Le rendement dépend de ces conditions climatiques et culturelles. Dans son habitat d'origine, le rendement en feuilles sèches est de 1500 à 2500 kg / ha / an (conditions pluviales) et d'environ 4300 kg / ha (irrigation). Le rendement en culture pérenne est plus élevé qu'en culture annuelle. En culture pérenne, c'est-à-dire sur plusieurs années, il augmente avec l'âge de la culture et son maximum peut être atteint lors de la troisième ou de la quatrième année. Le rendement en glycosides est différent selon le génotype de la plante et ses conditions de culture. La teneur des feuilles en glycosides peut varier de 5 à 10 %, mais le taux de 9 % est considéré comme le seuil minimum de commercialisation [144].

Les Japonais ont été les premiers à cultiver la Stévia à grande échelle depuis les années 1950. Ils l'utilisent maintenant de façon régulière. Le Japon est également le pays le plus avancé dans le domaine de la recherche sur cette culture. Il est actuellement rejoint par l'Inde et la Chine [144].

En plus des pays de l'Amérique latine (Paraguay, Brésil, Argentine, Uruguay) et de l'Amérique Centrale, elle est actuellement cultivée dans d'autres pays (Allemagne, Angleterre, Australie, Canada, Chine, Corée, Géorgie, Inde, Israël, Japon, Malaisie, République Tchèque, Russie, Suède, Thaïlande, USA) en tant que culture expérimentale ou commerciale. Des essais pour cultiver cette plante sont réalisés en France dans la région Languedoc-Roussillon. Depuis 2009, les résultats obtenus sont encourageants et tout est mis en œuvre pour rendre cette culture viable. Mais pour le moment, ces cultures ne restent que des essais.

Le premier producteur mondial reste la Chine avec une superficie de 30 000 hectares alors que le Japon (avec une consommation d'environ 2000 tonnes de feuilles sèches / an) et la Corée représentent actuellement les deux plus grands marchés mondiaux des extraits de cette plante [144]. Shandong Huaxian Stevia est la plus grande et la plus ancienne usine fabriquant de la Stévia en Chine. Sa production représente environ 50 % de la production totale du pays. La moitié est vendue en Chine, 40 % au Japon et le reste est vendu à la Corée, aux Etats-Unis et à l'Indonésie [143]. Près de 95 % de la matière première utilisée au Japon provient des quatre principaux producteurs de Chine. La culture de la Stévia est concentrée sur quatre provinces : Jiangsu, Anhui, Shandong et Hellongjiand.

Le second producteur mondial, avec 1400 hectares (généralement des parcelles familiales) et plus de 500 tonnes par an, est le Paraguay lui-même, qui approvisionne l'industrie de la Stévia au Brésil. Il exporte également vers d'autres pays comme le Mexique, l'Europe ou l'Amérique latine [143]. Le Paraguay n'est qu'à la seconde place car les produits qu'il exporte sont peut-être de meilleure qualité mais ils ne sont pas connus. En effet, la Chine est compétitive sur tous les tableaux : prix, publicité, connaissances de leurs fournisseurs. Pour rivaliser, le Paraguay doit faire connaître ses produits en cherchant à informer le consommateur. Les feuilles de Stévia issues du Paraguay contiennent environ 12 % de glycosides, alors que celles de Chine n'en contiennent que 6 % [143]. Dans les années 80, James May et son entreprise Wisdom Natural Brands ont voulu développer le marché régional de la Stévia au Paraguay. Cependant, la culture de la Stévia au Paraguay n'a pas été assez rapide pour que la demande de construction d'une usine d'extraction y soit acceptée [143].

Depuis 1998, des entreprises privées ont fait des efforts considérables pour promouvoir la culture de la Stévia au Paraguay et aider les producteurs locaux car la culture de cette plante nécessite plus de main-d'œuvre et de travail par hectare que la plupart des cultures. Cependant grâce à son Plan de Production et d'Exportation de Stevia, le Paraguay espère augmenter cette superficie à 12 000 hectares, d'ici 2013 [6].

Le continent africain commence également à cultiver de la Stévia au Maroc et en Egypte. Au Maroc, cette culture a été officiellement introduite pour la première fois en 2008, à partir de son pays d'origine le Paraguay, dans le cadre d'un projet de recherche et de développement. On y dénombre environ 3000 hectares de plants de Stévia [144].

Les fabricants

En ce qui concerne la production des extraits de Stévia, elle est détenue par un petit nombre de fournisseurs, dont le plus important est la société malaisienne PureCircle (leader mondial de la production et de la commercialisation d'extraits de Stévia d'origine naturelle). Ce dernier s'est associée à l'industriel américain Cargill (lui-même implanté en Chine pour produire ses propres édulcorants à base de Stévia), qui possède 15 000 hectares de production au Kenya, au Paraguay, en Colombie, en Indonésie, au Vietnam, en Thaïlande ou en Chine. Merisant, quant à lui, a racheté le producteur local d'extrait de Stévia du Paraguay, Nativia Guarani [143].

De nombreuses entreprises fournissent des feuilles ou des produits à base d'extraits de Stévia.

La société Steviafarma, située au Brésil, est l'entreprise leader du marché sud-américain. Elle a tout d'abord exporté les feuilles de Stévia, puis a décidé d'exporter ses extraits purifiés. En collaboration avec des scientifiques japonais, cette société a mis au point un brevet unique sur l'extraction des glycosides. Elle produit de la poudre purifiée et des extraits liquides purs à 97 %. Selon la firme, les extraits de meilleure qualité seraient composés à 50 % de stévioside et 50 % de rébaudioside A. En ce qui concerne les produits finis, il est nécessaire d'utiliser des agents de remplissage afin de leur donner du volume. La compagnie vend 95 % de ses produits sur le marché brésilien. Elle vend également des cristaux de Stévia à des sociétés qui l'utilisent en temps qu'ingrédient alimentaire dans des yaourts ou du chocolat. Quelques entreprises sont intéressées pour introduire cet édulcorant dans leurs produits : Garoto (compagnie chocolatière brésilienne), Kraft, Nestlé, The Coca-Cola Company [143].

Steviafarma est associée à la société Telnet SA qui la représente. Elle vend des feuilles séchées aux usines et distribue les produits finis sous la marque « Stevita » au Paraguay et en Amérique du Sud (à l'exception du Brésil).

La firme américaine Wisdom Natural Brands est le leader sur le marché de la Stévia aux Etats-Unis. La branche de la société se trouvant au Paraguay exporte des produits finis solubles ou sous forme de sachets de thé.

La compagnie Instant Foods vend des produits concentrés de Stévia qui sont ensuite ajoutés aux thés et cafés instantanés. Ils achètent 40 tonnes de feuilles par an.

Shirosawa exporte des feuilles sélectionnées au Japon.

Las Palmas exporte de la poudre verte de Stévia ainsi que des tiges vers la France et l'Allemagne. Les tiges sont utilisées pour l'alimentation animale. Toutes ces entreprises exportent de la Stévia provenant de la culture paraguayenne [143].

Stevia Internacional est une entreprise spécialisée dans la production de produits dérivés de la Stévia. Elle cultive et fait cultiver la plante sous contrat en Argentine selon les conditions de l'Agriculture Biologique (certifiée par le Ministère de l'Agriculture Argentin) [139]. Cette entreprise est associée depuis 2008 à Lavollée chimie qui apporte des capitaux permettant d'assurer le projet de développement de la Stévia.

Le fabricant d'extrait de Stévia qui fournit la France est Stevia Natura. Il est également négociant, grossiste et distributeur. Il s'agit d'une entreprise créée en 2006. Elle vend des produits dérivés de la plante, du rébaudioside A, du stévioside, de la poudre et des extraits liquides.

La société française Seppic est associée au Coréen Daepyeong (fournisseur renommé du marché de la Stévia). Seppic peut ainsi connaître et maîtriser toute la production (plantations, purification, conditionnement des extraits). Elle permet ainsi un approvisionnement en produits de qualité à l'industrie agroalimentaire française. Elle a développé deux gammes possédant des concentrations différentes en rébaudioside A et en glycosides de stéviol totaux : Rebaten® et Steviten® (tableau 3) [152].

Tableau 3 : Pourcentage de glycosides de stéviol et de rébaudioside A dans les extraits de Seppic [152]

	% Rébaudioside A (min.)	% Glycosides de stéviol (min.)
Rebaten 97	97	97
Rebaten 90	90	95
Rebaten 80	80	95
Rebaten 60	60	95
Steviten light	10	95

Pour pouvoir répondre de manière efficace aux besoins des industries agroalimentaires concernant leur produit à apport calorique réduit, le groupe français Tereos (leader mondial du sucre) s'est associé à PureCircle (comme l'a fait Cargill). Ils ont conclu un accord sur la commercialisation d'extraits de Stévia de haute pureté, ainsi que pour des produits innovants alliant le sucre et les extraits de Stévia (comme SteviaSucres®). En France, se développe alors la société Tereos PureCircle Solutions qui s'occupera des marchés européens [163]. La société PureCircle est également respectueuse de l'environnement et s'engage dans le développement durable. Elle pratique une politique d'aide et de soutien aux petites communautés. En effet, les sous-produits de l'extraction sont recyclés afin d'être utilisés en tant que combustibles ou engrais. La Stévia que l'on peut trouver chez PureCircle est produite par de petits fermiers locaux de Thaïlande, d'Indonésie, de Chine, du Paraguay et du Kenya. De nombreux autres fournisseurs d'extraits de Stévia existent mais la majorité de ces entreprises sont chinoises. Nous nous sommes intéressés surtout à celles qui fournissent le marché français.

PARTIE 3

Les différents édulcorants

Nous allons nous intéresser la grande famille des édulcorants très utilisée dans notre alimentation. Tout d'abord nous tenterons de mieux les cerner à travers une définition et un historique relatant le développement des molécules au fur et à mesure de leur découverte. Ensuite nous ferons un point de réglementation avec la directive 94/35/CE relative aux édulcorants et à leurs utilisations. Puis nous présenterons les différents types d'édulcorants existant, ainsi que la place de la Stévia parmi eux.

1. Les édulcorants

De nos jours, les édulcorants sont employés dans de nombreux produits. En effet, devant deux grands fléaux que sont le diabète et l'obésité, ces molécules permettent d'obtenir des produits au goût sucré sans les calories qu'apporte habituellement le sucre. L'obésité augmente toujours un peu plus à travers le monde et touche de plus en plus d'enfants et d'adolescents. Selon l'étude ObEpi (Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité) Roche de 2009, la France compte 31,9 % de personnes en surpoids (IMC (Indice de Masse Corporelle) compris entre 25 et 30) et 14,5 % de la population serait obèse (IMC supérieur à 30). Cette étude est réalisée avec la collaboration de plusieurs membres du laboratoire Roche, de l'INSERM et de l'institut TNS HEALTHCARE. Dans le monde, une étude internationale de février 2010 a montré que 10 % des adultes sont touchés d'obésité.

Les édulcorants permettent de garder du plaisir à consommer des produits sucrés sans engendrer une prise de poids. Ils sont un atout utile car ils diminuent l'apport énergétique des produits qui en contiennent. Les édulcorants sont souvent employés dans les régimes amaigrissants car ils évitent la frustration et favorisent la perte de poids. Ce principe s'applique également aux diabétiques qui doivent limiter leur consommation de sucre, et surtout de sucres rapides. En effet, les édulcorants n'ont pas d'impact sur le taux de glucose.

On sait que notre attirance pour le sucre se développe dès la vie intra-utérine, néanmoins ce nutriment étant très calorique, il faut éviter d'en abuser. Les édulcorants incorporés aux produits de notre alimentation permettent de diminuer notre ration calorique quotidienne. Cependant, l'aspartame et ses controverses ont rendu les populations méfiantes et soucieuses de savoir si ce produit est vraiment bon ou s'il s'agit d'un poison. On se demande aujourd'hui que sont exactement ces molécules au fort pouvoir sucrant, notamment les produits de synthèse ?

A. Définition

Un édulcorant, par définition, est « une substance d'origine naturelle ou de synthèse donnant une saveur sucrée » (Dictionnaire Larousse). En règle générale, le terme « édulcorant » fait référence à des substances dont le but est d'améliorer le goût d'un aliment ou d'un médicament en lui conférant une saveur sucrée. Cependant, les édulcorants ne répondent à aucun besoin de notre organisme. Ils sont surtout utilisés par les diabétiques pour qui la consommation de sucre pur doit être la plus faible possible, et par les personnes qui sont friandes de produits sucrés mais qui souhaitent malgré tout diminuer leur consommation de sucre. Ces produits sont aussi utilisés dans de nombreux régimes amaigrissants.

Néanmoins leur absorption par le corps humain n'est pas sans conséquence, ils apportent une saveur sucrée au niveau de la bouche qui est suffisante pour déclencher une légère sécrétion d'insuline. Cette sécrétion va agir sur la glycémie en l'abaissant, ce qui va provoquer une sensation de fringale.

De nombreuses molécules possèdent un pouvoir sucrant plus ou moins élevé et pourraient être utilisées en alimentation humaine. Cependant, la liste des substances autorisées pour donner une saveur sucrée aux denrées alimentaires est minime et se trouve régie par la directive européenne 94/35/CE [154]. Un numéro de code commençant par la lettre E est attribué à ces substances. Lorsqu'un produit contient un édulcorant, sa présence doit être mentionnée sur l'étiquette. Parfois, cette mention reste discrète et peu explicite.

On pense, souvent à tort, que les produits à base d'édulcorants ne contiennent aucune calorie, ni aucun sucre. Cependant les aliments qui contiennent des édulcorants « intenses » comme l'aspartame, sont bien moins caloriques que les produits « normaux ».

Néanmoins, même si le fait de réduire les calories apportées par un aliment est très intéressant sur le plan nutritionnel, il est difficile d'obtenir une sensation gustative similaire à celle du sucre avec un produit édulcoré. En effet, le sucre apporte de la douceur, de la texture, de la couleur et une odeur particulière aux aliments, qu'il est difficile de retrouver avec les édulcorants. C'est pourquoi, dans le cas de la Stévia, il faut réussir à masquer le petit goût de réglisse qu'elle dégage en l'associant avec d'autres molécules.

Cette association a des conséquences sur les produits avec édulcorants et fait parfois augmenter leur valeur énergétique. Les édulcorants sont répartis en diverses catégories parmi lesquelles on trouve les édulcorants dits naturels et les édulcorants de synthèse ou artificiels. Ils sont présentés chronologiquement dans l'historique qui suit.

B. Historique

La notion d'édulcorant existe depuis l'Antiquité, même si le terme n'existait pas encore. On peut citer par exemple le **Sapa** qui est un sirop sucré de la Rome antique provenant d'un vin cuit fermenté. Il est riche en acétate de plomb car il était mis à fermenter dans des cuves de plomb. Il est obtenu par réduction d'un jus de raisin chauffé. Le sirop obtenu est concentré et on obtient le Sapa. Il possède un goût sucré et une légère pointe d'acidité obtenue par le mélange des sucres présents dans le raisin et de l'acétate de plomb. Néanmoins, sa consommation a produit de nombreux empoisonnements au plomb dans l'aristocratie romaine. Le Sapa est utilisé encore aujourd'hui mais il ne contient plus de plomb. En Italie, il sert à la fabrication du vinaigre balsamique et, en Bourgogne, il est connu sous le nom de raisiné. Il peut être considéré comme l'ancêtre des édulcorants naturels.

Entre 1841 et 1855, la **thaumatine** (E957), un édulcorant naturel, est découverte. Il s'agit d'une protéine extraite des fruits d'un arbuste nommé « katemfe » ou *Thaumatococcus daniellii* de la famille des Marantaceae. Ces arbustes poussent dans les forêts de l'Afrique Centrale et de l'Afrique de l'Ouest. Cette protéine est environ 2000 fois plus sucrée que le saccharose [63] [55].

En 1879, la **saccharine** (E954) (figure 18) est découverte par hasard par le chercheur Fahlberg qui ne s'était pas nettoyé les mains avant d'aller dîner. En effet, c'est lors de travaux effectués en 1877 et 1878 sur le goudron de houille qu'il a découvert le goût sucré de l'acide anhydroorthosulphaminebenzoïque, commercialement appelé saccharine. Cette molécule ne contient aucune calorie et son pouvoir sucrant est 300 à 500 fois supérieur à celui du saccharose [19] [55]. Elle a un léger goût amer.

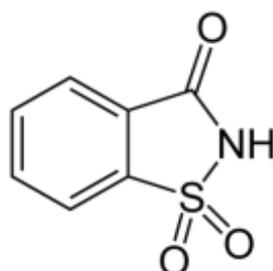


Figure 18 : La saccharine [107]

En 1884, découverte de la **dulcine** (figure 19) ou 4-éthoxyphénylurée, qui est une molécule de synthèse. Il s'agit d'un produit trouvé par Joseph Berlinerbau et qui constitue le second édulcorant de synthèse [31]. Elle est produite en 1891 car elle représente l'édulcorant idéal pour les diabétiques. Son pouvoir sucrant est 250 fois supérieur au saccharose [81] [55].

Plusieurs études ont montré des propriétés carcinogènes, avec notamment des cancers du foie et de la vessie chez le rat, c'est pourquoi la FDA décide d'interdire son utilisation en 1950. En 1976, c'est au tour du JEFCA (experts du FAO/WHO) de réitérer l'interdiction comme additif alimentaire [125].

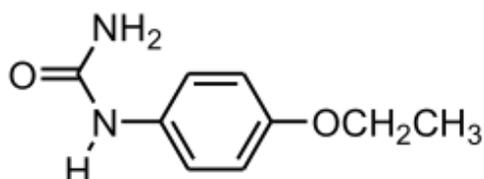


Figure 19 : La dulcine [107]

En 1931, des chimistes français (Bridel et Lavielle) découvrent le **stévioside** (E960). Il s'agit d'un des glycosides extraits de la Stévia [55].

En 1937, un universitaire américain découvre le **cyclamate** (E952iv) (figure 20), qui est un dérivé du benzène, et qui reçoit son autorisation de mise sur le marché en 1954 [55]. Il ne contient pas de calories et son pouvoir sucrant équivaut à 30 fois celui du sucre. A partir de 1965, il y a commercialisation d'un mélange entre le cyclamate et la saccharine. En effet, cette association a comme avantage de rehausser leur saveur sucrée respective, d'améliorer leur stabilité et leur durée de conservation et de masquer l'amertume de la saccharine.

Après avoir limité l'emploi du cyclamate en 1969, les Etats-Unis et le Canada décident de l'interdire à la suite de recherches mettant en doute son innocuité. Mais en 1978, le Canada revoit sa position et il est à présent commercialisé comme édulcorant de table dans environ 40 pays, dont la France.

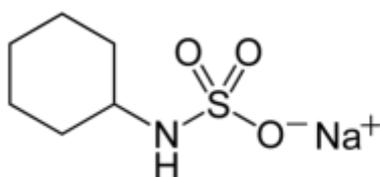


Figure 20 : Le cyclamate [107]

En 1957, on découvre l'isomalt (E953) et l'isomaltulose. L'**isomalt** (figure 21) est un mélange de deux composés en proportions égales : le 6-O-alpha-D-Glucopyranosyl-D-sorbitol (GPS) et le 1-O-alpha-D-Glucopyranosyl-D-mannitol dihydrate (GPM). Il s'agit d'un polyol dérivé du saccharose [115] [55]. Cet édulcorant possède deux fois moins de calories que le sucre, soit 2 kilocalories / g (kcal / g).

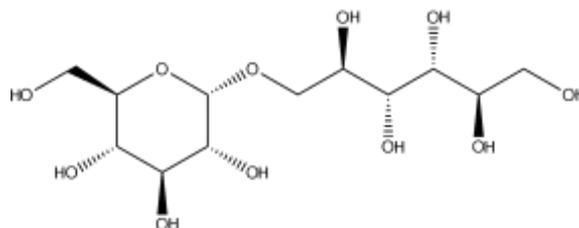


Figure 21 : L'isomalt [166]

L'**isomaltulose** (figure 23 page 87) est un diholoside présent dans la canne à sucre et le miel mais pouvant aussi être obtenu industriellement à partir du saccharose. Il n'est cependant pas un sucre rapide mais un sucre lent. Son pouvoir sucrant est deux fois moins fort que celui du saccharose, soit 0,5 [49]. C'est un intermédiaire de la synthèse de l'isomalt à partir du saccharose, découvert par Weidenhagen et Lorenz [89]. Il est aussi isolé à partir du miel en 1988 [50].

Le Japon le commercialise depuis 1985, et en 1991 il obtient le statut FOSHU (Food Of Specific Health Use) [123]. Pour obtenir le statut FOSHU, un aliment doit avoir fait la preuve de son effet physiologique ou bénéfique sur la santé. Ne peuvent prétendre au statut FOSHU que les aliments, à l'exclusion des pastilles, gélules ou capsules, devant être consommés dans le cadre d'une alimentation ordinaire, et non lors de l'apparition de symptômes spécifiques.

En 2001, il reçoit une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne en tant que nouvel ingrédient [157].

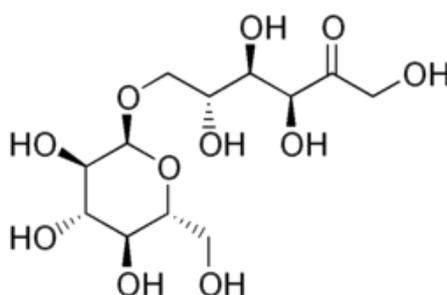


Figure 22 : L'isomaltulose [167]

En 1963, découverte de la **néohespéridine dihydrochalcone** (figure 23) ou **NHDC** (E959) qui est un édulcorant artificiel dont le pouvoir sucrant est très élevé [55]. En effet, il est 1500 à 1800 fois plus sucré que le saccharose. Cependant, son goût sucré n'est pas immédiat en bouche. Ce composé est issu de l'hydrogénation d'un composé présent dans la peau des citrus (orange amère), le néohespéridine. Cet édulcorant est stable à haute température et à bas pH [124].

Il est autorisé en 1994 par la directive 94/35/CE du Journal Officiel comme additif alimentaire afin d'édulcorer les aliments. La NHDC est utilisée entre 1 et 3 ppm pour masquer l'amertume, comme exhausteur de goût entre 4 et 10 ppm et comme édulcorant entre 15 et 20 ppm.

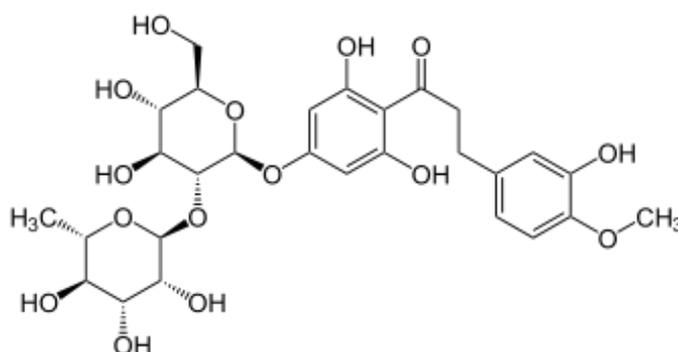


Figure 23 : La néohespéridine dihydrochalcone [168]

En 1965, l'**aspartame** (E951) (figure 24 page 88) est découvert lors de la synthèse d'un tétrapeptide destiné à soigner les ulcères de l'estomac. L'aspartame est un intermédiaire de synthèse que le chimiste J. Schlatter aurait goûté par inadvertance [55]. L'aspartame représente seulement le mélange de deux acides aminés : l'acide L-aspartique et la L-phénylalanine. Son pouvoir sucrant est 200 fois supérieur à celui du saccharose.

En 1974, il est autorisé puis interdit aux Etats-Unis au cours de la même année. Il est de nouveau autorisé aux Etats-Unis en 1981. En France, son autorisation n'apparaît qu'en 1988. Néanmoins son innocuité n'est déclarée par l'EFSA qu'à partir de 1994.

L'aspartame est souvent utilisé en mélange avec d'autres édulcorants. Le Codex Alimentarius reconnaît l'utilisation de l'aspartame comme édulcorant et exhausteur de goût.

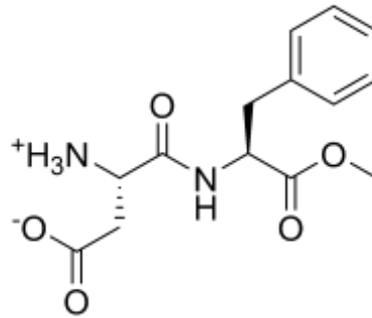


Figure 24 : L'aspartame [107]

En 1967 est découvert l'**acésulfame K** (figure 25) ou sel de potassium de l'acésulfame (E950) [68] [55]. Son pouvoir sucrant est 100 à 200 fois supérieur à celui du saccharose. Il n'apporte pas de calories. En 1995, une association contenant cet édulcorant est commercialisée. Il s'agit du sel d'aspartame-acésulfame qui a été développé par JC. Fry et J. Van Soolingen[25]. L'acésulfame K, comme la saccharine, possède un arrière-goût amer, notamment à forte concentration, c'est pourquoi il est souvent utilisé dans des mélanges. Il est stable à la chaleur, en milieu acide ou basique modéré et se conserve bien.

En Europe, il est utilisé depuis 1983. Comme pour d'autres édulcorants, son innocuité a été remise en doute, mais malgré tout, le consensus scientifique actuel est en faveur de l'acésulfame K qui est peut-être sans risque [149].

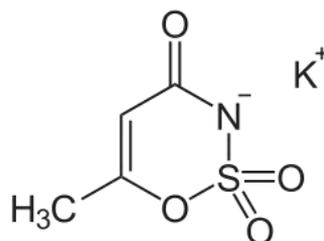


Figure 25 : L'acésulfame K [107]

Un dérivé du saccharose est découvert en 1976 par les scientifiques Tate et Lyle, le **sucralose** (E955) (figure 26) [55]. En effet, trois hydroxyles du saccharose ont subi une chloration afin d'obtenir ce trichlorosucrose. Ses noms commerciaux sont Splenda® ou Aqualoz® et sont disponibles en France. Son pouvoir sucrant est élevé, de 500 à 600 fois celui du saccharose.

Bien que son profil sucrant soit quasi identique à celui du saccharose, il a un développement plus lent de la saveur sucrée mais une persistance plus longue en bouche. A la différence de l'aspartame, cet édulcorant est stable à la chaleur et peut être cuit.

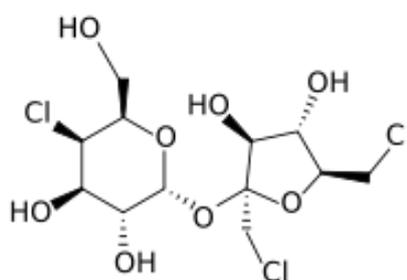


Figure 26 : Le sucralose [151]

En Europe, la SCF, ayant établi son innocuité en mars 2000, a approuvé son utilisation. Ce n'est qu'en 2004 qu'il commence à être utilisé dans l'Union européenne en qualité d'additif alimentaire [150]. En 2009, Splenda® est retiré de la grande distribution par manque de rentabilité et son usage est restreint aux professionnels.

En 1998, Monsanto commercialise un nouvel édulcorant intense (de deuxième génération) à base d'acide aspartique et de structure chimique proche de l'aspartame, le **néotame**. Il a la propriété d'être 40 à 60 fois plus sucré que l'aspartame et jusqu'à 13 000 fois plus sucré que le sucre [109]. De plus, il a l'avantage de ne pas se dégrader en phénylalanine comme l'aspartame. Malgré cela, on lui prête également des effets neurotoxiques. La FDA lui attribuera le statut d'édulcorant seulement en 2002.

Tableau 4 : Comparaison entre Stévia et les édulcorants de synthèse [160] [149]

Propriétés	Aspartame	Acésulfame K	Cyclamate	Saccharine	Stevia
Fabrication	Synthétique	Synthétique	Synthétique	Synthétique	Naturelle
Pouvoir sucrant	200	150	30	250	200
Stabilité à la chaleur	Relative	Stable	Stable	Stable	Stable
Stabilité du pH	Relative	Stable	Stable	Stable	Stable
Stabilité chaleur / pH	Relative	Stable	Stable	Stable	Stable
Stabilité à la cuisson	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Solubilité dans l'alcool	Non	Relative	Non	Non	Oui
Stabilité en cuisine	Relative	Oui	Oui	Oui	Oui
Effet en bouche	Non	Non	Non	Non	Oui
Utilisé depuis	1981 (USA)	1988 (Canada) 1983 (Europe)	1938	1879	Plusieurs siècles

C. La directive européenne 94/35/CE

La directive 94/35/CE du Parlement Européen et du Conseil de l'Union Européenne du 30 juin 1994 concerne les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires [154].

Voici quelques grandes lignes expliquant cette directive, qui a été modifiée par la directive 96/83/CE du 19 décembre 1996 (J.O du 19 février 1997).

Selon l'article premier la directive 94/35/CE n'est qu'une directive spécifique appartenant à la directive globale 89/107/CEE.

La directive s'applique aux additifs alimentaires, que sont les « édulcorants » utilisés pour donner une saveur sucrée aux denrées alimentaires et / ou comme édulcorants de table. Elle ne s'applique pas aux denrées alimentaires ayant un pouvoir édulcorant comme le miel.

Les édulcorants sont utilisés en remplacement du sucre dans la fabrication de denrées alimentaires à valeur énergétique réduite, de denrées non cariogènes et d'aliments sans sucres ajoutés pour prolonger la durée de vie en étalage, ainsi que dans l'élaboration de produits diététiques.

Les différents édulcorants qui peuvent être mis sur le marché ainsi que leurs conditions d'emploi dans les denrées alimentaires sont spécifiés en annexe de la directive. Les doses ne se rapportent qu'aux denrées alimentaires prêtes à l'emploi.

Les expressions qui figurent à la colonne III de l'annexe sont définies ainsi :

- « sans sucres ajoutés » signifie qu'il n'y a aucune adjonction de monosaccharides ou de disaccharides ni de quelque denrée que ce soit utilisée pour son pouvoir édulcorant
- « à valeur énergétique réduite » signifie qu'elle est réduite d'au moins 30 % par rapport à l'aliment d'origine ou à un produit similaire

Selon l'article 2, les édulcorants cités dans l'annexe sont les seuls qui peuvent être mis sur le marché pour la vente au consommateur ou employés pour fabriquer des denrées alimentaires. Ces édulcorants sont : sorbitol, mannitol, isomalt, maltitol, lactitol, xylitol, acésulfame K, aspartame, acide cyclamique et ses sels de Na^+ et de Ca^{2+} , saccharine, thaumatine, NHDC.

Certains édulcorants ne peuvent être utilisés que pour la fabrication des denrées alimentaires.

L'utilisation d'édulcorants dans les aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge est interdite, sauf dispositions contraires.

Selon l'article 3, cette directive est applicable, malgré les directives spécifiques autorisant l'emploi des additifs énumérés à l'annexe à d'autres fins que l'utilisation de leur pouvoir édulcorant, et malgré les dispositions communautaires régissant la composition et la désignation des denrées alimentaires.

Selon l'article 4, ne sont pas prises en compte dans cette directive les denrées alimentaires ayant un pouvoir édulcorant.

Selon l'article 5, les édulcorants de table destinés à la vente doivent comporter la mention suivante : « édulcorant de table à base de ___ ». Cette mention doit être suivie du (ou des) nom(s) des substances édulcorantes qui entrent dans la composition du produit.

Si l'édulcorant de table contient de l'aspartame et / ou des polyols, l'étiquetage doit présenter les avertissements suivants :

- aspartame : « contient une source de phénylalanine »
- polyols : « une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs »
- sel d'aspartame-acésulfame : « contient une source de phénylalanine »

Selon l'article 6, des dispositions sont arrêtées et doivent être mises en vigueur concernant les mentions obligatoires devant figurer sur l'étiquetage et les avertissements concernant la présence de certains édulcorants dans les aliments avant l'expiration du délai prévu à l'article 9 (19 décembre 1997).

L'article 7 définit la procédure à suivre en cas de divergence d'opinion sur l'utilisation d'un édulcorant dans une denrée alimentaire.

Dans un premier temps, il y a saisie du Comité permanent des denrées alimentaires, soit par lui-même, soit par son président, soit par un représentant d'un Etat membre.

Puis, le représentant de la Commission de l'Union Européenne soumet au Comité un projet concernant les mesures à prendre. Le Comité émet son avis, donné par la majorité, dans un délai fixé par le président qui ne prend pas part au vote.

La Commission peut arrêter les mesures envisagées si elles sont conformes à l'avis du comité. Dans le cas contraire, ou en l'absence d'avis donné par le Comité, la Commission soumet son projet de proposition au Conseil (Conseil de l'Union Européenne). Le Conseil statue à la majorité qualifiée. S'il ne rend aucun avis dans les trois mois, la décision revient à la Commission.

L'article 8 stipule que dans les trois ans suivant cette directive, il est mis en place, par les Etats membres, un système de surveillance permettant de suivre régulièrement l'évolution de la consommation des édulcorants.

Suite aux informations recueillies par ce système de surveillance, la Commission doit présenter au Parlement européen et au Conseil, un rapport, dans un délai de 5 ans (après adoption de cette directive). Ce rapport indique les modifications intervenues sur le marché des édulcorants, les niveaux d'utilisation, les éventuels avertissements pouvant être apportés pour éviter le dépassement de la DJA par les consommateurs. Sur la base de ces informations, les conditions d'emploi des édulcorants fixées par la présente directive pourront éventuellement être modifiées.

L'article 9 indique les dispositions qui visent à :

- autoriser, au plus tard le 31 décembre 1995 (selon la modification : 19 décembre 1997), la commercialisation et l'emploi des produits conformes à la présente directive
- interdire, au plus tard le 30 juin 1996 (selon la modification : à partir du 19 juin 1998), la commercialisation et l'emploi des produits non conformes à la présente directive. Cependant, les produits mis sur le marché ou étiquetés avant cette date et non conformes à la présente directive peuvent être commercialisés jusqu'à épuisement des stocks.

L'article 10 stipule que « La présente directive entre en vigueur le jour de sa publication au Journal Officiel des Communautés européennes. »

Selon l'article 11, les destinataires de cette directive sont les Etats membres.

D. Les différents types d'édulcorants

Les édulcorants artificiels sont des additifs alimentaires qui doivent remplacer la douceur du sucre sans apporter de calories. A la différence des édulcorants de synthèse, les édulcorants naturels peuvent remplacer le sucre entièrement.

Les édulcorants naturels

Les édulcorants naturels sont issus de plantes qui contiennent des principes actifs sucrés. Ils imitent bien le goût du sucre et permettent une meilleure gestion de la prise de sucre. Parmi les édulcorants naturels on retrouve la réglisse, le sirop d'agave, le sirop d'érable, les sirops de céréales, le miel, le kitul, la caroube, le tagatose et la Stévia.

- La réglisse

La réglisse, ou *Glycyrrhiza glabra*, famille des légumineuses ou Fabaceae, est originaire des régions méditerranéennes. Il s'agit d'une plante herbacée mesurant entre 1 mètre et 1,5 mètre de haut. La racine de réglisse renferme, entre autres substances, de l'acide glycyrrhizique et de la glycyrrhizine.

Lorsqu'elle est consommée en trop grande quantité, la glycyrrhizine a des effets comparables à ceux de l'aldostérone qui est une hormone pouvant causer la rétention de liquide dans les tissus, faire augmenter la tension et participer à la déperdition de potassium.

La réglisse a des propriétés édulcorantes qui lui sont conférées par l'acide glycyrrhizique. Ce dernier est plus sucré que le saccharose. Son pouvoir sucrant est de 30 à 50 fois supérieur à celui du saccharose à poids égal. Il est surtout utilisé pour la fabrication de sirop et de pâte à friandise. Le profil sucré de la réglisse est différent de celui du sucre. En effet, la sensation sucrée est plus tardive en bouche et s'avère persistante avec un arrière-goût caractéristique.

- Le sirop d'agave

Le sirop d'agave est extrait de la sève de certains cactus mexicains, par exemple *Agave tequilana* de la famille des Agavaceae. Il est aussi appelé « aguamiel » par les mexicains, ce qui signifie « l'eau de miel ». Pour produire ce sirop, on extrait le jus du cœur de l'agave, appelée *piña* lorsque la plante a entre 7 et 10 ans. Le jus est ensuite filtré, puis chauffé, ce qui a pour but d'hydrolyser les glucides en sucres. Ce sirop est un mélange de glucose et de fructose. Cependant son pouvoir sucrant est plus fort que le saccharose (1,2 à 1,4) mais son index glycémique (20 contre 70 pour le saccharose) est faible car sa teneur en fructose est importante. L'index glycémique mesure la capacité d'un glucide donné à élever la glycémie après le repas par rapport à un standard de référence qui est le glucose pur. Toutefois, du fait de sa forte teneur en fructose, il n'est pas recommandé chez les diabétiques et les personnes ayant un syndrome métabolique car il favoriserait l'obésité [7].

Le sirop d'agave est légèrement moins calorique que le sucre : 1 gramme de sucre correspond à 4 kcal alors qu'1 gramme de sirop d'agave correspond à 3,52 kcal.

- Le sirop d'érable

Le sirop d'érable est obtenu à partir de la sève brute de l'érable à sucre *Acer saccharum* ou de l'érable noir *Acer nigrum* au début du printemps. Tous deux appartiennent à la famille des Aceraceae. Environ 80 % de sa production se trouvent au Canada. La sève brute ne contient que 2 à 3 % de sucre, surtout du saccharose.

C'est uniquement après évaporation que l'eau d'érable devient plus consistante et donne naissance au sirop d'érable. Il faut entre 35 et 40 litres d'eau d'érable pour obtenir un litre de sirop. On obtient de la sève concentrée par ébullition à 112°C. Le sirop d'érable contient 68 % de saccharose, 0,4 % de glucose et 0,3 % de fructose. Les 31 % restants sont constitués par de l'eau.

Son pouvoir calorique est de 50 kcal pour une cuillère de 15 millilitres (mL), et son pouvoir sucrant est 1,05 fois supérieur au saccharose [21].

- Les sirops de céréales

Les sirops de céréales sont fabriqués à partir de blé, de maïs, de riz ou d'orge. Comme le sirop d'agave, ils possèdent un goût neutre. Ce sont le sirop de riz brun, le sirop de malt, et le sirop de maïs. Ils sont moins sucrants que les sirops d'agave et d'érable.

Le sirop de malt est tiré de grains d'orge germés, séchés, grillés puis moulus pour donner une farine mise à fermenter. L'amidon présent dans cette farine se transforme en maltose (glucide composé de deux molécules de glucoses). Le maltose a un pouvoir sucrant inférieur au saccharose, de 0,33.

Lorsque le sirop de malt est fermenté on obtient de la bière, et lorsqu'il est distillé on obtient du whisky. Mais le sirop de malt est également utilisé pour enrichir, parfumer et sucrer certaines préparations culinaires.

Le sirop de maïs est obtenu à partir de fécule de maïs et se compose essentiellement de glucose. Ce sirop est utilisé pour faire des confiseries. Cependant, il peut être modifié par des processus enzymatiques et ensuite mélangé à du sirop de maïs pur (100 % de glucose), afin d'obtenir du sirop de maïs à haute teneur en fructose, que l'on nomme également sirop de glucose-fructose. L'industrie alimentaire emploie du sirop de maïs à haute teneur en fructose, notamment dans la fabrication des boissons gazeuses.

Le sirop de maïs à haute teneur en fructose contient généralement de 40 % à 55 % de fructose, ce qui lui confère un pouvoir sucrant supérieur à celui du sirop de maïs ordinaire. Cependant, il apporte le même nombre de calories que le saccharose.

Le sirop de riz brun est obtenu à partir de la fermentation de grains de riz et d'orge entiers. Il a une légère saveur de caramel. Il contient à parts égales, des glucides complexes et des sucres simples, (45 % de maltose et 3 % de glucose). Les différents types de glucides ne sont pas assimilés en même temps. En effet, le glucose est absorbé rapidement, tandis que le maltose est digéré entre une heure et une heure trente, et il faudra attendre de 2 à 3 heures pour la digestion complète des oligosides (glucides complexes). Ces vitesses d'absorption étant différentes, l'énergie est fournie au corps humain de façon constante et sur une longue période de temps. C'est pour cette raison qu'il est utilisé dans les produits à destination des sportifs. Son pouvoir sucrant est de 1,2 par rapport à celui du saccharose [131].

- Le miel

Le miel est une substance sucrée produite par les abeilles à miel. Il est essentiellement composé de glucides (38 % de fructose et 31 % de glucose), mais aussi d'eau, d'acides aminés, de sels minéraux et d'un grand nombre de vitamines, notamment les vitamines du groupe B et la vitamine C. Le miel a pour valeur énergétique 3 kcal / g, son pouvoir sucrant varie de 1,2 à 1,4 et son index glycémique est de 85.

- Le kitul

La sève de kitul est issue de la tige des fleurs de *Caryota urens*, un palmier de la famille des Areaceae trouvé au Sri Lanka. Chaque jour, un morceau de la tige de la fleur est coupé afin de récolter la sève qui s'y trouve. La sève est filtrée, chauffée dans des poêles en acier inoxydable, puis bouillie à une température d'environ 110°C jusqu'à l'obtention d'une couleur brune et d'une densité correcte. Son faible index glycémique et sa composition riche en minéraux (calcium, fer) et en vitamines (vitamine B1, B12 et C) en font un bon édulcorant. De plus, il apporte moins de 3 kcal / g et résiste bien à la cuisson.

- La caroube

La caroube représente le fruit du caroubier *Ceratonia siliqua L.*, qui est un arbre dioïque originaire de Syrie appartenant à la famille des Fabaceae. Chaque caroube pèse environ 15 grammes et contient une pulpe charnue constituée de 40 % de sucres (glucose et saccharose), 35 % d'amidon, 7 % de protéines et d'autres constituants en plus faibles quantités. La caroube est riche en calcium, phosphore, magnésium, silice, fer et pectine. Elle est utilisée pour remplacer le cacao à cause de sa saveur chocolatée douce et sucrée. Il s'agit de l'édulcorant naturel qui contient le plus de fibres et de calcium.

- Le tagatose

Le tagatose est un ose naturellement présent dans les produits laitiers (après plusieurs transformations du lactose). La digestion de ce glucide par l'organisme diffère de celle du saccharose. Son effet sur la concentration du glucose et d'insuline dans le sang est plus faible que celui du saccharose. Il est utilisé dans l'industrie alimentaire. De plus, il apporte 38 % de calories en moins que les autres sucres. Son pouvoir sucrant varie de 0,75 à 0,92 comparé au sucre de table (à poids égal). Son index glycémique est nul.

Les édulcorants de synthèse

Les édulcorants de synthèse comportent les édulcorants « intenses » et les édulcorants « de charge » (ou « nutritifs »)

- Les édulcorants intenses

Les édulcorants intenses [141] possèdent un pouvoir sucrant très élevé. Parmi ces édulcorants, certains ont déjà fait l'objet d'une présentation dans le chapitre sur l'historique des édulcorants commençant page 84.

On retrouve la saccharine, qui est l'édulcorant intense le plus ancien. Elle est très peu utilisée car elle laisse un arrière-goût amer et désagréable en bouche. De plus, c'est une molécule instable et qui perd son goût sucré à la chaleur. Elle fut accusée d'être cancérigène mais aucune étude ne l'a vraiment démontré.

Les cyclamates, de pouvoir sucrant 30 fois supérieur à celui du saccharose, furent eux aussi accusés d'être cancérogènes, ce qui n'a jamais été vraiment prouvé. Par contre, en ce qui concerne le risque de malformation du fœtus, ceci a été vérifié en 1969 par Jacqueline Verrett qui travaillait à la FDA. Elle avait injecté du cyclamate à 13 000 embryons de poussins et ils étaient nés avec de graves malformations congénitales : « Colonnes vertébrales et pattes déformées, phocomélie. » De nos jours, ils sont interdits aux Etats-Unis mais toujours utilisés en Europe [86].

L'acésulfame K est utilisé dans les boissons sans alcool à hauteur de 350 mg / L et dans les gommes à mâcher (et autres confiseries) à la concentration maximale de 2500 mg / kg (valeurs de l'annexe de la directive 94/35/CE). Son pouvoir sucrant va de 100 à 200 mais il est toujours utilisé en association. Il supporte très bien la chaleur, cependant son arrière-goût amer limite son emploi.

L'aspartame est l'édulcorant qui reste le plus utilisé. Il apporte 4 kcal par gramme comme le sucre, mais pour obtenir le même pouvoir sucrant qu'un morceau de sucre de 5 grammes, 20 mg d'aspartame sont suffisants, c'est pourquoi on le considère comme acalorique. Sa saveur est proche de celle du sucre et il ne laisse pas d'arrière-goût. Il est employé dans les boissons sans alcool (en association souvent avec l'acésulfame K) et dans les produits dits « light ». Contrairement à d'autres édulcorants (comme l'acésulfame K), au-delà de 120°C son pouvoir sucrant disparaît.

Même si son usage est fréquent, il reste contre-indiqué en cas de grossesse afin d'éviter au fœtus le risque de phénylcétonurie qui est une maladie congénitale rare. L'innocuité de l'aspartame est sans cesse remise en question et de nouvelles études sont prévues.

- Les édulcorants nutritifs, de charge ou de masse

Les polyols sont des édulcorants sans sucres. Ils appartiennent à la famille des glucides mais pas des sucres. Ils sont utilisés, volume pour volume, en quantité similaire à celle du sucre, contrairement aux édulcorants intenses comme l'acésulfame K, l'aspartame, ou encore la saccharine qui sont utilisés en faible quantité [141].

Les polyols sont des édulcorants que l'on retrouve dans les végétaux à l'état sauvage. Ils possèdent la même masse que le sucre. Ils peuvent être extraits par différentes méthodes qui sont l'extraction par épuisement de la drogue en continu (avec le plus petit volume de solvant possible), ou l'extraction à contre-courant consistant à faire passer en sens inverse la drogue à extraire et le solvant d'épuisement. Les solvants utilisés pour les polyols sont l'acétate d'éthyle, acétone, méthanol, alcool de titre variable, ou l'eau par ordre de polarité croissante.

Le solvant d'extraction est ensuite décanté, centrifugé et filtré avant que ne soit réalisée une distillation destinée à obtenir l'extrait à la concentration voulue. La solution est ensuite généralement séchée par nébulisation, afin de recueillir un extrait sec dépourvu de toute trace de solvant.

Des techniques plus modernes d'extraction se développent, faisant appel à l'utilisation de gaz à l'état supercritique comme solvants.

Ceux qui sont utilisés dans les denrées alimentaires au sein de l'Union Européenne sont le maltitol et le sirop de maltitol (E965), l'isomalt (E953), le lactitol (E966), le mannitol (E421), le sorbitol (E420), le xylitol (E967) et l'erythritol (E968) depuis mars 2005.

Le maltitol, le sirop de maltitol, l'isomalt, le lactitol et l'aspartame sont utilisés dans les médicaments et sont listés parmi les excipients à effet notoire dans le Vidal.

Les polyols possèdent un pouvoir sucrant allant de 0,5 à 1,3 (tableau 5):

Tableau 5 : Pouvoir sucrant des polyols [127]

Polyol	Pouvoir sucrant
Sorbitol	0,63
Maltitol	0,75 - 0,80
Xylitol	0,90 – 1,00
Lactitol	0,40
Isomalt	0,45 - 0,50
Erythritol	0,70

En théorie ils apportent 4 kcal par gramme. En réalité, ils n'apportent que la moitié des calories car ils ne passent pas entièrement dans la circulation sanguine, voire pas du tout pour certains. En effet, leur absorption dans le tube digestif n'est pas totale et la partie qui n'est pas absorbée se retrouve dans l'intestin où elle va fermenter. Cette fermentation provoque un appel d'eau pouvant déclencher des diarrhées et / ou des ballonnements si la quantité d'édulcorants présente est trop importante [141].

Afin d'éviter ces désagréments d'ordre digestif, il faut utiliser ces édulcorants avec modération et respecter la dose maximale qui est fixée à 30 g / jour. De plus, à la différence des édulcorants intenses, les polyols peuvent entraîner une prise de poids s'ils sont consommés en trop grande quantité. Il est également déconseillé de les utiliser chez les enfants de moins de 3 ans.

Ces édulcorants modifient l'équilibre acido-basique de la bouche et deviennent des protecteurs contre l'activité bactérienne. En effet, le pH buccal étant modifié, le risque de développer des caries est diminué. Les polyols sont très employés dans les chewing-gums ; donc en mâcher un après un repas n'est pas inutile quand on ne peut pas se brosser les dents.

Les polyols possèdent un autre avantage, ils n'ont pas d'action sur la glycémie. Ils sont extraits soit des céréales soit des sucres. Après plusieurs transformations chimiques on obtient les polyols qui seront utilisés dans l'alimentation (figure 27 page 101) [141].

En règle générale, il vaut mieux ne pas en consommer de trop grande quantité car ils provoquent une addiction assez forte pour le goût sucré. En effet, après avoir consommé des produits à base d'édulcorants (surtout des édulcorants intenses), la reprise de produits contenant du sucre entraînera une surconsommation et donc une prise de poids [141].

De plus, dans les produits contenant des polyols, les mentions « sans sucre » ou « moins X % de sucre » faussent l'opinion des consommateurs qui pensent que le produit ne contient pas de calories. Or ces produits contiennent moins de glucides mais plus de lipides. Ils sont plus riches en graisses et en calories.

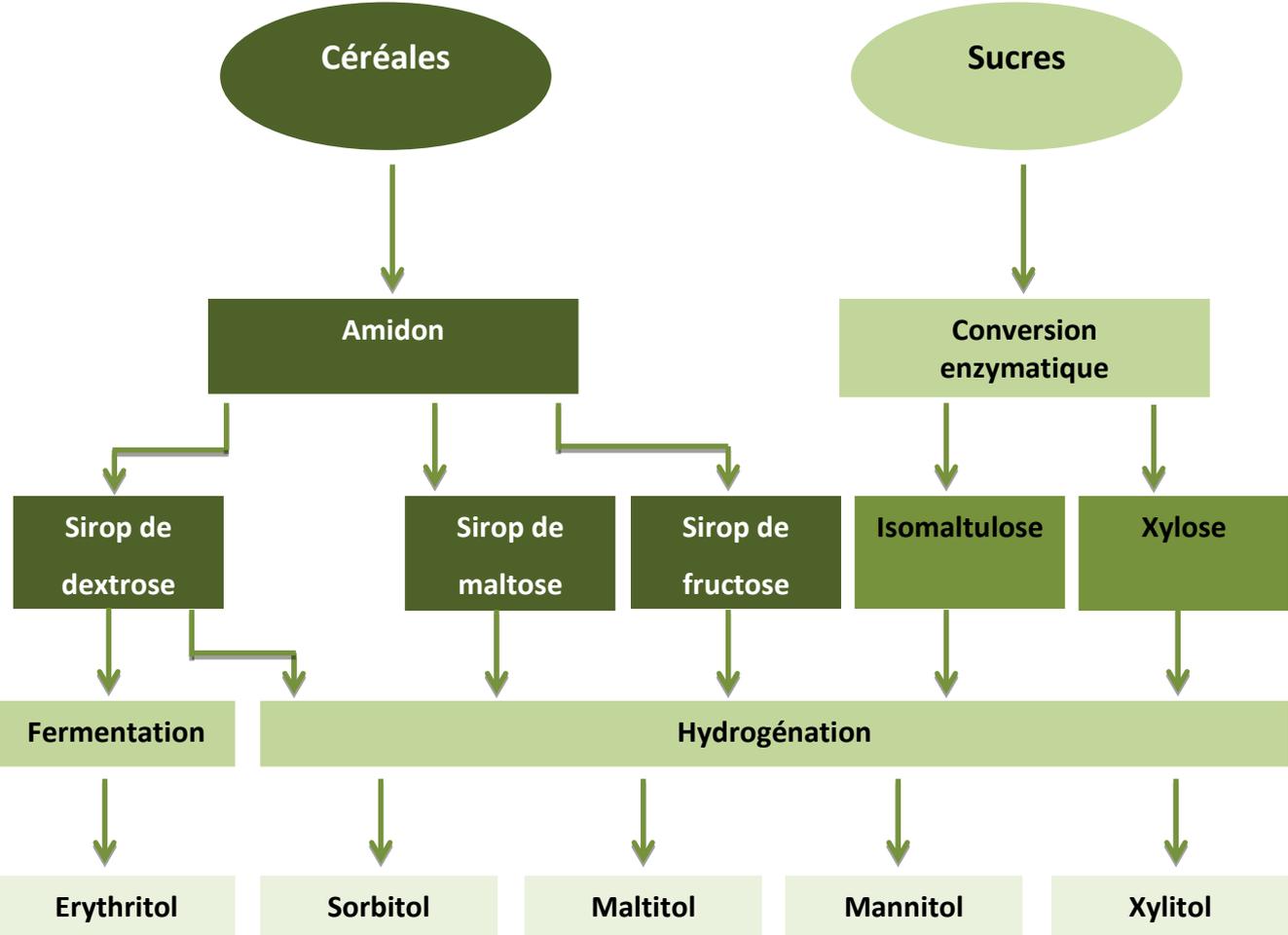


Figure 27 : Obtention des polyols [127]

Nous avons décrit les principaux édulcorants existant sur le marché de nos jours. La Stévia en fait partie mais quelle est vraiment sa place ?

E. La place de la Stévia au sein des édulcorants

Jusqu'à récemment, tous les édulcorants intenses étaient des produits de synthèse : aspartame, saccharine, thaumatine, néohespéridine dihydrochalcone, sucralose, sel d'aspartame-acésulfame et néotame.

La Stévia appartient aux édulcorants intenses tout en restant un produit naturel. Il faut donc l'employer au compte-gouttes. Les édulcorants intenses laissent une sensation sucrée qui dure plus longtemps que celle du saccharose.

Les feuilles ont un arrière-goût de réglisse dû au rébaudioside A, qui est moins prononcé dans l'extrait purifié de Stévia. A forte concentration, le fait de mélanger le rébaudioside A à d'autres édulcorants permet de diminuer cet arrière-goût. De nombreux édulcorants très peu caloriques peuvent être utilisés pour cette association, notamment l'aspartame, le sucralose, l'acésulfame, le cyclamate et la saccharine [64]. Cependant, si la Stévia est mélangée à ces édulcorants de synthèse, le terme d'édulcorant naturel ne pourra plus lui être attribué.

D'un autre côté, le rébaudioside A peut également être mélangé à des édulcorants caloriques comme les polyols ou encore le fructose, le saccharose ou le glucose. Dans ce cas, la Stévia qui se caractérise par son absence d'apport calorique, risque de se retrouver dans un mélange ayant un apport énergétique non négligeable.

Lorsqu'il est mélangé au saccharose, seuls 20 à 80 % de la douceur du produit sont apportés par la Stévia. Grâce à cette association, l'arrière-goût de réglisse disparaît. De plus, le profil sucré de ce mélange rejoint celui du sucre avec des temps d'apparition et d'extinction du goût sucré assez similaires. Le goût paraît plus naturel et plus proche de celui du sucre alors que la valeur calorique est nettement diminuée par rapport à du saccharose seul [64]. Malgré cela, l'édulcorant le plus utilisé comme agent de charge reste l'érythritol. C'est un édulcorant naturel que l'on trouve dans les fruits, les aliments fermentés ou la sauce au soja. Son pouvoir sucrant est inférieur au sucre (de 0,6 à 0,8 à poids égal), mais présente deux avantages : il ne contient pas de calorie (0,2 kcal / g), et ne cause pas de caries. Il peut être produit en fermentant du glucose avec des levures appropriées dans des solutions aqueuses.

Le rébaudioside A peut, dans certains cas, être associé à des acides aminés afin d'améliorer son goût. Les acides aminés utilisés ont une saveur sucrée, il s'agit de la glycine, de l'alanine ou encore de la sérine. Le goût de la Stévia n'était pas, jusqu'en 2009, la préoccupation principale des autorités sanitaires mais plutôt son innocuité.

Aujourd'hui, l'Agence Nationale Française de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, l'Environnement et du Travail (ANSES) reconnaît que la Stévia possède une innocuité d'utilisation pour les consommateurs. Selon Joël Perret, président de Stevia Natura : [101]

« Ce revirement de situation est dû au recul du lobby de l'aspartame. Dans les années 1990, la Stévia n'avait aucune chance de se faire une place parmi les édulcorants. Le marché était verrouillé par Monsanto et sa filiale Searle à l'origine de l'aspartame. En 2004, lorsque le comité d'experts de l'OMS émet un avis favorable, les lobbys lâchent du lest. À ce moment-là, les enjeux ne sont plus les mêmes : l'aspartame est tombé dans le domaine public. Résultat, la FDA autorise le rébaudioside A, la France publie quelques années plus tard un décret et aujourd'hui tout le monde se met au Stévia».

En effet, l'aspartame est accusé d'être nocif pour la santé. Il est même interdit au Japon depuis 40 ans. Cependant, d'ici fin 2012, son innocuité doit être complètement réévaluée par l'EFSA afin de savoir s'il sera interdit ou pas. Le Réseau Environnement Santé a d'ailleurs rappelé qu'au vu des éléments scientifiques disponibles sur l'aspartame, ce dernier ne devrait pas se trouver sur le marché européen [106].

Le rébaudioside A se trouve être le plus grand concurrent de l'aspartame sur le marché des édulcorants. Les ventes de Stévia dans le monde commencent à montrer l'importance et la place de cet édulcorant qui est en train de dépasser l'aspartame. En 2007, la vente de Stévia a rapporté 10 millions de dollars contre 500 millions pour l'aspartame. Comme nous l'avons vu précédemment, ce chiffre est passé à 180 millions de dollars en 2009 (pour la Stévia).

Nous venons de décrire les édulcorants et la progression de la Stévia au sein de cette famille, mais qu'en est-il de celui qu'elle risque de remplacer un jour ? Cet édulcorant, c'est l'aspartame, le leader incontournable du marché. Nous allons le présenter, comme nous l'avons fait précédemment pour la Stévia en commençant par une rapide définition et des rappels historiques. Puis nous nous intéresserons aux études qui ont été effectuées sur ce produit, ainsi qu'à sa toxicité constamment remise en question.

2. L'aspartame : ami ou ennemi ?

La question que l'on peut aujourd'hui se poser, et à juste titre, est : qui faut-il croire entre les scientifiques qui vous conseillent d'arrêter de consommer de l'aspartame et les autorités sanitaires qui continuent de le juger inoffensif ?

A. Définition de l'aspartame

L'aspartame (figure 28) est un édulcorant artificiel découvert en 1965. C'est un dipeptide composé de deux acides aminés naturels, l'acide *L*-aspartique et l'ester méthylique de *L*-phénylalanine.

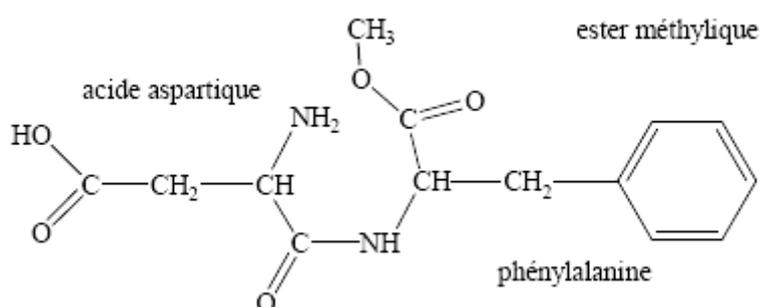


Figure 28 : Ester méthylique de l'aspartyl-phénylalanine (aspartame) [97]

L'aspartame fait partie de la famille des excitotoxines qui sont connues pour être neurotoxiques. Cela signifie qu'elles ont la capacité de détruire rapidement les neurones de notre cerveau en les excitant jusqu'à ce qu'ils explosent comme l'a expliqué l'éminent neurochirurgien et nutritionniste américain, le Dr Russell Blaylock dans son livre sur l'aspartame et le glutamate monosodique.

Il a un pouvoir sucrant environ 200 fois supérieur à celui du saccharose et est utilisé pour édulcorer les boissons et aliments à faible apport calorique ainsi que les médicaments. Il fait partie des additifs alimentaires et, dans l'Union européenne il est référencé par le code E951. Il est listé parmi les excipients à effet notoire (Vidal) en pharmacie.

L'aspartame a été approuvé par le JECFA (1981), par la FDA aux Etats Unis (autorisation de mise sur le marché reçue en 1974) et par la Commission européenne l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA), anciennement la SCF. La SCF a reconfirmé la sécurité de l'aspartame dans sa décision de décembre 2002.

L'aspartame est autorisé par la directive 94/35/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires, qui fut adoptée le 30 juin 1994.

Au total, l'aspartame est approuvé dans plus de 90 pays. Il est largement utilisé en Europe Occidentale et Orientale, en Amérique du Nord et du Sud, et en Australie. Cependant, son utilisation fait toujours débat à cause des métabolites produits suite à son ingestion.

B. Métabolisme

L'hydrolyse de l'aspartame produit du méthanol (10 % en masse) et de l'aspartyl-phénylalanine. Ce dernier peut se recombinaison en dicétopipérazine (à partir de 30°C) ou bien s'hydrolyser en ces deux acides aminés de base : l'acide aspartique (40 % en masse) et la phénylalanine (50 % en masse) [97]. Une dégradation plus poussée du méthanol produit du formaldéhyde et de l'acide formique [84]. Le formaldéhyde est classé comme cancérigène certain selon l'OMS (figure 29 page 106).

A cause de sa dégradation en phénylalanine, l'aspartame est principalement contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie (déficit d'enzymes, empêchant la transformation de la phénylalanine). Au lieu d'être métabolisée comme chez l'individu sain, la phénylalanine est partiellement éliminée dans les urines. Le reste s'accumule sous forme de résidus toxiques dans le sang puis dans le cerveau. Si elle n'est pas dépistée et traitée à temps, la maladie endommage les cellules neuronales et peut entraîner des arriérations mentales irréversibles.

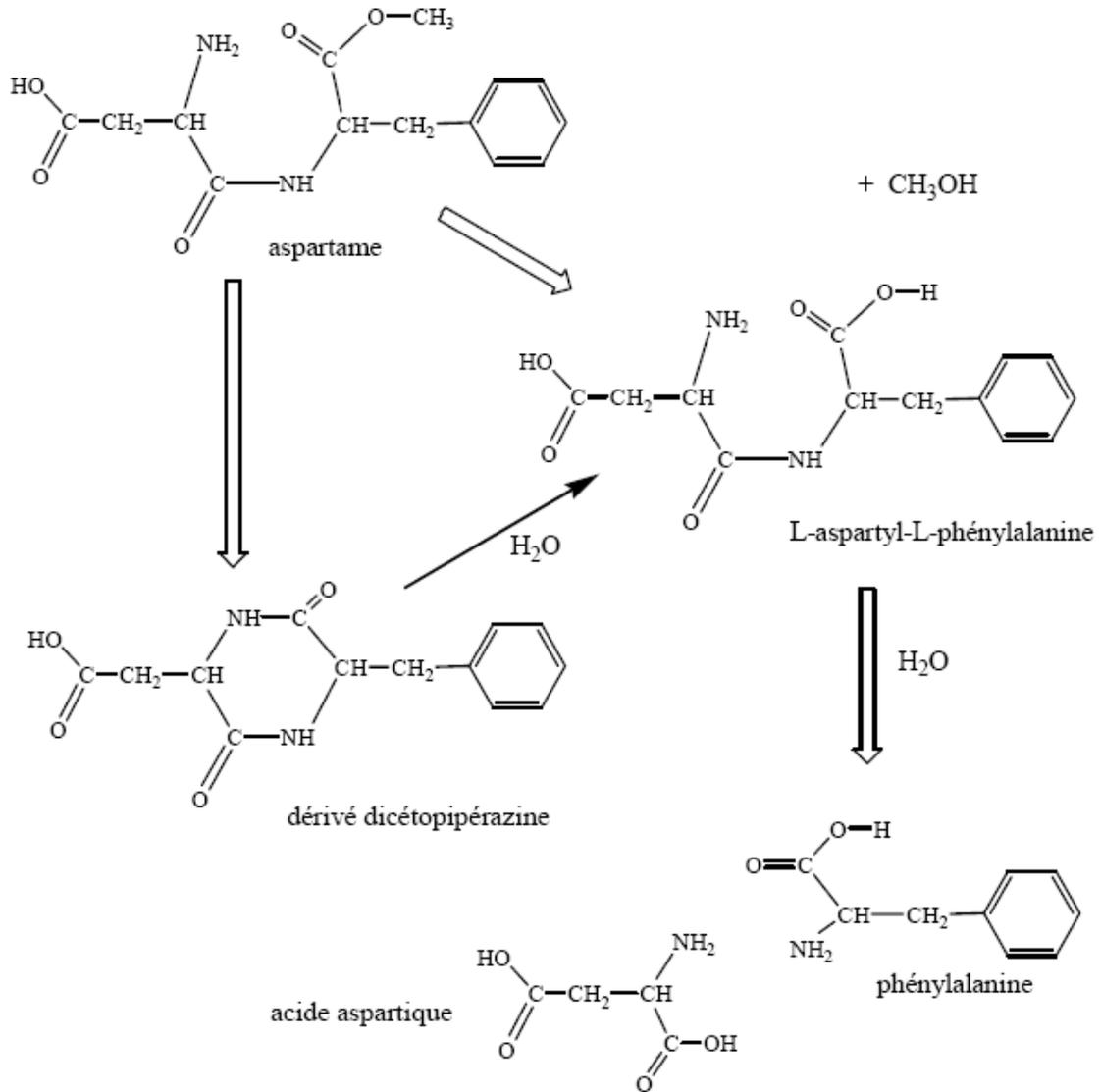


Figure 29 : Dégradation de l'aspartame [97]

Le métabolisme de l'aspartame se déroule dans la lumière intestinale et dans les entérocytes [97]. Une partie de l'aspartame (environ 10 %) pourrait être absorbée sans être métabolisée mais ces résultats sont incertains et nécessitent confirmation, selon Edmond Creppy, ancien président de la Société Française de Toxicologie [97].

Lorsque l'aspartame est stocké, il peut se décomposer. Pour un pH de 4,3 et à température ambiante, il possède une demi-vie de 300 jours, or si le pH augmente vers la neutralité cette demi-vie n'est plus que de quelques jours.

L'augmentation de la température a également un effet sur l'aspartame. En effet, au-delà de 105°C il devient instable et se transforme en dicétopipérazine, c'est pourquoi il est déconseillé de l'utiliser dans des préparations à cuire.

C. Historique

En 1965, dans les laboratoires de GD Searle & Company (une compagnie pharmaceutique fabricant également des additifs alimentaires), un chimiste nommé J. Schlatter découvre par accident l'aspartame tout en travaillant sur un médicament pour soigner les ulcères. En effet lors de la synthèse d'un tétrapeptide, le chimiste aurait accidentellement goûté un intermédiaire qui se révéla être sucré. Cette substance est environ 200 fois plus sucrée que le sucre, sans être calorique.

En 1966, la première publication de la synthèse de l'aspartame est décrite.

En 1967, les premières expériences sont faites sur des singes et montrent de grands risques de malaises, d'épilepsie et de mort.

En 1971, le Dr John Olney, professeur de neuropathologie et de psychiatrie travaillant sur les dommages cérébraux, parvient à prouver que l'acide aspartique (un des composants de l'aspartame) provoque des trous dans le cerveau des jeunes souris.

En 1973, le laboratoire Searle présente à la FDA une centaine d'études où les tumeurs du cerveau observées chez des singes et des souris sont " oubliées ".

Le 26 juillet 1974, la FDA autorise l'aspartame comme additif, uniquement dans les aliments secs et solides, malgré les études présentées par Searle, mais qui n'ont pas été approfondies. Certaines personnes commencent alors à en consommer en France.

Au mois de décembre 1975, la FDA suspend la mise sur le marché du produit. On remarque que de nombreux rapports et beaucoup de personnes ont été manipulés.

Même Donald Rumsfeld (ancien PDG de Searle qui a été Secrétaire Général de la Maison Blanche avant d'être Ministre de la Défense sous Gerald Ford et George W. Bush), a joué un rôle capital à partir de 1977 pour finalement imposer l'aspartame sur le marché en 1981.

En 1979, le méthanol est considéré comme poison mortel depuis environ un an suite à la parution de rapports très inquiétants. On sait que le méthanol représente 10 % des métabolites de l'aspartame. Cette même année, l'aspartame est introduit dans certains produits pharmaceutiques en France.

En 1980, la vente de sucrettes à l'aspartame se fait dans toute l'Europe, sauf en Angleterre.

En 1981, son usage est rétabli aux Etats-Unis. En effet l'aspartame est autorisé dans les produits solides et certains produits alimentaires sous forme de poudre, par exemple dans les chewing-gums, les édulcorants de table, certains desserts et cafés instantanés. L'aspartame est autorisé par un comité commun d'experts de l'OMS et de l'Organisation pour l'agriculture et la nourriture [126] qui confirme sa DJA. La même année, la SCF approuve l'aspartame.

En 1983, l'aspartame est autorisé dans les liquides, on le retrouve alors dans les boissons gazeuses aux Etats-Unis puis en Angleterre. Sur les emballages des boissons se trouve la mention « Servir très frais ».

En 1984, la FDA autorise l'aspartame dans les suppléments de vitamines. En juillet de cette année, une étude faite par *The Journal of Applied Nutrition* montre qu'à des températures élevées, l'aspartame se transforme plus rapidement en méthanol. Ceci pourrait peut-être expliquer la mention « Servir très frais ».

Le 1^{er} octobre 1985, Monsanto (le producteur d'OGM, d'hormones bovines et de pesticides tel que Round Up®) achète Searle pour 2,7 milliards de dollars. Les consommateurs américains se plaignent par milliers de l'utilisation de l'aspartame dans de nombreux produits et les rapports sur cet édulcorant se succèdent. Cependant il est tout de même utilisé dans un nombre croissant de produits et de plus en plus fréquemment. De plus, Monsanto sépare Searle Pharmaceuticals et The NutraSweet Company (le plus grand fabricant mondial d'édulcorant connu comme l'aspartame) en filiales distinctes.

En 1988, l'aspartame reçoit le code E951 dans la classification européenne des additifs alimentaires selon la directive 89/107/CEE (directive du Conseil du 21 décembre 1988 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine [153]). Il est également autorisé en France et les premières publicités arrivent avec la marque NutraSweet®.

En 1992, le brevet de l'aspartame tombe dans le domaine public.

En 1994, l'Union européenne autorise et harmonise son utilisation en qualité d'édulcorant dans la directive 94/35/CE du Parlement Européen et du Conseil du 30 juin concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires [154]. L'aspartame est alors approuvé dans plus de 90 pays.

En 1995, la directive 95/31/CE est établie par l'Union européenne pour définir les critères de pureté pour l'aspartame [155]. Alors qu'en Europe l'aspartame devient légal, aux Etats-Unis, le Dr Betty Martini crée Mission Possible International qui constitue la force de volontaires du monde entier engagés à éliminer ce produit chimique de notre alimentation [138].

En 1997, le Dr Russell Blaylock, professeur de neurochirurgie à la Medical University of Mississippi, publie le livre « Excitotoxins : The Taste That Kills » (« Excitotoxines : le goût qui tue »). Ce livre ouvre la voie à des recherches plus poussées sur les additifs alimentaires, notamment le glutamate monosodique et l'aspartame. En effet, selon le Dr Blaylock, ces molécules sont liées à une grande variété de troubles du cerveau humain [10].

En mai 1998, une étude réalisée par l'université de Barcelone prouve une nouvelle fois la toxicité de l'aspartame mais on ne tient pas compte de cette étude.

En octobre, on se rend compte que certaines boissons non étiquetées " light ", " free " ou " sans sucre " contiennent de l'aspartame.

Dans les années 2000, Monsanto revend la compagnie The NutraSweet Company à un groupe d'anciens directeurs de Monsanto, J.W. Childs Associates, pour la somme de 440 millions de dollars [164].

En 2001, le Dr H.J. Roberts publie un livre intitulé « Aspartame Disease : An Ignored Epidemic » (« Maladie de l'aspartame : une épidémie ignorée »), contenant 1200 témoignages de personnes ayant apporté leur plainte à l'encontre de l'aspartame.

Ces plaintes sont évidemment couplées à des signes cliniques considérés comme importants (pertes de mémoire, aggravation des complications du diabète...).

Le 09 juillet 2002, le néotame est autorisé dans certains pays. De plus, le comité scientifique de la Commission européenne confirme son avis sur l'innocuité de l'aspartame. La même année, l'AFSSA conclut dans un rapport que la consommation d'aspartame ne dépasse pas la DJA en France, même chez les enfants atteints de diabète qui représentent la population la plus exposée à ce produit.

En 2003, un nouvel édulcorant intense également dérivé de l'aspartame est autorisé sous la directive 2003/115/CE. Il s'agit du sel d'aspartame-acésulfame dont l'innocuité a été établie par le comité scientifique de l'alimentation humaine [20].

Le 30 août 2005, le magazine anglais *Ecologist* publie un article d'une douzaine de pages qui retrace l'histoire de l'aspartame et inclut l'étude italienne de l'Institut de Ramazzini de Bologne qui prouve que l'aspartame provoque des leucémies et des lymphomes [108].

D. Etudes sur l'aspartame de 2005 à aujourd'hui

Malgré l'autorisation de l'aspartame dans de nombreux pays suite à des études approfondies, des doutes subsistent toujours chez le public concernant sa réelle innocuité. Depuis sa mise sur le marché, et bien qu'il soit utilisé depuis plus de 20 ans partout dans le monde, sa sécurité est devenue un des plus grands sujets de controverses du monde scientifique et a donné lieu à de nombreuses évaluations par les autorités sanitaires internationales.

En 2005, la Fondation européenne Ramazzini a publié les nouveaux résultats d'une étude à long terme sur l'aspartame menée sur les rats. Selon les résultats de cette étude, l'aspartame peut provoquer des cancers. C'est pourquoi ces scientifiques pensent que les directives actuelles sur la consommation d'aspartame et son utilisation devraient être réévaluées.

L'EFSA a immédiatement entamé l'évaluation de ces nouveaux résultats et demandé à la Fondation européenne Ramazzini de lui fournir tous les détails de l'étude. La Commission européenne a confirmé la nécessité d'évaluer l'étude et a accordé son soutien à la priorité absolue donnée à ce travail.

Les scientifiques de l'EFSA qui ont réexaminé le dossier de la Fondation européenne Ramazzini, ont remarqué que l'étude utilisait plus d'animaux par groupe de dose et un nombre de doses plus important que dans les études conventionnelles de carcinogénicité. C'est pourquoi ils refusent de prendre en compte les résultats.

De plus, le groupe scientifique identifie des problèmes assez importants pouvant fausser les résultats et les rendant ininterprétables. Tous les groupes d'animaux utilisés pour l'étude, y compris le groupe de contrôle, présente une affection inflammatoire chronique des poumons et d'autres organes. Ce facteur a été considéré comme un facteur confondant important.

Enfin, le groupe scientifique a conclu que, sur la base de toutes les données disponibles à ce jour, il n'y a pas lieu de réexaminer l'avis scientifique précédent sur la sécurité de l'aspartame ni de revoir la DJA de l'aspartame qui est de 40 mg / kg PC.

En 2006, l'EFSA et son Forum consultatif avaient déjà émis un avis favorable reconfirmant la sécurité de l'aspartame. En effet, cette confirmation a été établie suite à un avis scientifique de l'ancien groupe AFC (appartenant à l'EFSA) devenu ANS (additifs alimentaires et sources de nutriments ajoutés aux aliments) en 2008. Le groupe AFC (ANS) est le groupe scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments.

A propos de l'évaluation des risques effectuée par le groupe AFC, le Dr. Herman Koëter, directeur exécutif faisant fonction de l'EFSA, a déclaré : « L'EFSA considère que les résultats de cette nouvelle étude sur l'aspartame n'apportent pas une base scientifique pour reconsidérer son utilisation dans les aliments. Si de nouvelles informations devaient être disponibles dans le futur, l'EFSA les examinerait en leur accordant la priorité. »

En 2007, la fondation européenne Ramazzini publie les résultats d'une nouvelle étude sur la carcinogénicité de l'aspartame chez le rat. Après avoir reçu les données utilisées dans l'étude, le groupe scientifique ANS de l'EFSA donne un avis scientifique en mars 2009. Il conclut que l'aspartame ne présente pas de risque en matière de génotoxicité ni de carcinogénicité. La DJA reste identique à raison de 40 mg / kg PC [113].

En 2010, deux études sont publiées. Elles concernent la consommation d'édulcorants artificiels. Une des études est conduite par la fondation européenne Ramazzini [78] sur la carcinogénicité de l'aspartame chez les souris due à leur alimentation. L'autre étude menée par Halldorsson et son équipe, se rapporte à la corrélation entre l'accouchement prématuré et la consommation de boissons édulcorées sans alcool, avec des édulcorants artificiels [34].

En février 2011, l'EFSA rend ses conclusions concernant ces deux études après en avoir fait elle-même l'examen en collaboration avec l'ANSES. A ce jour, aucune révision des évaluations précédentes n'est justifiée concernant les édulcorants autorisés dans l'Union européenne [113].

En mai 2011, la Commission européenne demande à l'EFSA de réévaluer la sécurité de l'aspartame. Cette décision est prévue par le règlement (UE) n°257/2010, elle concerne la réévaluation systématique de tous les édulcorants autorisés dans l'Union européenne avant le 20 janvier 2009. Cette réévaluation devrait commencer en 2012 et s'achever en 2020.

L'EFSA a organisé le lancement d'un appel public afin d'obtenir l'ensemble des données et des études scientifiques publiées et non-publiées sur l'aspartame. Cet appel s'est terminé le 30 septembre 2011. L'EFSA a publié toutes les études qui lui ont été remises et a rendu publiques les données non publiées jusqu'à présent. Les données non publiées sont regroupées en 112 études sur l'aspartame ayant servi de documents justificatifs dans la demande d'autorisation de l'aspartame au niveau européen dans les années 1980 [112].

En 2012, l'EFSA et l'ANSES vont travailler ensemble afin de constituer l'étude la plus récente et la plus exhaustive possible sur les édulcorants. En effet, leurs travaux seront basés sur l'évaluation nutritionnelle des risques et des bénéfices des édulcorants. Après sa finalisation en 2012, l'évaluation des risques associés à l'aspartame réalisée par l'EFSA constituera l'étude la plus exhaustive et la plus actualisée disponible à ce sujet [113].

E. Toxicité potentielle de l'aspartame

La réputation des édulcorants de synthèse est souvent mise à mal par des études et des articles scientifiques contradictoires. En effet, ceux-ci traitent à certains moments les dangers des édulcorants, et à d'autres les avantages.

Voici plusieurs idées qui ont déjà été écrites sur ces édulcorants, dont l'aspartame :

- ils stimulent l'appétit et favorisent le grignotage
- ils sont cancérigènes et très dangereux pour la santé
- ils ne font pas grossir et permettent de conserver la saveur sucrée dans les régimes des diabétiques et des obèses

L'aspartame, qui a pourtant fait l'objet de nombreuses études concernant son innocuité, est parfois présenté comme un « poison violent » pouvant provoquer toutes sortes de pathologies dont le cancer. La société Merisant (Canderel® en Europe et Equal® aux USA) rappelle que la DJA fixée par l'OMS est de 40 mg / kg PC/jour soit pour un individu de 60 kg une consommation d'environ 100 comprimés (ou 100 cuillères à café) de Canderel® en une journée.

Ce chiffre est très loin de la consommation quotidienne de la population.

En 2002, l'AFSSA réfute l'hypothèse du Dr Olney (psychiatre et chercheur à l'école de médecine de Washington) qui considérait en 1996 qu'il existait un lien entre la commercialisation de l'aspartame aux USA et l'augmentation de l'incidence des tumeurs du cerveau chez l'homme. En effet, l'AFSSA déclare que cette hypothèse n'a pas été confirmée par les données expérimentales animales et les données épidémiologiques humaines [97].

Le Dr Olney fonde ses propos sur les données du National Cancer Institut pour la période 1975-1992. Une relation entre la commercialisation de l'aspartame et la fréquence des tumeurs cérébrales dans les années 1980 est évoquée lors d'une étude épidémiologique. Seulement, ces conclusions ont vite été remises en cause par les scientifiques qui se sont aperçus que selon les données représentant toute la durée de l'étude de 1973 à 1992, la conclusion s'avère différente. En effet, l'augmentation de la fréquence des cancers commence dès 1973 et se stabilise dans les années 1980 [97].

Les données françaises confirment les données américaines. Le réseau FRANCIM (France-cancer-incidence et mortalité), qui centralise les registres français de cancer, a fourni des données d'incidence et de mortalité par cancer du cerveau (tumeurs des méninges et du cerveau). Ces données traduisent l'incidence (nombre de nouveaux cas apparus chaque année) des tumeurs cérébrales entre 1980 et 1997. Cette incidence se révèle être stable chez l'homme et en légère augmentation chez la femme [97].

En France, les données épidémiologiques des registres des cancers ne permettent pas de donner d'indication définitive sur une éventuelle relation entre l'aspartame et le nombre de tumeurs du cerveau, mais elles montrent qu'aujourd'hui la commercialisation de cet additif alimentaire en France ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de la fréquence des tumeurs cérébrales.

D'autres questions sont toujours présentes quant à la toxicité des métabolites de l'aspartame. Les trois métabolites incriminés sont l'acide aspartique, le méthanol, et la phénylalanine.

Acide aspartique

Chez l'homme, l'acide aspartique est éliminé majoritairement par les poumons sous forme de CO₂. C'est pour cette raison, entre autres, que la question de la neurotoxicité de l'acide aspartique ne se pose pas. De plus, l'acide aminé, après avoir traversé la barrière hémato-encéphalique (BHE), est rapidement renvoyé dans la circulation sanguine. Il ne peut pas y avoir d'accumulation dans les tissus cérébraux selon Maher en 1986 [97].

Le méthanol

Le méthanol apporté par 1 litre de boisson à l'aspartame est d'environ 48 mg, or la même quantité de jus de fruits naturels en apporte entre 200 et 280 mg. Donc l'aspartame, en qualité d'additif alimentaire, en apporte moins à l'organisme [97].

Les effets toxiques du méthanol se manifestent au niveau du système nerveux central (vision) après ingestion d'une quantité comprise entre 200 et 500 mg / kg PC. Ces effets seraient provoqués par les métabolites du méthanol qui sont le formaldéhyde, l'acide formique et le CO₂. Ces données relativisent les effets toxiques potentiels des métabolites du méthanol après exposition à l'aspartame, car les doses ingérées sont largement supérieures à la dose maximale apportée par l'aspartame.

En 1998, Trocho et son équipe ont montré que l'aspartame radio-marqué sur le méthanol formait des adduits stables sur l'ADN et les protéines hépatiques. Selon eux, l'accumulation de ces adduits (suite à des ingestions répétées d'aspartame) pourrait provoquer une cancérogenèse à long terme [84]. Mais rien n'a encore été démontré [97].

La phénylalanine

La phénylalanine produite dans l'intestin suite à l'ingestion d'aspartame est principalement utilisée pour la synthèse des protéines. En effet, elle s'intègre dans le pool des acides aminés. Une infime partie de la phénylalanine est éliminée sous forme de CO₂.

On sait qu'il n'y a pas d'accumulation de phénylalanine au niveau sanguin malgré l'ingestion répétée de doses d'aspartame. Le problème pourrait venir du passage à travers la BHE où la phénylalanine entrerait en compétition avec d'autres acides aminés.

Selon Mahler, la phénylalanine n'atteindrait pas le cerveau de la même façon selon ses différentes provenances : consommation d'aspartame ou ingestion de protéines alimentaires. C'est pourquoi, en dehors de toute prise alimentaire, l'ingestion d'aspartame augmenterait le taux de phénylalanine dans le cerveau.

Le problème se pose alors pour les personnes ayant des problèmes neurologiques (épilepsie) ou celles dont la phénylalanine-hydroxylase est défaillante. Cette hypothèse est soutenue par l'opinion du Dr Wurtman [97]. Il indique que l'augmentation de l'absorption cérébrale de phénylalanine pourrait altérer la synthèse de la sérotonine ou des catécholamines et ainsi provoquer des crises convulsives.

Cependant, selon la FDA et plusieurs auteurs, la consommation d'aspartame et les doses de phénylalanine qu'elle génère, sont nettement inférieures à celles pouvant provoquer des effets toxiques sur le cerveau [97]. Malgré cela, la présence de phénylalanine doit être mentionnée sur les produits contenant de l'aspartame qui est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

La question de l'innocuité de l'aspartame reste donc toujours posée. Malgré tout, il est toujours utilisé actuellement, c'est pourquoi il trouve sa place dans la prochaine partie. Nous allons effectuer une comparaison entre les trois produits sucrants leader sur le marché que sont le sucre, l'aspartame et la Stévia. Puis nous verrons comment la Stévia pourrait être utilisée dans deux populations à risque : les diabétiques et les obèses.

PARTIE 4

Discussion autour de la Stévia

Tout d'abord une étude comparative de la Stévia, de l'aspartame et du sucre nous permettra de mieux comprendre les différences et les ressemblances entre ces trois produits.

1. Etudes comparatives : Stévia, aspartame et sucre

A. Comparaison des effets de la Stévia, de l'aspartame et du saccharose sur différents paramètres

La Stévia est une alternative naturelle au sucre mais l'apparition de son goût est plus tardive et reste plus longtemps en bouche. A la différence du sucre, la Stévia n'apporte pas de calories malgré son pouvoir sucrant proche de 300. De plus, son effet sur la glycémie est faible.

Contrairement à la Stévia, l'aspartame est un édulcorant artificiel. Son pouvoir sucrant est de 200 et comme la Stévia sa valeur énergétique est nulle. En effet, malgré une valeur calorique de 4 kcal / g, la quantité d'aspartame nécessaire à l'obtention du goût sucré est très faible, c'est pourquoi on considère sa valeur énergétique comme nulle. L'aspartame possède également une apparition en bouche plus lente que le sucre mais plus prolongée.

Anton et son équipe, des chercheurs de l'Institut sur le vieillissement à l'Université de la Floride ont testé l'effet de la Stévia, de l'aspartame et du saccharose (sucre) sur la prise alimentaire, la satiété, la glycémie postprandiale et les niveaux d'insuline [3].

L'étude, réalisée en laboratoire, comptait 19 individus sains normaux (IMC = 20,0 à 24,9) et 12 individus souffrant d'obésité (IMC = 30,0 - 39,9), âgés de 18 à 50 ans. Le matin du premier jour les participants sont arrivés après 12 heures de jeûne et ont reçu un petit déjeuner normal de 469 kcal. Pendant trois jours, ces individus ont reçu des précharges de Stévia (290 kcal), d'aspartame (290 kcal) ou de saccharose (493 kcal) avant le déjeuner et le dîner, qui étaient eux-mêmes pauvres en calories.

Les précharges sont constituées de thé et de 400 g de biscuits à la pâte à tartiner sucrée soit avec de la Stévia, soit de l'aspartame, soit du saccharose.

Les participants ont fourni des échantillons de sang juste avant la précharge et 20 minutes après la précharge du déjeuner. Ils ont dû signaler leurs niveaux de faim et de satiété sur une échelle visuelle analogique (EVA) avant et après chaque repas, ainsi que 30 minutes après le repas de midi et toutes les heures après le déjeuner tout au long de l'après-midi.

Les valeurs de la glycémie et de l'insulinémie postprandiales pour la Stévia sont inférieures à celles de l'aspartame, elles-mêmes inférieures à celle du saccharose.

La quantité calorique ingérée est plus faible pour la Stévia et l'aspartame. Ceci étant dû à la précharge en saccharose qui est plus élevée en calories que les deux autres (493 kcal pour le saccharose contre 290 kcal pour la Stévia et l'aspartame).

Comme on peut le voir sur la figure 30, les participants ont consommé moins d'aliments sur la journée entière (précharge comprise) en utilisant l'aspartame et la Stévia. En consommant du saccharose en précharge, les volontaires ont ingéré 334 kcal de plus qu'avec la précharge à l'aspartame et 300 kcal de plus qu'avec la précharge à la Stévia.

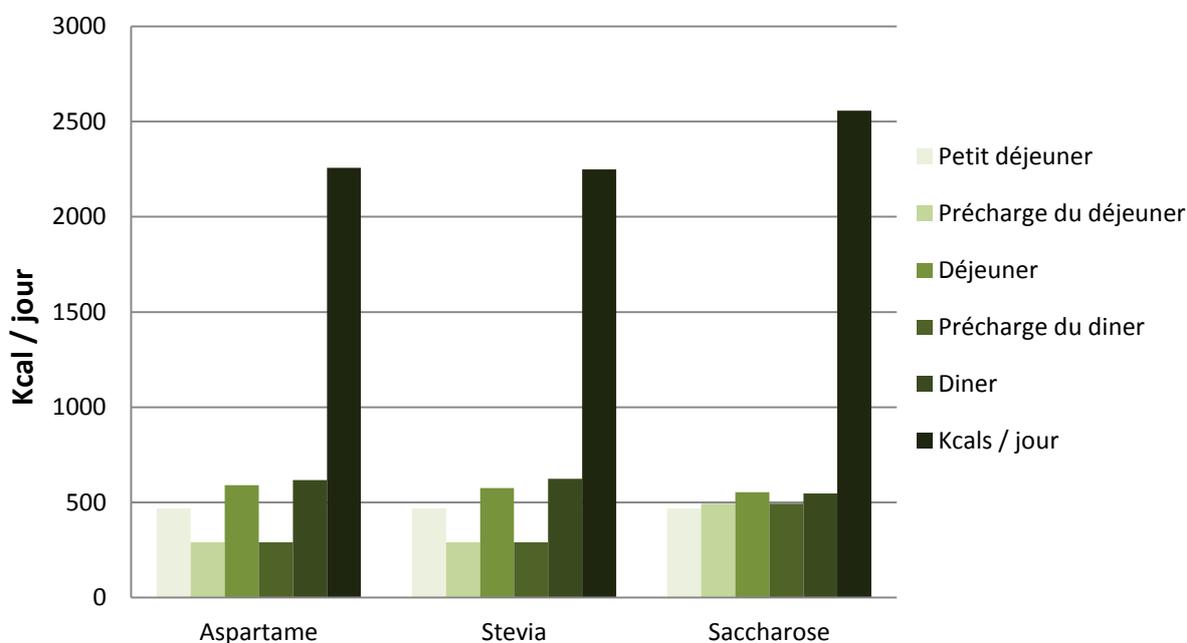


Figure 30 : Ration calorique apportée à chaque repas et sur la journée en fonction de la précharge utilisée [3].

Les repas du midi et du dîner ne comprennent pas l'énergie fournie par les précharges.

La glycémie et l'insulinémie postprandiales diminuées pour la Stévia et l'aspartame sont dues à une baisse des calories et des glucides ingérés.

On a constaté une plus forte diminution d'ingestion de calories pour la Stévia, alors que les précharges pour la Stévia et l'aspartame sont équivalentes en calories. Les calories additionnelles (+ 203 kcal) du saccharose, n'augmentent pas le niveau de satiété sur le court terme. La précharge de Stévia diminue la glycémie et l'insulinémie postprandiales suggérant que la Stévia peut participer à la régulation du glucose (car il y a la même quantité de calories ingérées pour la Stévia et l'aspartame).

Sur le schéma, on se base sur le calcul de l'aire sous la courbe pour les analyses. Les comparaisons ont montré que la glycémie postprandiale était significativement plus faible pour la Stévia que pour le saccharose (figure 31).

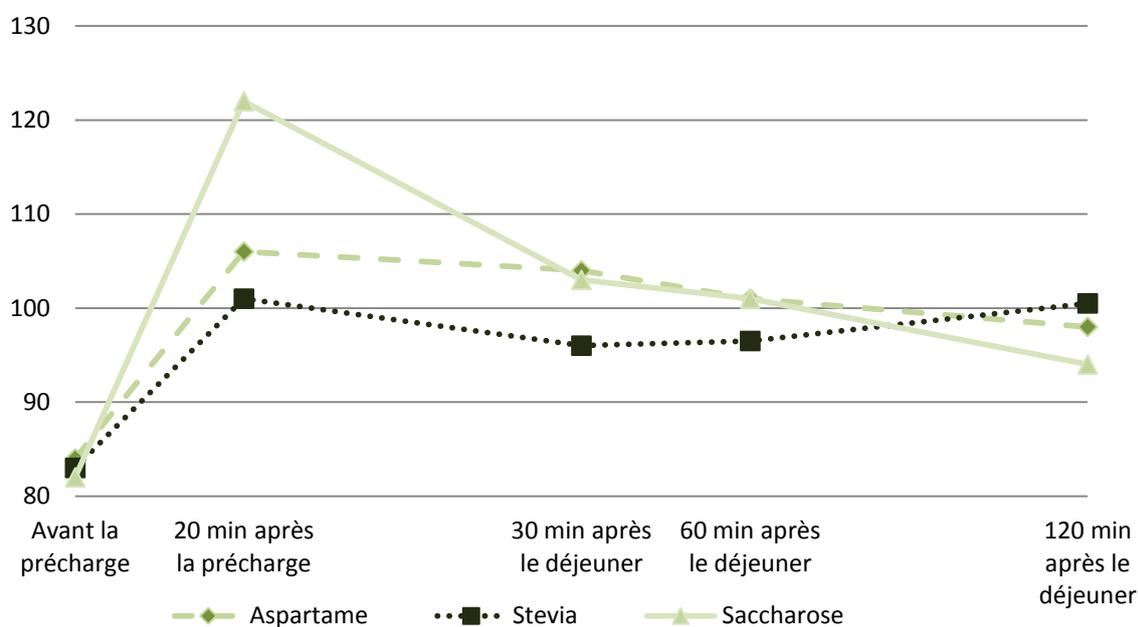


Figure 31 : Niveaux de glucose sanguin postprandiaux [3]

La glycémie postprandiale évaluée suite à la précharge à la Stévia s'avère être plus faible que celle due au saccharose. Ces valeurs plus faibles sont trouvées 20 minutes après la consommation de la précharge, 30 minutes après le repas de midi et jusqu'à 60 minutes après le déjeuner (figure 31).

Pour l'aspartame, la glycémie postprandiale est également plus faible qu'avec le saccharose mais jusqu'à 30 minutes seulement. Les valeurs concernant la précharge à la Stévia sont plus faibles que celles de l'aspartame (figure 31).

En ce qui concerne l'insulinémie, les analyses ont révélé que les niveaux d'insuline postprandiale étaient plus faibles pour la Stévia que pour l'aspartame et le saccharose, comme le montre la figure 32.

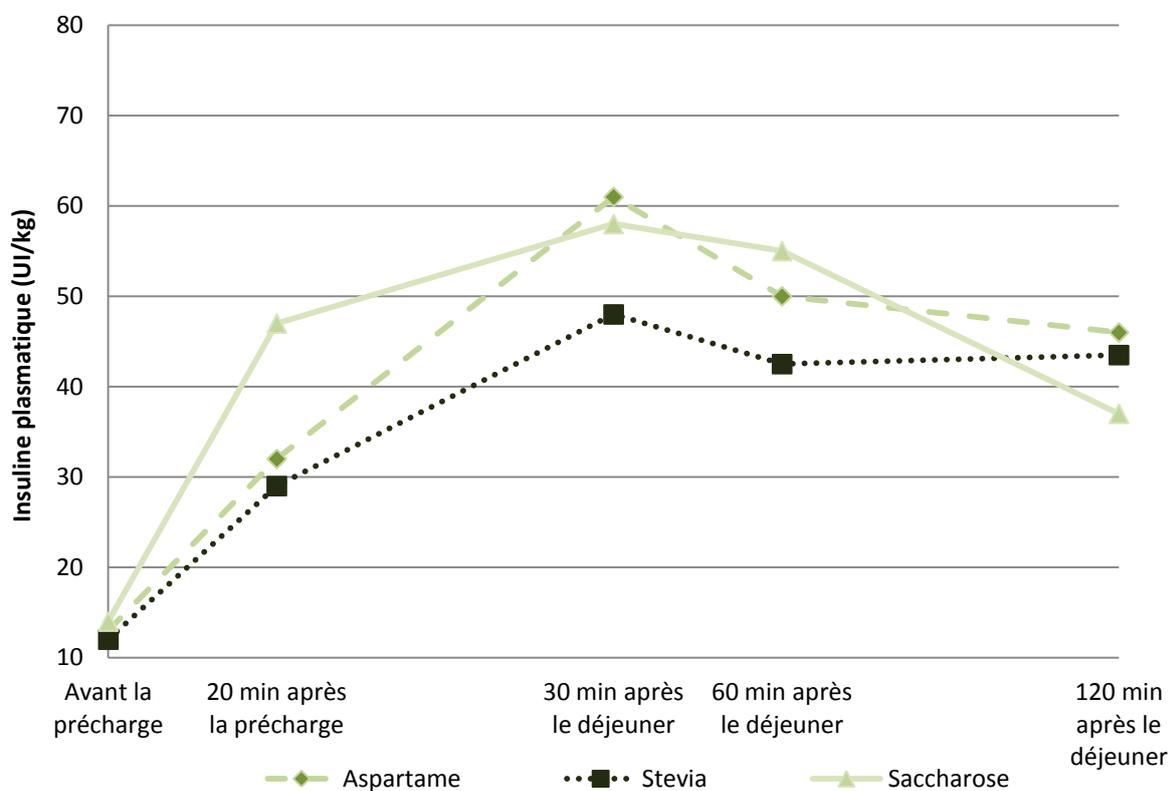


Figure 32 : Taux d'insulinémie postprandiale [3]

Les taux d'insuline sont significativement réduits à 30 et à 60 minutes après le repas de midi pour la Stévia, en comparaison de l'aspartame. Par rapport au saccharose, l'insulinémie provoquée par la Stévia s'est révélée être inférieure 20 minutes après la précharge, ainsi que 30 et 60 minutes après le repas de midi (figure 32).

20 minutes après la précharge, l'insulinémie due à l'aspartame était également plus faible que celle produite par le saccharose (figure 32).

La consommation de Stévia en précharge réduit considérablement les taux d'insuline postprandiale par rapport à l'aspartame et au saccharose, ainsi que la glycémie postprandiale par rapport au saccharose. La consommation d'aspartame en précharge réduit également la glycémie postprandiale par rapport au saccharose 20 minutes après sa consommation.

Ces effets sur la glycémie postprandiale sont probablement dus en grande partie à la baisse calorique des précharges à l'aspartame et à la Stévia par rapport à l'apport en glucides des précharges de saccharose. Toutefois, ces effets ne semblent pas être uniquement dus au peu de calories apportées par les précharges à la Stévia, car les participants ont consommé des quantités de calories identiques dans les précharges de Stévia et d'aspartame.

Cette étude est la première à tester directement les effets de la Stévia sur l'apport alimentaire, la satiété, la glycémie postprandiale et les niveaux d'insuline chez les humains.

Même avec une précharge moins calorique, la ration alimentaire du déjeuner et du dîner n'a pas augmenté. Ainsi, l'apport calorique des participants était plus faible dans le cas de la Stévia et de l'aspartame, par rapport au saccharose, uniquement en raison de la différence entre les montants caloriques des précharges utilisées dans l'étude.

De telles constatations suggèrent que le comportement alimentaire de l'homme peut ne pas être fortement lié à l'apport calorique précédant, au moins dans le court terme. Malgré une consommation plus faible en calories, les participants ont déclaré des niveaux de satiété similaires pour les trois produits. En effet, les précharges préparées à base de saccharose contenaient 203 kcal de plus que les autres. Or le surplus de calories n'a pas changé le niveau de satiété, au moins à court terme. C'est pourquoi des études devront être effectuées avec des précharges de même valeur calorique.

Quant à la satisfaction des participants du point de vue du goût, l'aspartame s'avère être plus agréable en bouche que la Stévia et le saccharose. On ne note pas de différence d'apparence, d'arôme, de douceur ou de texture entre ces deux derniers produits. Ce n'est donc pas le critère hédonique qui différencie la prise alimentaire.

A la fin de l'expérience, le verdict des chercheurs est le suivant : « La principale conclusion est que les participants n'ont pas compensé en mangeant plus, soit au déjeuner soit au dîner, quand ils ont consommé une précharge faible en calories contenant de la Stévia ou de l'aspartame par rapport à la consommation de précharges plus riches en calories contenant du saccharose. » [3].

B. Comparaison des apports énergétiques entre produits sucrés et édulcorés

Les industries agroalimentaires proposent depuis plusieurs années des produits portant la mention « light », ou « allégé en sucre ». Cela signifie que ce sont des produits peu caloriques en sucre. Pour réaliser ces produits, le sucre est souvent remplacé par des édulcorants et ils sont enrichis en lipides afin d'être savoureux.

Les sucres présents dans les aliments et les boissons apportent 4 kcal / g, or l'ajout de seulement quelques milligrammes d'édulcorant intense permet d'obtenir la même intensité sucrée sans apporter de calories (tableau 6). On pense depuis longtemps que l'utilisation de telles substances permettrait de conserver le plaisir associé au goût sucré en éliminant les calories apportées par les sucres. Ainsi chaque individu pourrait contrôler son poids plus facilement et même maigrir en utilisant ces substances.

Tableau 6 : Comparaison des apports entre produits sucrés et édulcorés [105]

	Apport en glucides simples (sucres)	Apport énergétique
1 morceau de sucre	5 g	20 kcal
1 comprimé d'édulcorant (aspartame ou Stévia)	0 g	0 kcal
1 verre de soda au cola sucré	16 g	63 kcal
1 verre de soda au cola light	0 g	0 kcal
1 barre de chocolat noir 70% cacao sucré	6 g	119 kcal
1 barre de chocolat noir 70% cacao édulcoré	1 g	102 kcal

La Stévia et l'aspartame ont des points positifs communs que le sucre n'a pas. En effet, ces deux édulcorants ne contiennent pas de calories. La quantité de produit nécessaire à l'obtention du goût sucré est faible car leur pouvoir sucrant est élevé.

Ces édulcorants ne favorisent pas la formation des caries.

La Stévia possède plusieurs avantages par rapport à l'aspartame. C'est une plante non toxique, dont les feuilles pourraient être utilisées à l'état naturel, sans subir la moindre transformation. L'extrait de Stévia peut être utilisé en cuisson car il est stable jusqu'à environ 200°C [159]. Il fond à une température de 196°C sans brunissement, ni décomposition [71]. De ce fait, son utilisation dans la cuisine de tous les jours est possible puisqu'il est résistant à la chaleur. Selon l'EUSTAS, la Stévia permet d'édulcorer les produits laitiers et les fruits mêmes acides tels que fraises, oranges et ananas. Elle s'avère stable à un pH compris entre 3 et 9 et n'est pas fermentable [12]. Par contre, la solubilité dans l'eau est faible [71]. La Stévia possède également des qualités comme l'amélioration du goût des aliments.

Elle a été testée cliniquement et n'entraîne aucun effet néfaste pour la santé même en cas d'utilisation prolongée. De plus, c'est l'édulcorant idéal pour les enfants car il ne cause pas d'effet de dépendance, ni de caries.

La Stévia n'entraîne pas de pic glycémique, à la différence du sucre, ce qui la rend utilisable comme édulcorant chez les diabétiques [159].

Le stévioloside, dont le pouvoir sucrant est 300 fois supérieur à celui du saccharose, possède un nombre de calories très proche de zéro, à la différence du sucre. Il posséderait également des effets positifs sur la réduction de la tension artérielle, en plus de réguler la glycémie.

La Stévia et le sucre complet ont en commun leur goût très sucré et un peu amer, avec un léger arrière-goût de réglisse.

Les Entretiens de Bichat de 2006 (session annuelle française de rencontres qui permettent échanges et formation médicale et scientifique délivrée par des experts référents aux médecins généralistes et professionnels de santé) ont étudié les édulcorants. A l'occasion de cette rencontre, Mme France Bellisle de l'Inra (Institut national de la recherche agronomique) a déclaré que l'utilisation d'édulcorants intenses dans certaines denrées alimentaires pourrait en diminuer la densité énergétique. Ceci ayant pour conséquence une diminution des apports énergétiques et un contrôle du poids plus facile (dans le cadre d'une alimentation équilibrée).

C. Comparaison des métabolismes

L'aspartame

Nous avons déjà décrit le métabolisme de l'aspartame page 114 dans le chapitre qui lui est consacré. Rappelons simplement que l'aspartame est métabolisé en trois produits qui sont : l'acide aspartique, la phénylalanine et le méthanol.

La Stévia

Comme nous l'avons déjà vu page 51, les extraits de Stévia ne s'accumulent pas dans l'organisme. En effet, les glycosides sont très peu absorbés par la muqueuse digestive de l'intestin grêle. Ils sont hydrolysés dans le gros intestin par les bactéries coliques et libèrent du stéviol.

Une partie du stéviol ainsi produit est réabsorbé et éliminé par les urines après conjugaison hépatique avec l'acide glucuronique. L'autre partie du stéviol s'élimine directement dans les matières fécales.

Le sucre (ou saccharose)

Le saccharose est un disaccharide de la famille des glucides. Les glucides, afin d'être absorbés dans la circulation, doivent être transformés en monosaccharides par le système digestif. Afin d'hydrolyser la molécule de saccharose, une molécule d'eau et une enzyme intestinale sont nécessaires.

La saccharase est l'enzyme qui scinde le saccharose en une molécule de fructose et une de glucose (figure 33). Cette enzyme est sécrétée par les cryptes de Lieberkühn qui sont des glandes de l'intestin grêle. Elle se retrouve alors dans la muqueuse intestinale.

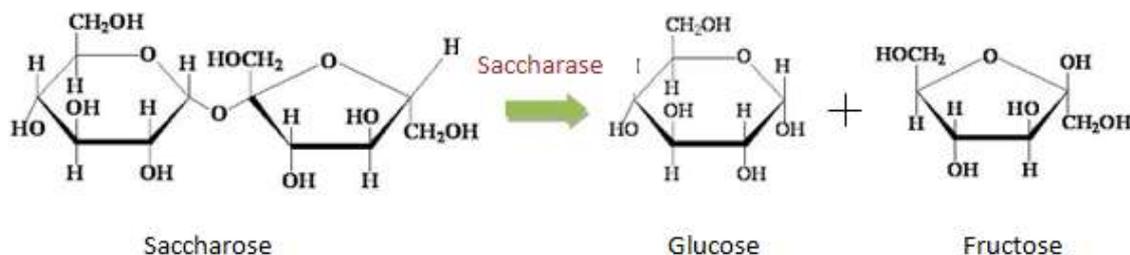


Figure 33 : Hydrolyse du saccharose

Après hydrolyse, le glucose est absorbé au niveau intestinal et se retrouve dans la circulation. Il pénètre alors dans les hépatocytes grâce à un transporteur membranaire GLUT2 (glucose transporter) par diffusion facilitée (figure 34 page 127). GLUT2 transporte également le galactose, le mannose et le fructose.

Une fois arrivé dans l'hépatocyte, le glucose subit une rapide transformation en glucose-6-phosphate qui constitue une étape nécessaire à son incorporation dans la glycogénogenèse ou la glycolyse.

La glycogénogenèse, à partir du glucose, est une voie importante de la transformation du glucose intrahépatocytaire en glycogène. En effet, le glycogène produit représente la forme de stockage intracytoplasmique du glucose. La synthèse de glycogène est réalisée à partir de glucose-1-phosphate et d'UTP-glucose (Uridine-Tri-Phosphate) grâce à la glycogène synthase (figure 34 page 127) [135].

La seconde voie d'utilisation du glucose n'est pas un moyen de stockage, comme le glycogène, mais un moyen de produire de l'énergie par glycolyse. Le glucose subit l'action d'une hexokinase et devient le glucose-6-phosphate. Ce dernier, sous l'action de la glucose-6-phosphate isomérase, permet d'obtenir le fructose-6-phosphate. Le passage du fructose-6-phosphate au fructose-1-6-diphosphate est une étape importante contrôlée par la phosphofructokinase 1 (PFK 1). La PFK 1 est inhibée par le citrate (premier produit du cycle de Krebs) et l'ATP. Le fructose-1-6-diphosphate est clivé par la fructose-diphosphate aldolase en glycéraldéhyde-3-phosphate et dihydroxyacétone phosphate. L'obtention du glycéraldéhyde-3-phosphate permet de synthétiser du pyruvate qui pourra subir différentes transformations afin de fournir de l'énergie à l'organisme (par l'intermédiaire du cycle de Krebs), ou comme précurseur pour la synthèse d'acides gras. On comprend alors pourquoi le sucre apporte des calories (figure 34 page 127) [135].

L'hydrolyse du saccharose alimentaire produit également du fructose qui participe au métabolisme des glucides par l'intermédiaire d'une conversion en métabolites intégrables dans la glycolyse. Au niveau hépatique, le fructose est phosphorylé par une fructokinase afin de devenir le fructose-1-phosphate. Il est ensuite transformé par une aldolase en glycéraldéhyde et en dihydroxyacétone phosphate. A partir de la dihydroxyacétone phosphate, et sous l'action de la triase kinase, il devient du glycéraldéhyde-3-phosphate. Ce dernier peut soit entrer dans la glycolyse, soit se convertir en fructose-1-6-diphosphate et donner du glucose ou du glycogène (figure 34 page 127) [135].

Après avoir comparé les produits sucrés et édulcorés, ainsi que leurs métabolismes dans l'organisme après ingestion orale, nous pouvons nous rendre compte que les édulcorants possèdent des avantages que le sucre n'a pas.

Et notamment pour les édulcorants intenses, dont la Stévia fait partie, celui de ne pas apporter de calorie et de ne pas jouer sur la glycémie. C'est pourquoi la Stévia pourrait représenter l'édulcorant « idéal » pour les personnes diabétiques et / ou obèses. L'aspartame remplissait déjà ce rôle, mais avec les polémiques l'ayant touché, les consommateurs commencent à perdre confiance. La Stévia pourrait donc être le nouvel espoir de ces populations condamnées à contrôler leur nutrition et leurs envies alimentaires.

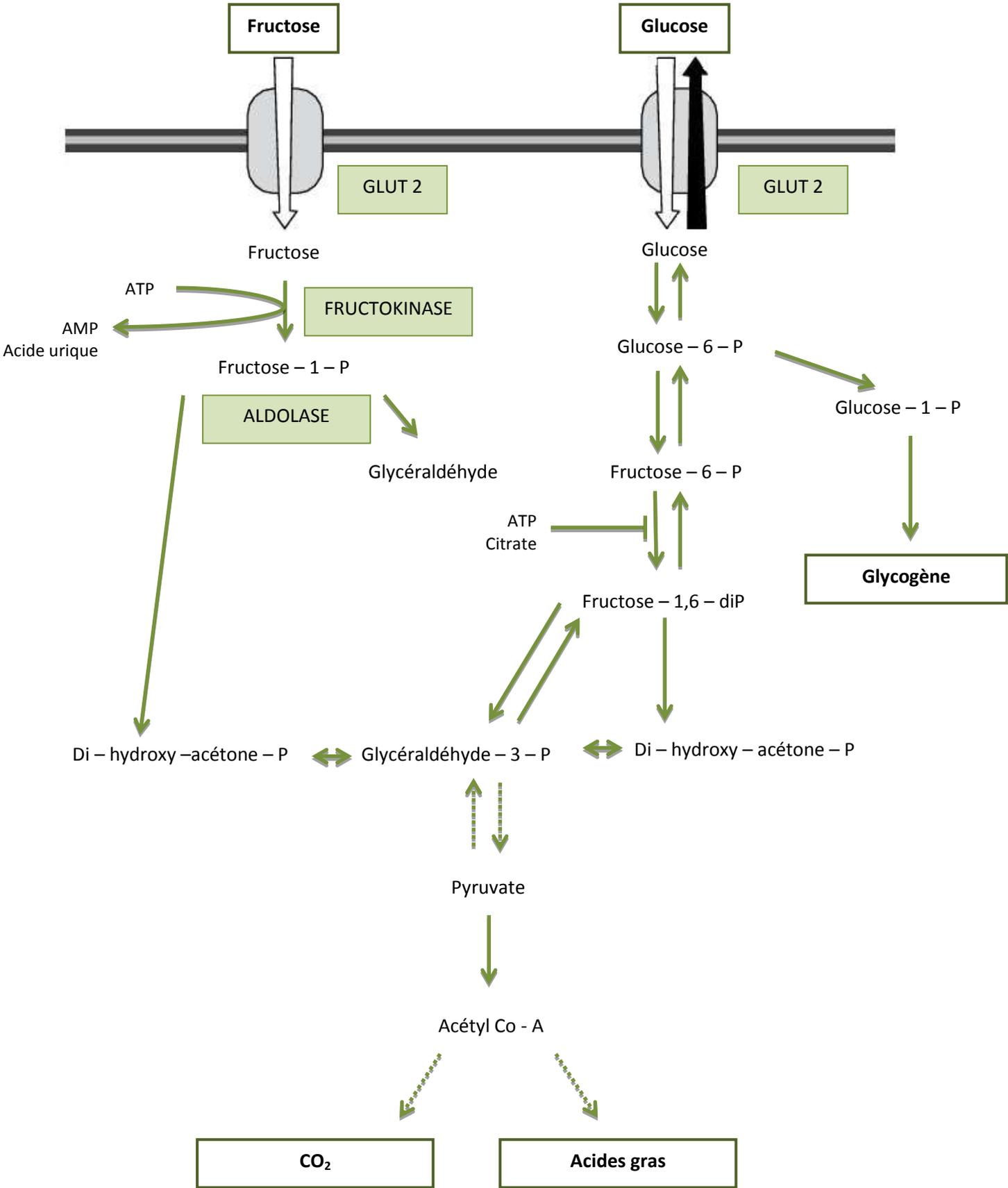


Figure 34 : Métabolismes hépatiques du glucose et du fructose [7]

2. La Stévia : un nouvel espoir pour les diabétiques et les personnes souffrant d'obésité ?

A propos de notre alimentation et de notre mode de vie, le professeur Geuns déclare : « Nous sommes des mangeurs malsains. Liées à l'alimentation, des maladies comme l'obésité, le diabète de type 2 et l'hypertension sont très fréquentes aujourd'hui. Il y a des pays où 5 à 10 % de la population est diabétique. En Europe, ils sont environ 55 millions de diabétiques âgés de 20 à 79 ans. Un manque d'exercice, combiné à trop de matières grasses, de rehausseurs de saveur, sel, et de sucres ajoutés, est un facteur clé dans ce domaine ». En France, le diabète de type 2 concerne plus de 2 millions d'individus.

Le diabète de type 2 (DT2) et l'obésité sont deux épidémies qui continuent à augmenter dans les pays industrialisés. Par exemple en Amérique, le nombre d'adultes en surpoids ou obèses représente les deux tiers de la population adulte. L'obésité risque d'entraîner, à long terme, d'autres pathologies comme le diabète ou des maladies cardiaques. Des recherches récentes ont montré des résultats prometteurs pour la Stévia en traitement de l'obésité et de l'hypertension artérielle.

C'est pourquoi on s'intéresse à la Stévia afin de pouvoir mettre ces personnes au régime, dans le but de les faire maigrir. En effet, on sait que les personnes souffrant de DT2 souffrent également de surpoids. Or la perte de poids provoque une amélioration de la tolérance à l'insuline et une régulation facilitée de la glycémie. De plus, l'utilisation de la Stévia permet aux individus de consommer un produit issu d'une plante et non d'un laboratoire de chimie.

A. Le diabète

Le diabète de type 2 constitue une pathologie chronique qui évolue de façon silencieuse et comporte deux phases : la phase d'insulino-résistance et la phase d'hyperglycémie.

La phase d'insulino-résistance passe souvent inaperçue car les symptômes ne sont pas ressentis. En effet, les tissus habituellement sensibles à l'insuline subissent une diminution de ses effets (contrôle de l'utilisation et du stockage des nutriments dans le foie, les muscles et le tissu adipeux). Elle permet la régulation de la lipogenèse, de la lipolyse, du transport de glucose, de la synthèse du glycogène, ainsi que de la synthèse protéique. C'est pourquoi ces changements sont souvent asymptomatiques. En revanche, quand survient la phase d'hyperglycémie, il y a de nombreux symptômes associés tels que la polyurie, la polydipsie, l'amaigrissement ou encore l'asthénie.

Parfois, la seule façon de s'apercevoir de la présence d'un diabète est la présence de complications. On peut observer des douleurs ou des crampes au niveau des jambes, des troubles visuels, de l'impuissance ou encore des pathologies cardiaque ou vasculaire, et parfois même un coma. Les complications du diabète ne sont pas à prendre à la légère, c'est pourquoi il faut tout faire pour les éviter car elles peuvent avoir de lourdes conséquences comme la cécité ou l'amputation.

Le diagnostic est facile à poser et repose sur une prise de sang réalisée à jeun. Si la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g / L (soit 7 mmol / L) à deux reprises, alors le diabète est avéré. Il peut être associé à d'autres signes comme l'IMC (indice de masse corporel = poids/taille²) supérieur à 27 (kg / m²) par exemple. Un moyen de surveiller le diabète d'un patient et les risques de complications, est de mesurer régulièrement (tous les trois mois) le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui est le reflet de la glycémie des trois derniers mois. Selon la HAS (Haute Autorité de Santé), les valeurs maximales de l'HbA1c sont :

- Diabète de type 2 traité par antidiabétiques oraux : < 6,5 %
- Diabète de type 2 traité par insuline : < 7 %
- Diabète de type 2 du sujet très âgé : < 8 %

La Stévia semble être utilisée depuis des années dans le traitement du diabète en Amérique du Sud, malheureusement sans preuve évidente.

Une étude a été réalisée afin de savoir si l'utilisation de la Stévia par les diabétiques avait un effet sur la glycémie et l'HbA1c [5]. Cette étude comprend 30 volontaires DT2, sous traitement, avec une HbA1c inférieure à 10 % et un IMC allant de 25 à 35.

L'étude a duré trois mois et a été réalisée en double aveugle : stéviol contre placebo. Le groupe sous stéviol recevait une capsule de 250 mg de stéviol, 3 fois par jour. On ne note pas de changement significatif entre le groupe placebo et le groupe stéviol que ce soit pour la glycémie ou l'HbA1c. Pour les deux groupes, la glycémie a diminué de 0,1 g / L, passant de 1,5 g / L à 1,4 g / L pour le groupe sous stéviol et de 1,3 g / L à 1,2 g / L pour le groupe placebo. Quant au taux d'HbA1c, les résultats sont sensiblement les mêmes dans les deux groupes : le groupe stéviol passe de 6,8 % à 6,6 % et le groupe placebo passe de 6,8 % à 6,7 %.

De manière générale, le stéviol est bien supporté mais il n'a pas montré d'effet bénéfique sur le DT2 au cours de cette étude.

Une autre étude randomisée, concernant la consommation de rébaudioside A est réalisée chez des DT2 pendant 16 semaines.

On retrouve également deux groupes de patients : 60 placés sous rébaudioside A et 62 sous placebo [51]. Chaque participant du groupe rébaudioside A reçoit une dose de 1000 mg / jour.

Tous les individus de l'étude étaient sous traitement oral hypoglycémiant (depuis minimum 3 mois) et leur HbA1c était inférieure à 9 %. Aucune différence significative entre les deux groupes concernant la glycémie ou l'HbA1c n'a été observée.

Certains sujets (27) sous rébaudioside A ont ressenti des effets indésirables tels que des symptômes grippaux, gastro-entérites, hémorragies gastro-intestinales. D'autres sujets sous placebo (23) ont subi des effets indésirables comme des bronchites, gastro-entérites et infections de l'appareil respiratoire supérieur.

La consommation de rébaudioside A n'a pas provoqué d'hypoglycémie, ni de changement dans l'homéostasie glucidique des DT2. Il est en général bien toléré sauf pour deux de ses effets indésirables qui sont sévères (bronchite et hémorragies gastro-intestinales).

Dans cette étude, comme dans la précédente, aucun changement n'est apporté par la Stévia sur la glycémie et l'HbA1c, mais son intérêt réside ailleurs. En effet la Stévia permet d'avoir un goût sucré qui n'engendre pas les conséquences délétères du saccharose chez les patients DT2. La Stévia a vraiment sa place dans la prévention primaire du DT2, notamment en cas de diabète héréditaire.

B. L'obésité

L'étude ObEpi 2009 a pour but d'évaluer la prévalence de l'obésité et du surpoids chez les adultes de plus de 18 ans en 2009, l'évolution de cette prévalence entre 1997, 2000, 2003, 2006 et 2009, la prévalence des facteurs de risque notamment constitutifs du syndrome métabolique et le tabagisme durant les mêmes périodes, et enfin la prévalence et l'évolution de la prévalence de l'obésité de la personne âgée de 65 ans ou plus (figure 35 page 131).

La prévalence de l'obésité est plus importante chez les femmes et augmente avec l'âge [147].

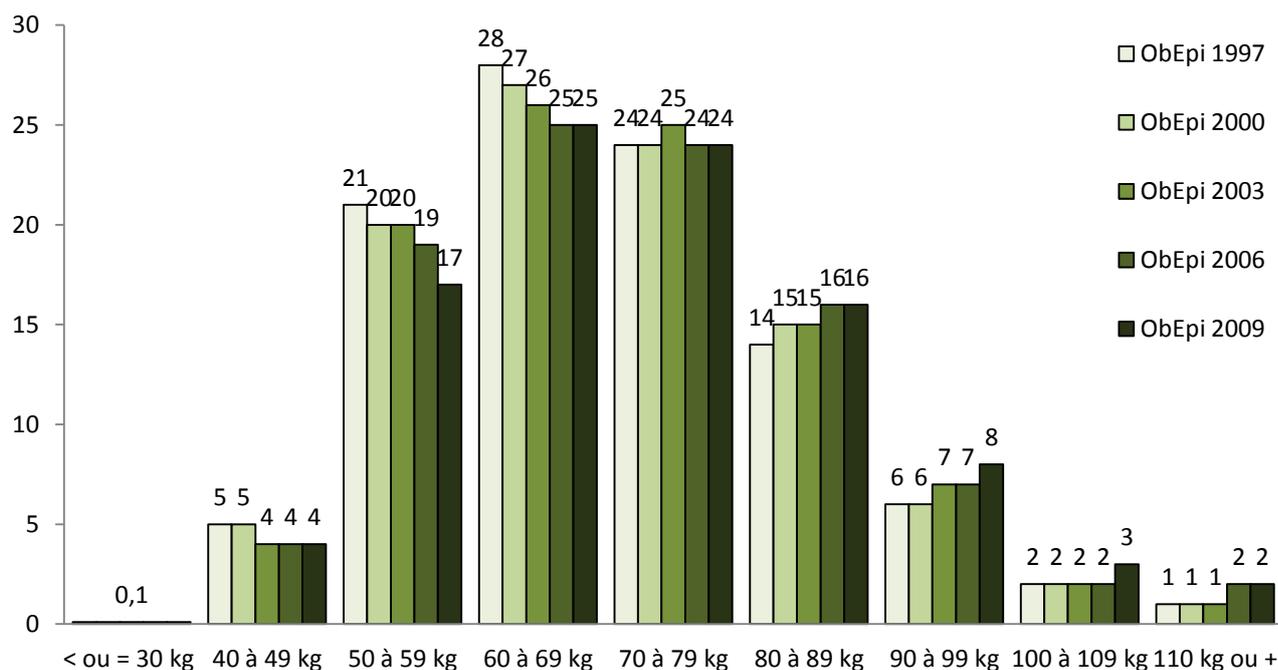


Figure 35 : Répartition de la population française en fonction du poids [147]

Nous allons décrire les résultats de cette étude ObEpi 2009, qui à cette date, est la plus récente. Chez les français adultes (18 ans et plus), 31,9 % ont un IMC compris entre 25 et 30 et sont en surpoids. On comptabilise également 14,5 % de personnes dont l'IMC est supérieur à 30, ce qui signifie qu'elles sont obèses.

La prévalence de 2009 est 10,7 % plus forte que celle de 2006 estimée à 13,1 %. Si on fait un rapide retour sur les prévalences des études précédentes on peut établir une moyenne d'augmentation d'environ 5,9 % par an depuis 1997 :

- + 18,8 % de 1997 à 2000
- + 17,8 % de 2000 à 2003
- + 10,1 % de 2003 à 2006

Cette prévalence est plus importante chez les femmes. En effet, elle est de 13,9 % pour les hommes et de 15,1 % pour les femmes. Néanmoins, la prévalence des hommes et des femmes a augmenté de manière identique depuis 2006 soit 11 % de plus. Malgré cela, une tranche d'âge est plus touchée que les autres par cette augmentation, il s'agit des 25-34 ans qui voit leur prévalence monter de 19,5 % en trois ans. De manière générale, quel que soit le sexe, la prévalence de l'obésité augmente avec l'âge.

Pour les femmes l'augmentation commence dès 35 ans, alors que pour les hommes elle ne débute qu'après 45 ans. Pour les deux catégories, on note un pic de prévalence entre 55 et 64 ans.

La prévalence de l'obésité dépend également d'autres facteurs que l'alimentation elle-même. Elle augmente malgré tout dans toutes les catégories socioprofessionnelles. Elle reste inversement proportionnelle au niveau d'instruction et à la taille de l'agglomération de résidence. L'obésité est évaluée par différents modes de calculs qui sont le poids, l'IMC et le tour de taille. En 2009, les français ont grossi en moyenne de 900 g par rapport à 2006, de 1,3 kg par rapport à 2003, de 2,3 kg par rapport à 2000 et de 3,1 kg par rapport à 1997. Ce qui est beaucoup par rapport à l'augmentation de la taille qui n'est que de 0,5 cm depuis 12 ans.

L'IMC moyen était de 24,3 en 1997 et passe à 25,3 en 2009 soit une augmentation de $1 \text{ kg} / \text{m}^2$. Cette augmentation suffit pour faire passer la population au-dessus de 25, c'est-à-dire dans la catégorie surpoids.

Le tour de taille a pris 4,7 cm depuis 1997 où il était de 85,2 cm. Il est en 2009 de 89,9 cm. On observe qu'il augmente avec l'âge, indépendamment du sexe. Cependant, le seuil NCEP (National Cholesterol Education Program) dont les valeurs limites sont respectivement 88 cm chez la femme et 102 cm chez l'homme, est dépassé, ce qui représente un facteur de risque propice aux pathologies cardiovasculaires et à l'insulino-résistance. Le nombre de sujets ayant dépassé ce seuil est passé de 25,3 % à 33,5 %.

Un des moyens de faire diminuer ces valeurs en constante augmentation serait, pour les personnes en surpoids, d'arriver à mieux gérer leur poids. La Stévia pourrait faire partie intégrante des régimes proposés aux personnes en surpoids ou obèses. En effet, elle permettrait de conserver le fameux « goût sucré » mais sans apporter de calories supplémentaires. En tant qu'édulcorant intense, elle présente l'avantage d'être acalorique.

Dans le cadre d'une alimentation équilibrée, la Stévia pourrait être utilisée ponctuellement pour changer les gestes quotidiens de certaines personnes en surpoids, comme sucrer un café par exemple. Le remplacement d'un morceau de sucre par un comprimé de Stévia pourrait s'avérer utile pour diminuer le nombre de calories consommées dans une journée. En effet, petit à petit, le remplacement du sucre (en dehors du sucre naturellement présent dans les aliments comme les fruits) pourrait faire perdre du poids aux individus obèses ou en surpoids. Ils pourraient ainsi continuer à se faire plaisir en consommant ce faux-sucre, et ne pas s'imposer de régime trop restrictif et gustativement désagréable. La Stévia pourrait représenter une arme importante dans l'observance d'un régime sur de longues durées.

CONCLUSION

En tant que pharmacien, il est intéressant de tenir compte du potentiel nutritionnel de l'herbe sucrée du Paraguay. En effet, à l'origine, le marché des édulcorants appartenait au circuit pharmaceutique et le sens étymologique du terme édulcorant était « apporter une saveur douce ». Aujourd'hui, les édulcorants occupent une place importante dans la sphère diététique d'une officine car, à présent, le terme signifie plutôt « sucrer sans calories ». C'est pourquoi les patients diabétiques ou en surpoids sont demandeurs de ces produits, non pas comme traitements potentiels, mais afin d'adoucir leur régime et ne pas se priver de tout goût sucré.

L'offre des édulcorants est surtout dominée par trois grands produits : la saccharine considérée comme l'édulcorant historique du circuit pharmaceutique, l'aspartame qui est l'édulcorant ayant été le plus controversé, et l'extrait de Stévia qui ne semble avoir que des effets positifs. Chacun de ces édulcorants semble trouver sa place car les consommateurs ne sont pas tous identiques. Néanmoins, selon le *Quotidien du Pharmacien* (6 octobre 2011, n°2864) la Stévia est plutôt bien accueillie au sein du réseau officinal : « on y trouve une offre courte dominée par trois substances, l'aspartame, la saccharine et l'extrait de Stévia, dont l'arrivée récente dans le rayon a provoqué un certain engouement chez les consommateurs. »

Mais avant d'en arriver là, le chemin a été long. Le professeur Geuns, l'entreprise Guayapi, les consommateurs eux-mêmes ont réclamé ce produit, mais son autorisation et sa commercialisation n'ont abouti qu'en 2009. Ce n'est pas sans compter quelques restrictions, car tous les glycosides n'ont pas été autorisés en même temps. De plus, les autorités jouent sur le tableau de l'innocuité. *Stevia rebaudiana* n'aurait pas démontré son innocuité, c'est pourquoi il y a eu un frein à sa commercialisation et sa légalisation. S'érige devant nous un paradoxe : la Stévia, utilisée depuis toujours par les Indiens Guarani, depuis plus de 40 ans par les Japonais n'aurait pas démontré son innocuité alors que l'aspartame, constamment décrié, interdit au Japon continue d'être commercialisé ?

Malgré tout, on peut se demander si les géants de l'industrie des édulcorants n'auraient pas cherché à retarder l'arrivée de la Stévia par peur de ce nouveau concurrent. Ont-ils exercé des pressions sur les autorités ? Nous n'aurons peut-être jamais la réponse à cette question. Mais une chose est sûre, à présent, nous avons la Stévia.

La Stévia ravive le marché des édulcorants, toujours considérés comme des produits chimiques. En effet, aujourd'hui les consommateurs cherchent à revenir vers des produits naturels, peu transformés. La Stévia devrait prendre de l'ampleur et s'intégrer à notre alimentation quotidienne.

En effet, pour le moment, la Stévia est l'édulcorant qui comporte le plus d'avantage : acalorique, non cariogène, utilisable en cuisson (à la différence de l'aspartame), et d'origine naturelle.

A l'officine, elle pourrait très bien devenir un produit de conseil très utile. En effet, rien que dans le cas des patients diabétiques, qui parfois sont accablés par la découverte de leur maladie et pensent à tous les aliments sucrés qu'ils ne pourront plus consommer, l'utilisation de la Stévia plutôt que du sucre apparaît comme une alternative évidente.

Dans le cas du surpoids ou de l'obésité, lorsque le régime hypocalorique est difficile à suivre, que les plats manquent parfois de goût, la Stévia est la bienvenue car elle apporte un peu de douceur et des sensations sucrées qui sont agréables et favorisent l'observance de tels régimes.

Dans cette thèse nous n'abordons les qualités de la Stévia que du point de vue édulcorant. Peut-être qu'un jour, les propriétés médicinales de l'usage traditionnel des Indiens Guarani, notamment sur l'hypertension, serviront à développer des molécules actives et pourquoi pas des médicaments ? Mais pour cela, la Stévia devra subir encore bien des analyses, des études et des contrôles. Cependant, à cet instant, ce qui nous intéresse est de savoir si la Stévia va devenir l'édulcorant le plus utilisé et prendre ainsi la tête de ce marché.

ANNEXES

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE

Arrêté du 6 septembre 2011 modifiant l'arrêté du 26 août 2009 modifié relatif à l'emploi du rébaudioside A (extrait de *Stevia rebaudiana*) comme additif alimentaire

NOR : EFIG121736A

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé, le ministre de l'agriculture, de l'alimentation, de la pêche, de la ruralité et de l'aménagement du territoire, le ministre auprès du ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, chargé de l'industrie, de l'énergie et de l'économie numérique, la secrétaire d'Etat auprès du ministre du travail, de l'emploi et de la santé, chargée de la santé, et le secrétaire d'Etat chargé du commerce, de l'artisanat, des petites et moyennes entreprises, du tourisme, des services, des professions libérales et de la consommation,

Vu le règlement n° 1333/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires ;

Vu le décret n° 2011-949 du 10 août 2011 modifiant le code de la consommation en ce qui concerne les additifs, les enzymes et les arômes destinés à l'alimentation humaine ;

Vu l'arrêté du 26 août 2009 modifié relatif à l'emploi du rébaudioside A (extrait de *Stevia rebaudiana*) comme additif alimentaire ;

Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en date du 18 juillet 2011,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – L'article 1^{er} de l'arrêté du 26 août 2009 susvisé est remplacé par les dispositions suivantes :

« *Art. 1^{er}.* – Le rébaudioside A (extrait de *Stevia rebaudiana*) répondant aux dispositions fixées en annexe I peut être employé en tant qu'additif alimentaire (édulcorant) dans les conditions fixées en annexe II du présent arrêté jusqu'à l'entrée en vigueur du règlement relatif aux glycosides de stéviol modifiant la liste communautaire d'additifs prévue à l'annexe II mentionnée à l'article 4 du règlement du 16 décembre 2008 susvisé. »

Art. 2. – 1^o L'annexe II de l'arrêté du 26 août 2009 susvisé est modifiée conformément aux dispositions de l'annexe du présent arrêté ;

2^o Les denrées alimentaires contenant le rébaudioside A (extrait de *Stevia rebaudiana*), mises sur le marché ou étiquetées conformément aux dispositions des articles R. 112-1 à R. 112-31 du code de la consommation avant le 7 septembre 2011 et qui ne sont pas conformes à l'annexe du présent arrêté, peuvent être commercialisées jusqu'à leur date de durabilité minimale ou leur date limite de consommation.

Art. 3. – La directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, la directrice générale de l'alimentation, le directeur général de la santé et le directeur général de la compétitivité, de l'industrie et des services sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 6 septembre 2011.

*Le ministre auprès du ministre de l'économie,
des finances et de l'industrie,
chargé de l'industrie,
de l'énergie et de l'économie numérique,
Pour le ministre et par délégation :
Le chef du service industrie,
Y. ROBIN*

*Le ministre du Travail,
de l'emploi et de la santé,
Pour le ministre et par délégation :*
*Le directeur général
de la santé,*
J.-Y. GRALL

*Le ministre de l'Agriculture, de l'alimentation,
de la pêche, de la ruralité
et de l'aménagement du territoire,
Pour le ministre et par délégation :*
*La directrice générale
de l'alimentation,*
P. BRAND

*La secrétaire d'Etat
auprès du ministre du Travail,
de l'emploi et de la santé,
chargée de la santé,
Pour la secrétaire d'Etat
et par délégation :*
*Le directeur général
de la santé,*
J.-Y. GRALL

*Le secrétaire d'Etat
auprès du ministre de l'économie,
des finances et de l'industrie,
chargé du commerce, de l'artisanat,
des petites et moyennes entreprises,
du tourisme, des services,
des professions libérales et de la consommation,
Pour le secrétaire d'Etat et par délégation :*
*Par empêchement de la directrice générale
de la concurrence, de la consommation
et de la répression des fraudes :*
Le chef de service,
S. MARTIN

ANNEXE

DEVIRES ALIMENTAIRES	DOSES MAXIMALES D'EMPRLOI (exprimées en responsabilité AI)
<p><i>Boissons non alcoolisées</i></p> <p>Boissons aromatisées à base d'eau à valeur énergétique réduite, ou sans sucre ajouté</p> <p>Boissons à base de lait et produits dérivés, ou de jus de fruits à valeur énergétique réduite, ou sans sucre ajouté</p> <p>Nectars de fruits, au sens du décret n° 2003-838 du 1^{er} septembre 2003 relatif aux jus de fruits et à certains produits similaires, à valeur énergétique réduite ou sans sucres ajoutés</p> <p style="text-align: center;"><i>Desserts et produits similaires</i></p> <p>Desserts aromatisés à base d'eau à valeur énergétique réduite, ou sans sucre ajouté</p> <p>Préparations à base de lait et produits dérivés, à valeur énergétique réduite, ou sans sucre ajouté</p> <p>Desserts à base de fruits et légumes, à valeur énergétique réduite, ou sans sucre ajouté</p> <p>Desserts à base d'œuf à valeur énergétique réduite, ou sans sucre ajouté</p> <p>Desserts à base de céréales, à valeur énergétique réduite, ou sans sucre ajouté</p> <p>Desserts à base de matières grasses, à valeur énergétique réduite, ou sans sucre ajouté</p> <p>Gâteaux de consommation, à valeur énergétique réduite, ou sans sucre ajouté</p> <p style="text-align: center;"><i>Confiseries</i></p> <p>Confiseries sans sucres ajoutés</p> <p>Micron-confiserie pour rafraîchir l'haleine sans sucres ajoutés</p> <p>Pastille rafraîchissante forte aromatisée pour la gorge sans sucres ajoutés</p> <p>Confiseries à base de cacao ou de fruits secs à valeur énergétique réduite, ou sans sucre ajouté</p> <p>Gommés à mâcher sans sucres ajoutés</p>	<p>240 mg/l</p> <p>240 mg/l</p> <p>300 mg/l</p> <p>300 mg/kg</p> <p>610 mg/kg</p> <p>1 000 mg/kg</p> <p>6 060 mg/kg</p> <p>2 000 mg/kg</p> <p>820 mg/kg</p> <p>5 500 mg/kg</p>

DENRÉES ALIMENTAIRES	DOSES MAXIMALES D'EMPLOI (exprimées en rébaudioside A)
<i>Autres produits</i>	
Bières sans alcool ou ayant une teneur en alcool ne dépassant pas 1,2 %	210 mg/l
« Bière de table/Tafelbier/Table Beer » (contenant moins de 6 % de moût primitif) sauf « Obergäriges Einfachbier »	210 mg/l
Bières ayant une acidité minimale de 30 milli-équivalents exprimée en NaOH	210 mg/l
Bières brunes de type oud bruin	210 mg/l
Boissons constituées d'un mélange de bière, de cidre, de poiré, de spiritueux ou de vin et de boissons non alcoolisées	450 mg/l
Boissons spiritueuses avec une teneur en alcool de moins de 15 % en volume	450 mg/l
Préparations de fruits et légumes à valeur énergétique réduite	610 mg/kg
Conserves de fruits et légumes aigres douces	300 mg/kg
Conserves et semi-conserves aigres douces de poissons et marinades de poissons, crustacés et mollusques	600 mg/kg
Denrées alimentaires destinées à être utilisées dans les régimes hypocaloriques destinés à la perte de poids au sens de l'arrêté du 20 juillet 1977 en application du décret du 29 août 1991 sur les produits diététiques et de régime	800 mg/kg
Aliments de régime destinés à des fins médicales spéciales au sens de l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales	1 000 mg/kg
Compléments alimentaires liquides au sens du décret du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires	600 mg/kg
Compléments alimentaires solides au sens du décret du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires	2 000 mg/kg
Compléments alimentaires à base de vitamines et/ou éléments minéraux sous forme de sirop ou à mâcher au sens du décret du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires	5 450 mg/kg
Edulcorants de table	Quantum satis

RÈGLEMENT (UE) N° 1131/2011 DE LA COMMISSION
du 11 novembre 2011

modifiant l'annexe II du règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les glycosides de stéviol

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires ⁽¹⁾, et notamment son article 10 et son article 30, paragraphe 5,

considérant ce qui suit:

- (1) Le règlement (CE) n° 1333/2008 établit une liste de l'Union des additifs alimentaires autorisés dans les denrées alimentaires et de leurs conditions d'utilisation.
- (2) L'Autorité européenne de sécurité des aliments (ci-après «l'Autorité») a évalué la sécurité des glycosides de stéviol, extraits des feuilles de la plante *Stevia rebaudiana* Bertoni, utilisés en tant qu'édulcorant, et a rendu son avis le 10 mars 2010 ⁽²⁾. L'Autorité a fixé une dose journalière acceptable (DJA) pour les glycosides de stéviol, exprimée en équivalents stéviols, de 4 mg/kg de poids corporel/jour. D'après des estimations prudentes de l'exposition des adultes et des enfants aux glycosides de stéviol, il est probable que la DJA soit dépassée aux doses maximales d'utilisation proposées.
- (3) Sur la base des conclusions de l'Autorité, les demandeurs d'autorisation ont proposé des doses d'utilisation révisées, en septembre 2010, sur lesquelles l'avis de l'Autorité a été sollicité. Une déclaration sur une nouvelle évaluation de l'exposition au produit a été publiée en janvier 2011 ⁽³⁾. L'examen de ces doses d'utilisation révisées a cependant conduit à une conclusion très similaire, à savoir que tant chez l'adulte que chez l'enfant, la DJA pouvait être dépassée chez les grands consommateurs. L'exposition totale prévisible aux glycosides de stéviol devrait provenir en majeure partie de la consommation de boissons aromatisées non alcoolisées (boissons rafraichissantes sans alcool).
- (4) En regard à la nécessité de mettre sur le marché de nouveaux produits à valeur énergétique réduite, il y a lieu de subordonner l'autorisation des glycosides de stéviol au respect de doses maximales d'utilisation appropriées. Étant donné la contribution significative potentielle des boissons rafraichissantes sans alcool à l'exposition aux glycosides de stéviol, il convient de prescrire, pour les boissons aromatisées, des doses d'utilisation moins élevées que les doses précédemment proposées et évaluées par l'Autorité.
- (5) La Commission demandera aux producteurs et aux utilisateurs de glycosides de stéviol de lui fournir des informations sur l'utilisation réelle de l'additif alimentaire concerné à la suite de son autorisation. La Commission mettra ces informations à la disposition des États membres. Au besoin, elle demandera à l'Autorité de procéder à une nouvelle évaluation de l'exposition, plus poussée, en tenant compte de l'utilisation réelle des glycosides de stéviol dans les différentes sous-catégories de denrées alimentaires et de la consommation d'aliments à valeur énergétique normale par rapport à celle d'aliments à valeur énergétique réduite.
- (6) Dans son avis, l'Autorité exprime la DJA de glycosides de stéviol en équivalents stéviols. L'exposition alimentaire aux glycosides de stéviol a également été exprimée en équivalents stéviols. Il convient donc que les doses maximales d'utilisation autorisées soient elles aussi exprimées en équivalents stéviols. Les doses maximales de glycosides de stéviol sont exprimées comme la somme de tous les glycosides de stéviol cités dans les spécifications et peuvent être converties en équivalents stéviols au moyen des coefficients de conversion figurant dans celles-ci.
- (7) Les mesures prévues au présent règlement sont conformes à l'avis du comité permanent de la chaîne alimentaire et de la santé animale et n'ont soulevé l'opposition ni du Parlement européen ni du Conseil.

A ADOPTÉ LE PRÉSENT RÈGLEMENT:

Article premier

Modification du règlement (CE) n° 1333/2008

L'annexe II du règlement (CE) n° 1333/2008 est modifiée conformément à l'annexe du présent règlement.

⁽¹⁾ JO L 354 du 31.12.2008, p. 16.

⁽²⁾ Avis scientifique du groupe sur les additifs alimentaires et les sources de nutriments ajoutés aux aliments concernant la sécurité des glycosides de stéviol pour les utilisations proposées en tant qu'additif alimentaire (Scientific Opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive), EFSA Journal (2010); 8(4):1537.

⁽³⁾ Déclaration de l'EFSA, «Revised exposure assessment for steviol glycosides for the proposed uses as a food additive», EFSA Journal (2011); 9(01):1972.

Article 2**Dispositions transitoires**

Par dérogation à l'article 2, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 1129/2011 de la Commission du 11 novembre 2011 modifiant l'annexe II du règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil par l'établissement d'une liste de l'Union des additifs alimentaires⁽¹⁾, les inscriptions à l'annexe II, par les

B et E, du règlement (CE) n° 1333/2008 relatives aux glycosides de stéviol (E 960) s'appliquent à compter de la date d'entrée en vigueur du présent règlement.

Article 3

Le présent règlement entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au Journal officiel de l'Union européenne.

Le présent règlement est obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tout État membre.

Fait à Bruxelles, le 11 novembre 2011.

Par la Commission

Le président

José Manuel BARROSO

⁽¹⁾ Voir page 1 du présent Journal officiel.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABUDULA R., JEPPESEN P.B., ROLFSEN S.E., XIAO J., HERMANSEN K.
Rebaudioside A potently stimulates insulin secretion from mouse islets : studies on the dose -, glucose -, and calcium-dependency
Metabolism, 2004, 53 : 1378-1381.
2. AKASHI H., YOKOYAMA Y.
Dried-leaves extracts of Stevia. Toxicological test
Shokuin Kogo, 1975, 80 : 34-43.
3. ANTON S.D., MARTIN C.K., HAN H., COULON S., CEFALU W.T., GEISELMAN P., WILLIAMSON D.A.
Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels
Appetite, 2010, 55 : 37-43.
4. AUBERTIN C., PINTON F., BOISVERT V.
Les marchés de la biodiversité
Paris, IRD Editions, 2008.
5. BARRIOCANAL L.A., PALACIOS M., BENITEZ G., BENITEZ S., JIMENEZ J.T., JIMENEZ N., ROJAS V.
Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics
Regul Toxicol Pharmacol, 2008, 51 : 37-41.
6. BEAUFORT B.
Domestication sociale et valorisation économique de la biodiversité : le cas de la plante Ka'a He'é (*Stevia rebaudiana* Bertoni), Paraguay
Mémoire de Master I: Paris III, 2011.
7. BERNEIS K., KELLER U.
L'augmentation de la consommation de fructose responsable du syndrome métabolique ?
Forum Med Suisse, 2006, 6 : 187-189.
8. BERTONI M.S.
Le Kaà Hê-é, its nature and properties
Anal Cient Paraguayos, 1905, 5 : 1-14.
9. BERTONI M.S.
Stevia rebaudiana, stevin and rebaudin, new sweet substances
Anal Cient Paraguayos, 1918, 2 : 129-134.
10. BLAYLOCK R.L.
Excitotoxins : The Taste That Kills
Albuquerque, Health Press, 1997, 248-254.
11. BRAHMACHARI G., MANDAL L.C., ROY R., MONDAL S., BRAHMACHARI A.K.
Stevioside and related compounds – molecules of pharmaceutical promise : a critical overview
Arch Pharm, 2011, 344 : 5-19.

12. BRANDLE J.E., ROSA N.
Heritability for yield, leaf : stem ratio and Stevioside content estimated from a landrace cultivar of *Stevia rebaudiana*
Can J Plant Sci, 1992, 72 : 1263-1266.
13. BRANDLE J.E., STARRATT A.N., GIJZEN M.
Stevia rebaudiana : its agricultural, biological and chemical properties
Can J Plant Sci, 1998, 78 : 527-536.
14. BRANDLE J.E., TELMER P.G.
Steviol glycoside biosynthesis
Phytochemistry, 2007, 68 : 1855-1863.
15. BRIDEL M., LAVIEILLE R.
Sur le principe à saveur sucré des feuilles de Kaà Hê-é
Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1931, 1123-1125.
16. CARAKOSTAS M., PRAKASH I., KINGHORN A.D., WU C.D., SOEJARTO D.D.
Steviol Glycoside
Dans : O' BRIEN NABORS L.
Alternative Sweeteners : Third edition, revised and expanded
New York, Marcel Dekker, 2012, 161.
17. CARIO F.
Stevia rebaudiana Bertoni
Rapport de recherche bibliographique - DESS Ingénierie documentaire
Ecole nationale Supérieure des Sciences de l'information et des bibliothèques, 2002.
18. CHAN P., TOMLINSON B., CHEN Y.J., LIU J.C., HSIEH M.H, CHENG J.T
A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension
Br J Clin Pharmacol, 2000, 50 : 215-220.
19. COHEN S.M.
Saccharin : past, present and future
J Am Diet Assoc, 1986, 86 : 929-931.
20. DAVEY J.M., LAIRD A.H., MORLEY J.S.
Polypeptides
III The synthesis of the C-terminal tetrapeptide sequence of gastrin, its optical isomers, and acylated derivatives
J Chem Soc Perkin 1, 1966, 5 : 555-566.
21. DAVID W.B.
The chemical composition of maple syrup
J Chem Educ, 2007, 84 : 1647-1650.
22. DE – OLIVEIRA V.M., FORNI – MARTINS E.R., MAGALHAES P.M., MARCOS N.A.
Chromosomal and morphological studies of diploid and polyploid cytotypes of *Stevia rebaudiana* Bertoni [Eupatorieae, Asteraceae]
Genet Mol Biol, 2004, 27 : 215-222.

23. FERRI L.A., ALVES – DO – PRADO W., YAMADA S.S., GAZOLA S., BATISTA M.R., BAZOTTE R.B.
Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension
Phytother Res, 2006, 20 : 732-736.
24. FLORA OF NORTH AMERICA EDITORIAL COMMITTEE (FNA)
Volume 21 : *Magnoliophyta : Asteridae (in part) : Asteraceae, part 3*
New York, Oxford University Press, 2006, 483-485.
25. FRY J.C., HOEK A.C.
Aspartame – Acesulfame : Twinsweet
Dans : O' BRIEN NABORS L.
Alternative Sweeteners : Third edition, revised and expanded
New York, Marcel Dekker, 2001, 481-498.
26. GARDANA C., SIMONETTI P., CANZI E., ZANCHI R., PIETTA P.
Metabolism of stevioside and rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* extracts by human microflora
J Agric Food Chem, 2003, 52 : 6618-6622.
27. GEUNS J.M.C.
Safety evaluation of Stevia and stevioside
Dans : ATTA-UR-RAHMAN
Studies in Natural Products Chemistry
Amsterdam, Elsevier, 2002, 299-319.
28. GEUNS J.M.C.
Molecules of interest : Stevioside
Phytochemistry, 2003, 64 : 913-921.
29. GEUNS J.M.C., AUGUSTIJNS P., MOLS R., BUYSE J.G., DRIESSEN B.
Metabolism of stevioside in pigs and intestinal absorption characteristics of Stevioside, Rebaudioside A and Steviol
Food Chem Toxicol, 2003, 41 : 1599-1607.
30. GEUNS J.M.C., BUYSE J., VANKEIRSBILCK A., TEMME E.H.M.
Metabolism of stevioside by healthy volunteers
Exp Biol Med, 2007, 232 : 164-173.
31. GOLDSMITH R.H.
Dulcin : a centennial perspective
J Forensic Sci, 1986, 31 : 333-336.
32. GOYAL S.K., SAMSHER, GOYAL R.K.
Stevia (*Stevia rebaudiana*) a bio-sweetener : a review
Int J Food Sci Nutr, 2010, 61 : 1-10.
33. GREGERSEN S., JEPPESEN P.B, HOLST J.J., HERMANSEN K.
Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects
Metabolism, 2004, 53 : 73-76.

34. HALLDORSSON T.I., STROM M., PETERSEN S.B., OLSEN S.F.
Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery : a prospective cohort study in 59 334 Danish pregnant women
Am J Clin Nutr, 2010, 92 : 626-633.
35. HELLIWELL C.A., SULLIVAN J.A., MOULD R.M., GRAY J.C., PEACOCK W.J., DENNIS E.S.
A plastid envelope location of Arabidopsis ent-kaurene oxidase links the plastid and endoplasmic reticulum steps of the gibberellins biosynthesis pathway
Plant J, 2001, 28 : 201-208.
36. HSIEH M.H., CHAN P., SUE Y.M., LIU J.C., LIANG T.H., HUANG T.Y., TOMLINSON B., CHOW M.S., KAO P.F., CHEN Y.J.
Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study
Clin Ther, 2003, 25 : 2797-2808.
37. HUGHES J., HUGHES M.A.
Multiple secondary plant product UDP-glucose glucosyltransferases genes expressed in cassava (*Manihot esculenta* Crantz) cotyledons
DNA Seq, 1994, 5 : 41-49.
38. ISHII E.L., BRACHT A.
Glucose release by the liver under conditions of reduced activity of glucose 6-phosphatase
Braz J Med Biol Res, 1987, 20 : 837-843.
39. JEPPESEN P.B., GREGERSEN S., ROLFSEN S.E., JEPSEN M., COLOMBO M., AGGER A., XIAO J., KRUIHOFFER M., ORNTOFT T., HERMANSEN K.
Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki rat
Metabolism, 2003, 52 : 372-378.
40. KENNELLY E.J.
Sweet and non-sweet constituents of *Stevia rebaudiana*
Dans : KINGHORN A.D.
Stevia : The genus Stevia
London, Taylor & Francis, 2002, 68-86.
41. KERR W.E., MELLO M.L., BONADIO E.
Mutagenicity tests on the stevioside from *Stevia rebaudiana* (Bert.)
Braz J Genet, 1983, 1 : 173-176.
42. KIM K., CHOI Y.H., CHOI Y.H.
Use of stevioside and cultivation of *Stevia rebaudiana* in Korea
Dans : KINGHORN A.D.
Stevia : The genus Stevia
London, Taylor & Francis, 2002, 197-202.
43. KINGHORN A.D., SOEJARTO D.D., NANAYAKKARA N.P., COMPADRE C.M., MAKAPUGAY H.C., HOVANEC – BROWN J.M., MEDON P.J., KAMATH S.K.
A phytochemical screening procedure for sweet ent kaurene glycosides in the genus stevia
J Nat Prod, 1984, 47 : 439-444.

44. KIRKLAND J.
Low-carb cooking with Stevia : the naturally sweet & calorie-free herb
Arlington, Crystal Health Pub, 2000.
45. KLEIN M., WEISSENBOCK G., DUFAUD A., GAILLARD C., KREUZ K., MARTINOIA E.
Different energization mechanisms drive the vacuolar uptake of a flavonoid glucoside and a herbicide glucoside
J Biol Chem, 1996, 271 : 29666-29671.
46. KOBAYASHI M., HORIKAWA S., DEGRANDI I.H., UENO J., MITSUHASHI H.
Dulcosides A and B, new diterpene glucosides from *Stevia rebaudiana*
Phytochemistry, 1977, 16 : 1405-1408.
47. KOYAMA E., KITAZAWA K., OHORI Y., IZAWA O., KAKEGAWA K., FUJINO A., UI M.
In vitro metabolism of the glycosidic sweeteners, stevia mixture and enzymatically modified stevia in human intestinal microflora
Food Chem Toxicol, 2003, 41 : 359-374.
48. KOYAMA E., SOKAI N., OHORI Y., KITAZAWA K., IZAWA O., KAKEGAWA K., FUJINO A., UI M.
Absorption and metabolism of glycosidic sweeteners of stevia mixture and their aglycone, steviol in rats and humans
Food Chem Toxicol, 2003, 41 : 875-883.
49. LINA B.A.R., JONKER D., KOZIANOWSKI G.
Isomaltulose (palatinose) : a review of biological and toxicological studies
Food Chem Toxicol, 2002, 40 : 1375-1381.
50. LOW N.H., SPORNS P.
Analysis and quantitation of minor di- and trisaccharides in honey, using capillary gas chromatography
J Food Sci, 1988, 53, 558-561.
51. MAKI K.C., CURRY L.L., REEVES M.S., TOTH P.D., MCKENNEY J.M., FARMER M.V., SCHWARTZ S.L., LUBIN B.C., BOILEAU A.C., DICKLIN M.R., CARAKOSTAS M.C., TARKA S.M.
Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus
Food Chem Toxicol, 2008, 46 : S47-S53.
52. MC GARVEY D.J., CROTEAU R.
Terpenoid metabolism
Plant cell, 1995, 7 : 1015-1026.
53. MELIS M.S.
Effects of chronic administration of *Stevia rebaudiana* on fertility in rats
J Ethnopharmacol, 1999, 67 : 157-161.
54. MILAGRE H.M.S., MARTINS L.R., TAKAHASHI J.A.
Novel agents for enzymatic and fungal hydrolysis of stevioside
Braz J Microbiol, 2009, 40 : 366-371.

55. MILLET – CLERC J.
A propos de quelques édulcorants
La phytothérapie européenne, 2011, 65 : 8-14.
56. MITSUHASHI H.
Safety of Stevioside.
In Tama Biochemical Co. Ltd. Report on Safety of Stevia, 1976 : 1-20
57. MITZUTANI K., TANAKA O.
Use of *Stevia rebaudiana* sweeteners in Japan
Dans : KINGHORN A.D.
Stevia : The genus Stevia
London, Taylor & Francis, 2002, 178-196.
58. MORI N., SAKANOUÉ M., TAKEUCHI M., SHIMPO K., TANABE T.
Effect of stevioside on fertility in rats
J Food Hyg Soc Jpn, 1981, 22 : 409-414.
59. MOSETTIG E., NES W.R.
Stevioside
The structure of the aglucon
J Org Chem, 1955, 20 : 884-899.
60. PAO S.S., PAULSEN I.T., SAIER M.H.Jr.
Major facilitator superfamily
Microbiol Mol Biol Rev, 1998, 62 : 1-34.
61. PEZZUTO J.M., COMPADRE C.M., SWANSON S.M., NANAYAKKARA D., KINGHORN A.D.
Metabolically activated steviol, the aglycone of stevioside, is mutagenic
Proc Natl Acad Sci USA, 1985, 82 : 2478-2482.
62. PLANAS G.M., KUC J.
Contraceptive properties of *Stevia rebaudiana*
Science, 1968, 162 : 1007.
63. POSEY D.A., DUTFIELD G.
Le marché mondial de la propriété intellectuelle. Droits des communautés traditionnelles et indigènes
Centre de Recherches pour le Développement International : WWF - Fonds Mondial pour la Nature, 1997.
64. PRAKASH I., DUBOIS G.E., CLOS J.F., WILKENS K.L., FOSDICK L.E.
Development of rebiana, a natural, non-caloric sweetener
Food Chem Toxicol, 2008, 46 : S75-S82.
65. RAIFFAUD C.
Produits « bio » : de quelle qualité parle-t-on ?
Dijon, Educagri Editions, 2010.
66. RICHARD D.
Stevia rebaudiana : Nature's sweet secret
Bloomingdale, Vidal Health Publishing, 1996.

67. RICHMAN A., SWANSON A., HUMPHREY T., CHAPMAN R., MC GARVEY B., POCS R., BRANDLE J.
Functional genomics uncovers three glucosyltransferases involved in the synthesis of the major sweet glucosides of *Stevia rebaudiana*
Plant J, 2005, 41 : 56-67.
68. RITTER G., WAGNER A., WILL F.
Une nouvelle approche pour l'édulcoration des boissons à teneur réduite en calories : L'association d'édulcorants modernes intenses et de sirop de glucose équivalent dextrose
Boissons Bios Conditionnement, 1998, 29 : 33-36.
69. ROBERTS A., RENWICK A.G.
Comparative toxicokinetics and metabolism of rebaudioside A, stevioside and steviol in rats
Food Chem Toxicol, 2008, 46 : S31-S39.
70. SAKAMOTO I., YAMASAKI K., TANAKA O.
Application of ¹³C NMR spectroscopy to chemistry of natural glycosides : rebaudioside-C, a new sweet diterpene glycoside of *Stevia rebaudiana*
Chem Pharm Bull, 1977, 25 : 844-846.
71. SEIDERMANN J.
Steviosid, ein interessantes, natürliches Süßungsmittel
Die Nahrung, 1976, 20 : 675-679.
72. SHIBATA H., SONOKE S., OCHIAI H., NISHIHASHI H., YAMADA M.
Glucosylation of steviol and steviol-glucosides in extracts from *Stevia rebaudiana* Bertoni
Plant Physiol, 1991, 95 : 152-156.
73. SILVA A.R., SALDANHA C.M., BOELTER R., CHAGAS A.M.
Fertility of rats : Aqueous extract of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni and stevioside
Third Brazilian Seminar on *Stevia Rebaudiana* (Bert.), 1986.
74. SOEJARTO D.D., KINGHORN A.D., FARNSWORTH N.R.
Potential sweetening agents of plant origin
Organoleptic evaluation of *Stevia* leaf herbarium samples for sweetness.
J Nat Prod, 1982, 45 : 590-599.
75. SOEJARTO D.D., COMPADRE C.M., MEDON P.J., KAMATH S.K., KINGHORN A.D.
Potential sweetening agents of plant origin
Field search for sweet tasting *Stevia* species.
Econ Bot, 1983, 37 : 71-79.
76. SOEJARTO D.D.
Botany of *Stevia* and *Stevia rebaudiana*
Dans : KINGHORN A.D.
Stevia : The genus Stevia
London, Taylor & Francis, 2002, 18-39.
77. SOEJARTO D.D.
Ethnobotany of *Stevia* and *Stevia rebaudiana*
Dans : KINGHORN A.D.
Stevia : The genus Stevia
London, Taylor & Francis, 2002, 40-67.

78. SOFFRITI M., BELPOGGI F., MANSERVIGI M., TIBALDI E., LAURIOLA M., FALCIOCI L., BUA L.
Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice
Am J Ind Med, 2010, 53 : 1197-1206.
79. STARRATT A.N., KIRBY C.W., POCS R., BRANDLE J.E.
Rebaudioside F, a diterpene glycoside from *Stevia rebaudiana*
Phytochemistry, 2002, 59 : 367-370.
80. TANAKA O.
Steviol-glycoside : new natural sweeteners
Trends Anal Chem, 1982, 1 : 246-248.
81. TAUFEL K., FLEMM B.
Untersuchungen über *natürliche und künstliche Süßstoffe*. I Studien über den Süßungsgrad von Saccharin und Dulcin
Untersuchung Nahr Genussmittel, 1925, 50 : 264-273.
82. TOTTE N., CHARON L., ROHMER M., COMPERNOLLE F., BABOEUF I., GEUNS J.M.C.
Biosynthesis of the diterpenoid stéviol, an ent-kaurene derivative from *Stevia rebaudiana* Bertoni, via the methylerythritol phosphate pathway
Tetrahedron Letters, 2000, 41 : 6407-6410.
83. TOYODA K., MATSUI H., SHODA T., UNEYAMA C., TAKADA K., TAKAHASHI M.
Assessment of the carcinogenicity of stevioside in F344 rats
Food Chem Toxicol, 1997, 35 : 597-603.
84. TROCHO C., PARDO R., RAFECAS I., VIRGILI J., REMESAR X., FERNANDEZ – LOPEZ J.A., ALEMANY M.
Formaldehyde derived from dietary aspartame binds to tissue components in vivo
Life Sci, 1998, 63 : 337-349.
85. UDDIN M.S., CHOWDHURY M.S.H., KHAN M.M.M.H., UDDIN M.B. AHMED R., BATEN M.A.
In vitro propagation of *Stevia rebaudiana* Bertoni in Bangladesh
Afr J Biotechnol, 2006, 5 : 1238-1240.
86. VERRETT J., CARPER J.
Eating may be hazardous to your health
New-York, Simon and Schuster, 1994.
87. VIGNAIS P.V., DUEE E.D., VIGNAIS P.M., HUET J.
Effects of atractyligenin and its structural analogues on oxidative phosphorylation and on the trans location of adenine nucleoides in mitochondria
Biochim Biophys Acta, 1966, 118 : 465-483.
88. WANG L.Z., GOH B.C., FAN L., LEE H.S.
Sensitive high-performance liquid chromatography / mass spectrometry method for determination of steviol in rat plasma
Rapid Commun Mass Spectrom, 2004, 18 : 83-86.

89. WEIDENHAGEN R., LORENZ S.
Palatinose 6-(α -glucopyranosido)-fructofuranose, ein neues bakterielles Umwandlungsprodukt der Saccharose
Zuckerindust, 1957, 7 : 533-534.
90. WHEELER A., BOILEAU A.C., WINKLER P.C., COMPTON J.C., PRAKASH I., JIANG X., MANDARINO D.A.
Pharmacokinetics of rebaudioside A and stevioside after single oral doses in healthy men
Food Chem Toxicol, 2008, 46 : S54-S60.
91. WOOD H.B., ALLERTON R., DIEHL H.W., FLETCHER H.G.
Stevioside
Structure of the glucose moieties
J Org Chem, 1955, 20 : 875-883.
92. XILI L., CHENGJIANY B., ERYI X., REIMING S., YUENGMING W., HAODONG S., ZHIYIAN H.
Chronic oral toxicity and carcinogenicity study of stevioside in rats
Food Chem Toxicol, 1992, 30 : 957-965.
93. YADAV A.K., SINGH S., DHYANI D., AHUJA P.S.
A review on the improvement of stevia [*Stevia rebaudiana* (Bertoni)]
Can J Plant Sci, 2011, 91 : 1-27
94. YAMADA A., OHGAKI S., NODA T., SHIMIZU M.
Chronic toxicity study of dietary stevia extracts in F344 rats
J Food Hyg Soc Japan, 1985, 26 : 169-183.
95. YAO Y., BAN M., BRANDLE J.
A genetic linkage map for *Stevia rebaudiana*
Genome, 1999, 42 : 657-661.

Bibliographie internet

96. ABONEOBIO (consulté le 28 février 2012)
Du rébaudioside A à la Stévia, ajouté dans les boissons mais interdite sur la table
Article, 2010.
<http://www.aboneobio.com/blog/post/2010/05/14/Du-rébaudioside-A-a-la-Stevia-ajoute-dans-les-boissons-mais-interdite-sur-la-table>
97. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS (AFSSA) (consulté le 3 mars 2012)
Rapport de l'agence française de Sécurité Sanitaire des Aliments sur la question d'un éventuel lien entre exposition à l'aspartame et tumeurs du cerveau
Rapport, 2002.
<http://www.eufic.org/upl/1/default/doc/AAAT-Ra-aspartame.pdf>
98. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS (AFSSA) (consulté le 10 mars 2012)
Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une autorisation provisoire, pour une durée de deux ans, d'emploi de stéviol, extrait de *Stevia rebaudiana*, en tant qu'édulcorant en alimentation humaine
Saisine 2008-SA-0108, 2008.
<http://www.anses.fr/Documents/AAAT2008sa0108.pdf>
99. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS (AFSSA) (consulté le 28 février 2012)
Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de stéviol en tant qu'additif en alimentation humaine
Saisine 2008-SA-0321, 2008.
<http://www.anses.fr/Documents/AAAT2008sa0321.pdf>
100. AGROBIO
Evaluation de la perméabilité intestinale des nutriments par le modèle *ex vivo* d'épithélium intestinal Caco-2
Cahier de paillasse du laboratoire, 2006.
http://www.labo-nutrinov.com/data/files/BIBFILE_FILE_K1ckrFD.pdf
101. BOUVYER A., BINET H. (consulté le 15 février 2012)
Stévia, les industriels se sucent sur notre santé
Dossier, 2011.
<http://www.quelle-sante.com/article/dossier-produit-biologique-edulcorant-stevia.html?page=2>
102. COMMISSION DU CODEX ALIMENTARIUS (consulté le 4 mai 2012)
Rapport de la quarante-deuxième session du comité du codex sur les additifs alimentaires
Rapport, 2010.
www.codexalimentarius.net/download/report/737/al33_12f.pdf
103. COMMISSION ON DIETARY SUPPLEMENT LABELS (consulté le 7 mai 2012)
Chapter I. Dietary Supplement Health And Education Act of 1994
Publication
<http://www.health.gov/dietsupp/ch1.htm>

104. CENTRE DE RECHERCHE POUR L'ETUDE ET L'OBSERVATION DES CONDITIONS DE VIE (CREDOC)
(consulté le 28 avril 2012)
Elaboration d'une table de composition nutritionnelle des aliments vecteurs de glucide simples
Cahier de recherche N°154, 2000.
<http://www.credoc.fr/pdf/Rech/C154.pdf>
105. DAINE F. (consulté le 21 février 2012)
Faux sucres : Lequel choisir ?
Article, 2011.
<http://www.lamaisondustevia.com/faux-sucres-lequel-choisir-a-104.html>
106. DELPAS C. (consulté le 18 janvier 2012)
La stévia, nouvel Eldorado des industriels
Article, 2011.
http://www.novethic.fr/novethic/rse_responsabilite_sociale_des_entreprises,pratiques_commerciales,produits,la_stevia_nouvel_eldorado_industriels,134245.jsp?ref=rss
107. ECOLE NATIONALE SUPERIEURE D'AGRONOMIE ET DES INDUSTRIES ALIMENTAIRES (ENSAIA)
Les édulcorants
Web Publication, 2008
<http://www.ensaia.inpl-nancy.fr/marie/web/ntic/pages/2008/hierna.html>
108. ECOLOGIST (consulté le 8 décembre 2011)
Aspartame
Web publication – THOMAS P., 2005.
<http://www.theecologist.org/investigations/health/268699/aspartame.html>
109. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (consulté le 4 mars 2012)
Neotame as a sweetener and flavour enhancer
Scientific opinion, 2007.
<http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/581.pdf>
110. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (consulté le 27 janvier 2012)
Scientific opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive
Opinion of the Scientific Committee, 2010.
<http://www.efsa.europa.eu/fr/scdocs/doc/1537.pdf>
111. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (consulté le 29 février 2012)
L'EFSA révisé l'évaluation de l'exposition des consommateurs aux glycosides de stéviol
Nouvelle, 2011.
<http://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/ans110126.htm>
112. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (consulté le 14 janvier 2012)
Call for scientific data on Aspartame (E 951)
Demande de données, 2011.
<http://www.efsa.europa.eu/fr/dataclosed/call/110601.htm>
113. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (consulté le 14 janvier 2012)
Aspartame
Dossier, 2012.
<http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/aspartame.htm>

114. EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) (consulté le 29 février 2012)
Additifs alimentaires
Dossier, 2012.
<http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/additives.htm>
115. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO) (consulté le 23 janvier 2012)
Isomalt
Web publication, 2008.
<http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/monograph5/additive-241-m5.pdf>
116. FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS (FAO) (consulté le 1 mars 2012)
Evaluation du risque chimique (JECFA)
Avis scientifique, 2012.
<http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/fr/>
117. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) (consulté le 1 mars 2012)
Dietary Supplements
Web publication, 2005.
<http://www.fda.gov/food/dietarysupplements/default.htm>
118. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) (consulté le 8 décembre 2011)
Agency response letter GRAS Notice No. 000253
GRAS Notice, 2008.
<http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASListings/ucm154989.htm>
119. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) (consulté le 12 mai 2012)
Generally Recognized as Safe (GRAS)
Publication, 2011.
<http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/default.htm>
120. GEUNS J.M.C.
Stevia rebaudiana, a sweetsimple story
NVGO Congres: Gezondheidsbevorderende voedingsmiddelen, Veldhoven (NEDERLAND), 2003.
<http://bio.kuleuven.be/biofys/ESC/French/SafetyStevia.htm>
121. GREENWICH MEANTIME
Map of Paraguay
Carte, 2012.
<http://www.greenwichmeantime.com/time-zone/south-america/paraguay/map-paraguay/index.htm>
122. GUAYAPI TROPICAL (consulté le 28 février 2012)
La Stévia : La plante alimentaire au fort pouvoir sucrant
Brochure
<http://www.guayapi.com/stevia.pdf>

123. HALLIDAY J. (consulté le 17 janvier 2012)
Palatinose gains novel approval in Australia, NZ
Web publication, 2007.
<http://www.foodnavigator.com/Financial-Industry/Palatinose-gains-novel-approval-in-Australia-NZ>
124. HOROWITZ R.M., GENTILI B.
Dihydrochalcone derivatives and their use as sweetening agents
United States Patent Office N°3087821, 1963.
<http://www.uspto.gov/>
125. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY INCHEM (IPCS INCHEM) (consulté le 6 décembre 2011)
4 – Ethoxyphenylurea
Web publication
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44aje37.htm>
126. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY INCHEM (IPCS INCHEM) (consulté le 6 décembre 2011)
Aspartame
Web publication
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je03.htm>
127. LA NUTRITION
Les édulcorants glucidiques
Web Publication, 2010.
<http://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/bien-acheter/les-additifs-alimentaires/les-edulcorants/les-edulcorants-glucidiques.html>
128. L'EXPRESS (consulté le 27 février 2012)
La stévia se lance sur le marché européen mais pas pour remplacer l'aspartame
Article, 2011.
http://www.lexpress.fr/actualites/1/actualite/la-stevia-se-lance-sur-le-marche-europeen-mais-pas-pour-remplacer-l-aspartame_1052776.html
129. L'USINE NOUVELLE (consulté le 27 février 2012)
L'Europe s'ouvre au Stevia
Article, 2011.
<http://www.usinenouvelle.com/article/l-europe-s-ouvre-au-stevia.N162796>
130. LE FIGARO (consulté le 13 avril 2012)
Sprite et Nestea mélangent le sucre et la stevia
Article, 2012.
<http://www.lefigaro.fr/societes/2012/03/07/20005-20120307ARTFIG00714-sprite-et-nestea-melangent-le-sucre-et-la-stevia.php>
131. LEFRANCOIS P., FUBY F. (consulté le 25 janvier 2012)
Petit glossaire des sucres
Dossier, 2008.
http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/ArticleComplementaire.aspx?doc=sucre_glossaire_do

132. LEGIFRANCE (consulté le 29 février 2012)
Arrêté du 26 août 2009 relatif à l'emploi du rébaudioside A (extrait de *Stevia rebaudiana*)
comme additif alimentaire
Arrêté, 2009.
http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=5ECFCFCFCE351DED126FBD42D304D42E.tpdjo04v_1?cidTexte=LEGITEXT000021022236&dateTexte=20090928
133. LEGIFRANCE (consulté le 29 février 2012)
Arrêté du 8 janvier 2010 modifiant l'arrêté du 26 août 2009 relatif à l'emploi du rébaudioside A
(extrait de *Stevia rebaudiana*) comme additif alimentaire
Arrêté, 2010.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000021683180&dateTexte=>
134. MATHIEU D. (consulté le 28 février 2012)
Guayapi Tropical condamné à une amende pour un édulcorant naturel, le Stévia
Article, 2008.
<http://www.tela-botanica.org/actu/article2785.html>
135. MEDIX (consulté le 3 mars 2012)
Métabolismes hépatiques
Cours
<http://www.medix.free.fr/sim/metabolisme-hepatique.php>
136. MIDMORE D.J., RANK A.H. (consulté le 7 novembre 2011)
A new rural industry - *Stevia* - to replace imported chemical sweeteners
Web publication, 2002.
<https://rirdc.infoservices.com.au/items/W02-022>
137. MINISTERE EN CHARGE DE LA SANTE (consulté le 28 février 2012)
Avis du 6 mai 1998 du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section de l'alimentation
et de la nutrition) relatif à l'emploi de *Stevia rebaudiana* sous forme de plantes et de feuilles
séchées comme nouvel additif alimentaire
Avis, 1998.
<http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/1998/98-27/a0271756.htm>
138. MISSION POSSIBLE WORLD HEALTH INTERNATIONAL (MPWHI) (consulté le 8 décembre 2011)
Meet our founder
Article
http://www.mpwhi.com/our_founder.htm
139. MISSION REGIONALE POUR L'INNOVATION ET L'ACTION DE DEVELOPPEMENT ECONOMIQUE
(MIRIADE) (consulté le 15 mai 2012)
Steval[®]. Sucrez vert !
Publication, 2010.
<http://www.miriade-innovation.fr/upload/editeur/ORY.pdf>
140. MOISES SANTIAGO BERTONI
Web photo, 2012.
<http://www.mosebertoni.ch/>

141. NEYRAT P. (consulté le 25 janvier 2012)
Edulcorants
Article, 2011.
<http://www.e-sante.fr/edulcorants/2/guide/480>
142. OFFICE FEDERAL DE LA SANTE PUBLIQUE (OFSP) (consulté le 24 février 2012)
Stevia rebaudiana : l'herbe à sucre
Article, 2011.
<http://www.bag.admin.ch/themen/lebensmittel/04861/04972/index.html?lang=fr>
143. PENNER R., SHANKS T., TIMCKE K., KRIGBAUM J., UNO J. (consulté le 23 février 2012)
Stevia from Paraguay
Document, 2004.
<http://paraguay.usaid.gov/sites/default/files/documents/stevia-from-paraguay.pdf>
144. PROGRAMME NATIONAL DE TRANSFERT DE TECHNOLOGIE EN AGRICULTURE (PNTTA) (consulté le 12 janvier 2012)
Une nouvelle plante sucrée au Maroc : *Stevia rebaudiana*. Exigences, techniques culturales et potentialités
Bulletin mensuel d'information, 2009.
http://www.vulgarisation.net/btt_174.pdf
145. REVUE DE L'INDUSTRIE AGROALIMENTAIRE (RIA) (consulté le 27 février 2011)
La commission ouvre le marché européen à la stévia
Article, 2011.
<http://www.ria.fr/actualites/edulcorants-la-commission-ouvre-le-marche-europeen-a-la-stevia-50317.html>
146. REUNIBIO
Feuille de Stevia
Web photo
http://reunibio.com/saint-valentin/Feuille_de_Stevia.jpg
147. ROCHE
Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité
Enquête, 2009.
http://www.roche.fr/gear/newcontents/servlet/staticfilesServlet?type=data&communityId=re719001&id=static/attachedfile/re7300002/re72700003/AttachedFile_10101.pdf
148. SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) (consulté le 11 novembre 2011)
Opinion on *Stevia rebaudiana* Bertoni plants and leaves
European commission, 1999.
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out36_en.pdf
149. SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) (consulté le 18 janvier 2012)
Re-evaluation of acesulfame K with reference to the previous SCF opinion of 1991
European commission, 2000.
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out52_en.pdf

150. SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) (consulté le 18 janvier 2012)
Opinion of the Scientific Committee on Food on sucralose
European commission, 2000.
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out68_en.pdf
151. SENTINEL CHEM
Sucralose
Web publication, 2012.
<http://sentinelchem.wikispaces.com/Jacqueline>
152. SEPPIC (consulté le 5 mai 2012)
Gamme REBATEN / STEVITEN
Site internet
<http://www.stevia-seppic.fr/stevia-rebaudiana/gamme-rebaten-steviten>
153. SITE OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENNE (EUROPA) (consulté le 8 décembre 2011)
Directive 89/107/CEE du 21 décembre 1988 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les additifs pouvant être employés dans les denrées destinées à l'alimentation humaine
Journal officiel de l'Union européenne, 1989.
http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav07_fr.pdf
154. SITE OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENNE (EUROPA) (consulté le 8 décembre 2011)
Directive 94/35/CE du 30 juin 1994 concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires
Journal officiel de l'Union européenne, 1994.
http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav10_fr.pdf
155. SITE OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENNE (EUROPA) (consulté le 8 décembre 2011)
Directive 95/31/CE du 5 juillet 1995 établissant des critères de pureté spécifiques pour les édulcorants pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires
Journal officiel de l'Union européenne, 1995.
http://ec.europa.eu/food/fs/sfp/addit_flavor/flav12_fr.pdf
156. SITE OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENNE (EUROPA) (consulté le 29 février 2012)
Décision de la commission du 22 février 2000 relative au refus d'autorisation de mise sur le marché de « *Stevia rebaudiana* Bertoni : plantes et feuilles séchées » en tant que nouvel aliment ou nouvel ingrédient alimentaire conformément au règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil
Journal officiel de l'Union européenne, 2000.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:061:0014:0014:FR:PDF>
157. SITE OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENNE (EUROPA) (consulté le 17 janvier 2012)
Décision de la commission du 25 juillet 2005 autorisant la mise sur le marché de l'isomaltulose en tant que nouvel ingrédient alimentaire
Journal officiel de l'Union européenne, 2005.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:199:0090:0091:FR:PDF>

158. SITE OFFICIEL DE L'UNION EUROPEENNE (EUROPA) (consulté le 29 février 2012)
Règlement (UE) n° 1131/2011 de la commission du 11 novembre 2011 modifiant l'annexe II du règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les glycosides de stéviol
Journal officiel de l'Union européenne, 2011.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:295:0205:0211:fr:PDF>
159. STEVIA (consulté le 24 février 2012)
L'édulcorant naturel qui menace l'aspartame
Site d'information, 2008.
<http://www.rebaudiana-stevia.com/sucre-stevia-rebaudiana-sucrette-recette-rebaudioside-extrait-bio-aspartame/description-de-la-stevia-rebaudiana/>
160. STEVIA PLANT
Comparison between stevia and common synthesized sweeteners
Web publication, 2006.
http://www.freewebs.com/stevia_egypt/chemistrystructure.htm
161. STEVIA – NATURA (consulté le 28 février 2012)
Réglementation en France
Article
<http://www.stevia-natura.fr/publication/index.php?page=page&pere=4&rubrique=53>
162. STEVIA – SUCRE (consulté le 11 novembre 2011)
La stevia
Site de vente et d'information, 2009.
<http://www.stevia-sucre.com/stevia>
163. TEREOS PURECIRCLE SOLUTIONS (consulté le 12 mai 2012)
Site internet, 2012.
<http://www.stevia-tereos-purecircle.com/>
164. THE NEW YORK TIMES (consulté le 8 décembre 2011)
Monsanto selling sweetener ingredient business
Web publication, 2000.
<http://www.nytimes.com/2000/03/28/business/company-news-monsanto-selling-sweetener-ingredient-business.html>
165. WIKIMEDIA COMMONS (consulté le 27 février 2012)
Stevia rebaudiana, classification APG III
Site d'information
http://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Stevia_rebaudiana?uselang=fr
166. WIKIPEDIA
Isomalt
Web Publication
<http://fr.wikipedia.org/wiki/Isomalt>
167. WIKIPEDIA
Isomaltulose
Web Publication
<http://fr.wikipedia.org/wiki/Isomaltulose>

168. WIKIPEDIA

Néohespéridine dihydrochalcone

Web Publication

http://fr.wikipedia.org/wiki/N%C3%A9ohesp%C3%A9ridine_dihydrochalcone

169. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (consulté le 3 mars 2012)

Evaluation of certain food additives

Sixty-ninth report, 2009.

http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_952_eng.pdf

170. ZENITH INTERNATIONAL

Study shows stevia remains a sweet health trend

The 2011 Zenith Report on Stevia, 2011.

<http://newhope360.com/news/study-shows-stevia-remains-sweet-health-trend>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 3 juillet 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : Véronique WAGNER

Sujet :De *Stevia rebaudiana* à la Stévia : parcours chaotique de
« l'herbe sucrée » parmi les édulcorants.Jury :Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur
Directeur : Mme Blandine MOREAU, Maître de ConférencesJuges : M. Jacques FLEURENTIN, Pharmacien
Mme Isabelle LESIEUR, Pharmacien

Vu,

Nancy, le

Le Président du Jury

Directeur de Thèse



Mme D. LAURAIN-MATTAR

Mme B. MOREAU

Vu et approuvé,

Nancy, le 14 JUIN 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 18.06.2012

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 4023

TITRE

**De *Stevia rebaudiana* à la Stévia :
Parcours chaotique de l' « herbe sucrée »
parmi les édulcorants**

Thèse soutenue le 03 Juillet 2012

Par Véronique WAGNER

RESUME :

La Stévia est une plante que les consommateurs Européens viennent de découvrir. Son parcours pour pouvoir être utilisée en France en tant qu'édulcorant a été long et fastidieux, du fait des contraintes de l'évaluation de sa sécurité d'emploi.

En effet, cette plante, considérée comme le plus grand concurrent de l'aspartame, est aujourd'hui présente dans les produits de certaines grandes marques. Elle possède des avantages comme sa stabilité au stockage, à l'utilisation, en plus d'être acalorique et acariogène. Un autre de ses atouts est son impact sur la régulation de la glycémie et de l'insulinémie, avec comme corollaire un potentiel bénéfique dans les cas particuliers du diabète et du surpoids.

Elle pourrait ainsi dominer le marché des édulcorants dans quelques années. C'est pourquoi industriels et cultivateurs travaillent ensemble au développement de ce produit.

MOTS CLES : *Stevia rebaudiana*, glycosides de stéviol, édulcorants, aspartame, législation, insulinémie, glycémie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Blandine MOREAU	Laboratoire de Pharmacognosie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle