

LES SUCRES : IMPACT SUR NOTRE SANTÉ MÉTABOLIQUE

J.P. Thissen¹, V. Maindix²

Summary

The role of sugars, in particular in the form of soft drinks, in the development of obesity and its metabolic and cardiovascular comorbidities is increasingly recognized. The mechanisms involved are probably multiple, but the energy content, the glycemic load and the liquid consistency play probably a more important role than the fructose content. The present recommendations encourage to limit the amount of added or free sugars to 10% maybe 5% of the daily energy intake. The replacement of sugars with sweeteners may be helpful. On a broader scale, education to a less intensely sweet taste is paramount.

KEYWORDS

Added sugars, free sugars, soft drinks, fructose, obesity, diabetes mellitus, cardiovascular diseases

Le rôle de la consommation de sucres, en particulier sous forme de sodas, dans le développement de l'obésité et de ses complications métaboliques et cardiovasculaires est de mieux en mieux établi. Les mécanismes impliqués sont probablement multiples, mais le contenu calorique, la charge glycémique et la consistance liquide semblent jouer un rôle plus important que le contenu en fructose. Les recommandations actuelles proposent de réduire les sucres ajoutés à 10% voire 5% de l'apport calorique quotidien. La substitution des sucres par des édulcorants pourrait être utile. À plus large échelle, l'éducation à un goût moins intensément sucré est capitale.

Plusieurs événements récents ont relancé le débat concernant les conséquences de la consommation de sucres sur la santé. Tout d'abord, des études épidémiologiques à grande échelle viennent de mettre en évidence un lien positif entre la consommation de sucres sous forme de sodas et le risque de mortalité cardiovasculaire (1,2). Ensuite, les dernières recommandations préconisent de réduire l'apport en sucres libres (aussi appelés sucres ajoutés) à 10% (voire 5%) de l'apport calorique quotidien (3,4). Les sucres libres désignent ceux ajoutés par le producteur, le cuisinier ou le consommateur, mais aussi ceux naturellement présents dans le miel, les sirops, jus de fruits et concentrés de fruits. Par contre, ceux naturellement présents dans les fruits, les légumes et le lait ne sont pas considérés comme sucres ajoutés. En outre, la Belgique, à l'instar d'autres pays, a instauré une taxe sur les sodas dans l'espoir de réduire la consommation de sucres ajoutés. Enfin, plusieurs experts proposent la restriction de l'apport en glucides comme première ligne de traitement du diabète sucré de type 2 (5). Tous ces éléments ont relancé le débat concernant le rôle du sucre dans le développement de l'obésité et de ses complications métaboliques et cardiovasculaires, un débat d'experts (6-8) vite relayé dans la grande presse.

QUELQUES DÉFINITIONS UTILES

Les glucides ou hydrates de carbone contribuent environ à la moitié de notre apport calorique. Sur base de leur structure chimique, ils se répartissent en glucides simples et complexes. Les premiers comprennent les monosaccharides (glucose, fructose, galactose) et les disaccharides (saccharose, lactose, maltose). Les seconds comprennent essentiellement l'amidon et accessoirement les fibres fermentescibles, ces dernières contribuant de façon marginale à notre apport calorique. Le sucre désigne le saccharose (ou sucrose) alors que les sucres recouvrent le saccharose mais aussi le glucose, le fructose, les mélanges glucose/fructose et selon le cas le lactose. Au cours du 19^{ème} et surtout 20^{ème} siècle, la consommation de sucres, en particulier de saccharose et de mélanges glucose/fructose (*high fructose corn syrup*) sous forme de sodas n'a cessé d'augmenter (9). En Belgique, selon la Fédération de l'Industrie des Eaux et Boissons (FIEB), la consommation annuelle de sodas s'élève à 127 litres par personne dont 30% avec édulcorants. Aux Etats-Unis, les sodas représentent plus d'un tiers des sucres ajoutés. Les sucres ajoutés représentent 13% de l'apport calorique quotidien

chez les adultes et 16% chez les adolescents. Ce pourcentage grimpe à plus de 25 % pour un Américain sur dix ! (10).

RISQUES POUR LA SANTÉ ASSOCIÉS À LA CONSOMMATION DE SUCRES

La majorité de nos connaissances dans ce domaine dérive d'études épidémiologiques, encore appelées observationnelles, et beaucoup plus rarement d'études interventionnelles. Plusieurs études épidémiologiques montrent que la consommation de sodas est associée à un risque accru de prise de poids (11-14), en particulier sous forme de graisse viscérale (15), mais également de diabète sucré (16-18) et de maladies cardiovasculaires (1). De façon intéressante, le risque de développer ces deux comorbidités persiste même après ajustement pour le poids, ce qui suggère que le risque n'est pas directement ou uniquement lié à la prise de poids en elle-même. D'autres affections voient également leur prévalence s'accroître avec la consommation de sodas sucrés, c'est le cas de la stéatose, de l'hypertriglycéridémie et des caries dentaires. De plus, quelques études interventionnelles (19;20) montrent que la réduction de l'apport en sucres ajoutés obtenue en substituant des sodas aux édulcorants (« allégés » ou *light*) aux sodas sucrés classiques est associée à une perte de poids, faible mais significative (études CHOICE et DRINK).

MÉCANISMES DE L'EFFET DÉLÉTÈRE DES SUCRES

Les mécanismes ont surtout été investigués dans le cadre de la consommation de sodas. L'effet délétère des sodas sucrés (saccharose ou mélanges fructose/glucose) est attribué notamment à leur charge glycémique élevée, c'est-à-dire leur pouvoir hyperglycémiant. En effet, plusieurs études indiquent qu'une alimentation à charge glycémique élevée augmente le risque de diabète sucré (21). Par définition, la charge glycémique d'un gramme de glucose est de 1. Si la charge glycémique d'une pomme ne s'élève qu'à 6, celle d'une cannette de soda (330 ml) s'élève à 22 ! La charge glycémique d'une portion d'aliment est considérée comme élevée au-delà de 20 (22).

Outre leur charge glycémique élevée, les sodas sucrés sont riches en fructose, un coupable souvent désigné comme responsable des problèmes de santé associés aux sodas classiques. Le fructose est un monosaccharide à très faible pouvoir hyperglycémiant présent naturellement dans les fruits (raisin, poire, pomme, figue, banane, cerise) et le miel, mais aussi dans le sucre de table (saccharose), le sirop d'agave et les sodas (saccharose ou mélanges glucose/fructose). Selon plusieurs sources, la consommation de fructose a été multipliée par un facteur 4 depuis 1900 et s'élèverait à 83 g/habitant/j aux USA, à parts égales sous forme de saccharose et de mélanges glucose/fructose (23) ! L'ingestion de grandes quantités de fructose (25% de l'apport calorique !) de façon prolongée induit une résistance à l'insuline, une intolérance glucidique, une hypertriglycéridémie, une adiposité viscérale et mime donc le syndrome métabolique

(7), un effet qui n'est pas retrouvé avec le glucose (24). Cet effet délétère n'est cependant pas observé si le fructose représente moins de 5-10% de l'apport en calories ou moins de 10 g/repas, en particulier s'il est consommé sous forme naturelle (fruits) et non ajoutée (sodas). Pour ces apports raisonnables, le fructose n'est probablement pas plus délétère que le saccharose ou le glucose, d'autant que fructose et glucose sont souvent consommés en quantités parallèles dans les sodas.... (25,26).

Indépendamment du type de sucres présents dans les sodas, la consommation de calories sous forme liquide est souvent responsable d'un moindre effet satiétogène que la même quantité de calories ingérée sous forme solide. Ceci est dû à l'absence de mastication, à la vidange gastrique rapide liée à la consistance liquide et peut-être à une absence de compensation par une réduction de l'apport calorique au cours du repas suivant (27). Ainsi donc, la consommation de calories « liquides » pourrait favoriser la prise de poids. À cela s'ajoute le fait qu'en raison de leur contenu élevé en eau, la consommation de sodas peut être stimulée par la soif et non par le besoin énergétique. S'ils corrigent le déficit hydrique, l'objectif recherché, les sodas positivent la balance énergétique, un effet non-recherché !

Enfin, chez certaines personnes, le sucre ou plutôt la saveur sucrée pourrait générer une forme d'addiction probablement liée à la capacité du sucre à stimuler les circuits nerveux de la récompense, d'où le risque de surconsommation et donc de prise de poids (28). Tous ces facteurs pourraient expliquer pourquoi une consommation importante de sodas peut contribuer à l'obésité et à ses complications métaboliques.

Il faut aussi reconnaître qu'une alimentation riche en sucres ajoutés est généralement associée à une diminution de la consommation d'aliments de haute densité nutritionnelle, c'est-à-dire riche en micronutriments, ce qui peut mener à une alimentation déséquilibrée.

QUELLE QUANTITÉ DE SUCRES AJOUTÉS RECOMMANDER ?

Plusieurs instances de santé publique ont émis des recommandations visant à limiter la consommation de sucres ajoutés. Parmi les plus laxistes, *The Institute of Medicine* (USA) recommande de ne pas dépasser 25% de l'apport calorique total ! A l'opposé, les plus sévères, à savoir, *The Scientific Advisory Committee on Nutrition* (UK, 2015) recommande moins de 5% de l'apport calorique total et *The American Heart Association* (2009) moins de 24 g/j pour une femme et moins de 36 g/j pour un homme. Les plus raisonnables, l'Organisation Mondiale de la Santé et la *Food and Drug Administration* (USA), recommandent un apport en sucres ajoutés de maximum 10% de l'apport calorique quotidien soit 50 g/j pour une femme et 62.5 g/j pour un homme. À titre d'exemple, une cannette de soda ou de jus de fruits (même sans addition de sucres) contient environ 35 grammes de sucres libres ou ajoutés.... (29).

Conditionnement	Prix public
Eperzan® 30mg 4 stylos	98,39€
Eperzan® 50mg 4 stylos	98,39€

Le seul GLP-1 RA hebdomadaire pour vos patients diabétiques de type II, remboursé en ajout à l'insuline basale

Once-weekly
Eperzan®
albiglutide

La simplicité d'une injection/semaine

Une efficacité comparable à l'insuline

- **basale** chez les patients prenant des ADO^{1,2}
- **prandiale** (3x/jour) lors de l'ajout à l'insuline basale^{1,3}

Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées et les réactions au site d'injection.¹

1x/sem.

Stylo à usage unique en injection sous cutanée



Veillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique "Effets indésirables" pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Eperzan

30 mg poudre et solvant pour solution injectable EU/1/13/908/001. Eperzan 50 mg poudre et solvant pour solution injectable EU/1/13/908/002. Classe sucrée en fonction de la teneur en glucides. Code ATC: A10BX13. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**: Chaque stylo délivre 30 mg ou 50 mg d'albiglutide par dose de 0,5 ml après reconstitution. L'albiglutide est une protéine de fusion recombinante consistant en 2 copies d'une séquence de 30 acides aminés d'un glucagon-like peptide 1, humain modifié, génétiquement fusionné par séries à l'albumine humaine. L'albiglutide est produit sur des cellules de *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Eperzan est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour améliorer le contrôle glycémique. **Monothérapie** : Chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. **Traitement en association** : En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline basale, quand ceux-ci, associés au régime alimentaire et à l'exercice physique, n'ont pas permis d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" pour les données disponibles sur les différents associations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Posologie** : La dose recommandée d'Eperzan est de 30 mg une fois par semaine, administrée par voie sous-cutanée (SC). La dose peut être augmentée jusqu'à 50 mg une fois par semaine sur la base de la réponse glycémique individuelle. Quand Eperzan est associé à un traitement en cours par la metformine, la posologie actuelle de metformine peut être maintenue. Une diminution de la dose d'insulino-sécrétagogues (comme les sulfamides) ou d'insuline administrés de façon concomitante peut être nécessaire afin de réduire le risque d'hypoglycémie lors de l'instauration d'Eperzan (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Effets indésirables"). L'utilisation d'Eperzan ne nécessite pas d'auto-surveillance glycémique particulière. Cependant, en cas d'association à un sulfamide ou à une insuline basale, l'auto-surveillance glycémique peut devenir nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide ou d'insuline basale. Eperzan peut être administré à n'importe quel moment de la journée, sans se préoccuper des repas. Eperzan doit être administré une fois par semaine, le même jour chaque semaine. Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire du moment que la dernière dose a été administrée au moins 4 jours auparavant. Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible dans les 3 jours suivant la dose oubliée. Par la suite, les patients peuvent reprendre leur prise de médicament à leur jour habituel d'administration. Si plus de 3 jours se sont écoulés depuis l'oubli de la dose, les patients devront attendre et administrer leur prochaine dose hebdomadaire telle que normalement prévue. **Patients âgés (≥ 65 ans)** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en raison de l'âge. L'expérience clinique chez les patients ≥ 75 ans est très limitée. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère et modérée (DFGe entre 60 et 89, entre 30 et 59 ml/min/1,73m² respectivement) (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Effets indésirables"). L'expérience chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (<30 ml/min/1,73m²) ou sous dialyse est très limitée et par conséquent Eperzan n'est pas recommandé dans cette population (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Effets indésirables"). **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Il n'y a eu aucune étude chez les patients ayant une insuffisance hépatique. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité d'Eperzan chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Eperzan est destiné à une auto-administration par le patient en injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou la partie supérieure du bras. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Chaque stylo injecteur doit être utilisé par une seule personne et est à usage unique. La poudre lyophilisée contenue dans le stylo doit être reconstituée avant l'administration. Pour les instructions complètes sur la reconstitution et l'administration d'Eperzan voir la rubrique "Précautions particulières d'élimination et de manipulation", voir RCP complet, et les instructions d'utilisation inscrites dans la notice. Lors de l'utilisation d'Eperzan avec une insuline, chaque médicament doit être administré par une injection séparée. Les deux médicaments ne doivent jamais être mélangés. Il est acceptable d'injecter Eperzan et l'insuline dans la même partie du corps mais les injections ne doivent pas être proches. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients", voir RCP complet. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** : Il n'y a aucune expérience thérapeutique avec Eperzan chez des patients diabétiques de type 1 et il ne doit pas être utilisé chez ces patients. Eperzan ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique. **Pancréatite aiguë** : Utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Dans des essais cliniques, des cas de pancréatites aiguës ont été rapportés en association avec Eperzan (voir rubrique "Effets indésirables"). Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë. Si une pancréatite est suspectée, Eperzan doit être arrêté; si une pancréatite est confirmée, Eperzan ne doit pas être repris. La prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents de pancréatite. **Hypoglycémie** : Le risque d'hypoglycémie est augmenté quand Eperzan est utilisé en association avec des insulino-sécrétagogues (comme les sulfamides) ou avec l'insuline. Par conséquent, les patients peuvent nécessiter une dose plus faible de sulfamide ou d'insuline pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques "Posologie et mode d'administration", "Effets indésirables"). **Maladie gastro-intestinale sévère** : L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. Eperzan n'a pas été étudié chez les patients ayant une maladie gastro-intestinale sévère, incluant la gastroparésie sévère, et par conséquent il n'est pas recommandé chez ces patients. **Insuffisance rénale** : Les patients ayant une insuffisance rénale sévère et recevant de l'albiglutide ont présenté une fréquence plus élevée de diarrhées, de nausées et de vomissements que les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Ces types d'événements gastro-intestinaux (GI) peuvent conduire à une déshydratation et à l'aggravation de la fonction rénale. **Arrêt du traitement** : Après l'arrêt, l'effet d'Eperzan peut perdurer car les taux plasmatiques d'albiglutide diminuent lentement sur environ 3 à 4 semaines. Le choix d'autres médicaments et de leur dose doit être fait en conséquence, car les effets indésirables peuvent continuer et l'efficacité peut, au moins partiellement, persister jusqu'à ce que les taux d'albiglutide diminuent. **Populations non étudiées** : Il n'y a aucune expérience chez les patients ayant une insuffisance cardiaque de classe III-IV telle que définie par la NYHA. Eperzan n'a pas été étudié en association avec l'insuline prandiale, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), ou avec les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). L'expérience de l'albiglutide en association avec les thiazolidinediones seuls, sulfamides + thiazolidinediones et metformine + sulfamides + thiazolidinediones est limitée. **Teneur en sodium** : Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,5 ml, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ». **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : Plus de 2 300 patients ont reçu Eperzan dans 8 études de phase III contrôlées contre placebo ou comparateur actif. Les traitements de fond dans ces études incluaient le régime alimentaire et l'exercice physique, la metformine, les sulfamides, les thiazolidinediones, l'insuline glargine, ou l'association de médicaments antidiabétiques. La durée des études allait de 32 semaines jusqu'à 3 ans. Les

catégories de fréquence des effets indésirables ci-dessous reflètent les données combinées pour les 2 posologies d'Eperzan, 30 mg ou 50 mg par semaine en sous-cutanée. L'effet indésirable le plus grave dans les essais cliniques a été la pancréatite aiguë (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Les effets indésirables les plus fréquents durant les essais cliniques, qui sont survenus chez ≥ 5 % des patients ayant reçu Eperzan ont été des diarrhées, des nausées et des réactions au site d'injection (incluant typiquement rash, érythème ou démangeaisons au site d'injection). **Résumé des effets indésirables** : Ci-dessous présentation des effets indésirables survenus le plus fréquemment parmi les patients traités par Eperzan par rapport aux patients traités par les comparateurs. Les effets indésirables issus d'une analyse poolée de sept études de phase III contrôlées contre placebo et comparateurs actifs sur la totalité de la période de traitement. Les fréquences observées chez les patients sont classées par système d'organes de classe et définies comme suit : très fréquent : ≥ 1/100 ; fréquent : ≥ 1/100 et < 1/100 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000 et < 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000 et < 1/1 000 ; très rare : < 1/10 000 et indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Infections et infestations** : Pneumonie (fréquent). **Affections du système immunitaire** : Réaction d'hypersensibilité (Rare). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Hypoglycémie (quand Eperzan est utilisé en association avec l'insuline ou un sulfamide) (très fréquent), Hypoglycémie (quand Eperzan est utilisé en monothérapie ou en association avec la metformine ou la pioglitazone) (fréquent). **Affections cardiaques** : Fibrillation/Flutter auriculaire (fréquent). **Affections gastro-intestinales** : Diarrhées, nausées (très fréquent) ; Vomissements, constipation, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien (fréquent) ; Pancréatite, obstruction intestinale (peu fréquent). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Réactions au site d'injection (très fréquent). **Description d'effets indésirables sélectionnés** : **Réactions allergiques** : Possibles réactions d'hypersensibilité (par exemple : prurit, érythème), incluant un cas de prurit généralisé et éruption cutanée avec dyspnée ont été rapportés au cours des essais cliniques avec albiglutide. **Pancréatite** : L'incidence des pancréatites (adjudiquées comme probablement liées au traitement) dans les études cliniques a été de 0,3 % pour Eperzan comparé à 0% pour le placebo et de 0,1 % pour les patients ayant reçu les comparateurs (c'est-à-dire liraglutide, pioglitazone, glimepiride, sitagliptine et insuline glargine) avec ou sans traitement de fond antidiabétique supplémentaire (ex. : metformine). **Événements gastro-intestinaux** : Les événements gastro-intestinaux sont survenus plus fréquemment avec Eperzan par rapport aux comparateurs (38 % versus 32 %). Diarrhée (13 % versus 9 %), nausées (12 % versus 11 %), vomissements (5 % versus 4 %) et constipation (5 % versus 4 %) ont été les plus fréquemment rapportés et la majorité des événements sont survenus dans les 6 premiers mois. Les événements gastro-intestinaux avec Eperzan sont survenus plus fréquemment chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe 15 à 59 ml/min/1,73 m²) que chez ceux ayant une insuffisance rénale légère ou une fonction rénale normale. **Réactions au site d'injection** : Les réactions au site d'injection (incluant typiquement rash, érythème ou démangeaisons au site d'injection) sont survenues chez 15 % des patients traités avec Eperzan comparés à 7 % pour l'ensemble des comparateurs et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 2 % de l'ensemble des patients traités avec Eperzan. Généralement, les réactions au site d'injection ont été d'intensité légère et n'ont pas nécessité de traitement. **Immuno-généricité** : Le pourcentage de patients ayant développé des anticorps sous traitement contre l'albiglutide a été de 4 % (128/934). Aucun de ces anticorps n'a démontré d'activité neutralisante vis à vis de l'albiglutide dans un essai *in vitro*, la formation d'anticorps a été généralement transitoire et n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité (HbA_{1c} et glycémie à jeun (FPG)). Bien que la plupart des patients ayant des réactions au site d'injection étaient négatifs en anticorps (~85 %), les réactions au site d'injection ont été rapportées plus fréquemment chez les patients positifs en anticorps (41 %, N = 116) que chez les patients négatifs en anticorps (14 %, N = 1 927). Ces événements ont été majoritairement d'intensité légère et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, le profil des événements indésirables était généralement similaire entre les patients positifs et négatifs en anticorps. **Hypoglycémie** : Des hypoglycémies sévères ayant requis l'aide d'une autre personne pour la traiter sont survenues peu fréquemment : 0,3 % pour les patients ayant reçu Eperzan et 0,4 % pour les patients ayant reçu un comparateur. La plupart des patients ayant eu des événements d'hypoglycémie sévères dans les études cliniques avaient reçu simultanément un sulfamide ou une insuline et aucun n'a nécessité une hospitalisation ou n'a conduit à l'arrêt du traitement. Quand Eperzan a été utilisé en monothérapie, l'incidence de l'hypoglycémie symptomatique (< 3,9 mmol/L) a été similaire pour Eperzan 30 mg (2 %), Eperzan 50 mg (1 %) et placebo (3 %). Le taux d'hypoglycémie symptomatique a été supérieur pour Eperzan lorsqu'il a été utilisé en association avec un sulfamide (15 % à 22 %) ou avec l'insuline (18 %) comparé aux associations n'incluant pas de sulfamide ou d'insuline (1 % à 4 %). Parmi les patients randomisés avec d'autres comparateurs, l'incidence de l'hypoglycémie symptomatique a été de 7 % à 33 % lorsqu'ils ont été associés à un sulfamide ou à une insuline et de 2 % à 4 % lorsqu'ils n'étaient pas associés à ces médicaments. **Pneumonie** : Une pneumonie est survenue chez 2 % des patients ayant reçu Eperzan comparés à 0,8 % des patients dans le groupe des comparateurs. Pour Eperzan, il s'agissait d'épisodes isolés de pneumonie chez des patients participant aux études de 32 semaines à 3 ans d'observation. **Fibrillation/Flutter auriculaire** : Une fibrillation/Flutter auriculaire est survenue chez 1 % des patients ayant reçu Eperzan et 0,5 % des patients dans le groupe des comparateurs. Aussi bien pour le groupe Eperzan que pour le groupe des comparateurs, les patients ayant eu ces événements étaient généralement des hommes, les plus âgés et ayant une insuffisance rénale. **Fréquence cardiaque** : Dans les études de Phase III chez des patients diabétiques de type 2, de faibles augmentations de la fréquence cardiaque (1 à 2 bpm) ont été observées avec l'albiglutide. Dans une étude approfondie du QT chez des sujets sains, une augmentation de la fréquence cardiaque (de 6 à 8 bpm) a été observée après une administration répétée d'albiglutide 50 mg par rapport aux valeurs à l'inclusion. **Arrêt de traitement** : Dans les essais cliniques ayant duré au moins 2 ans, 8 % des sujets du groupe Eperzan ont arrêté le traitement actif en raison d'événements indésirables comparés aux 6% dans le groupe comparateur. Les événements les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt d'Eperzan ont été des réactions au site d'injection et des événements GI, chacun < 2 %. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** (Agence Fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Eurostat - Rue de la Santé - 1050 Bruxelles) - Site internet: www.afssaps.be - e-mail: adverse.reactions@afssaps.be - Luxembourg - Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg. Site internet: www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Carrigrohilly, Carrigrohilly, County Cork, Irlande. **DATE D'APPROBATION DUTEXTE** : 12/2014 (v4). **MODE DE DELIVRANCE** : Sur prescription médicale.

Références : 1. EPERZAN® SmPC. - 2. Weissman PN & al. HARMONY 4. Diabetologia. 2014; 57(12): 2475-84. - 3. Rosenstock J & al. Diabet Care. 2014; 37: 1-9. GLP-1 RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; ADO = antidiabétique oral.

ER : GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo - Avenue Pascal 2-4-6 - 1300 Wavre



**VOUS POUVEZ
LE FAIRE
SANS LANCETTES***

**Bienvenue au système flash
d'autosurveillance du glucose**

Le temps de la glycémie avec lancettes
et électrodes est révolu†



FreeStyle
Libre
FLASH GLUCOSE MONITORING SYSTEM

Pour en savoir plus www.FreeStyleLibre.be



Pourquoi se piquer quand
il suffit de scanner?†

Abbott
A Promise for Life

* Scanning the sensor does not require lancets.

† A finger prick test using a blood glucose meter is required during times of rapidly changing glucose levels when interstitial fluid glucose levels may not accurately reflect blood glucose levels or if hypoglycaemia or impending hypoglycaemia is reported by the System or when symptoms do not match the System readings.

COMMENT RÉDUIRE L'APPORT EN SUCRES ?

Plusieurs approches peuvent être déployées pour réduire la consommation de sucres ajoutés. Au niveau de l'individu, il y a lieu de donner la préférence aux aliments sous forme naturelle, de privilégier des boissons alternatives aux sodas (eau, café, thé, tisane, eau aromatisée...), de limiter les aliments ultra-processés, éventuellement d'utiliser des édulcorants intenses, d'acheter les petits conditionnements et de lire les étiquettes de composition des aliments. En effet, de nombreux aliments contiennent des quantités insoupçonnées de sucres (jus de fruits, même « sans sucres... », *smoothies*, *energy drinks*, lait chocolaté, céréales petit-déjeuner, sirop d'agave, desserts lactés, ...).

Au niveau de la population, un arsenal de mesures peut être proposé selon l'échelle de Nuffield (30), d'un laisser-faire à une interdiction totale, en passant par tous les stades intermédiaires : informer sur les produits, accroître les choix, changer le produit par défaut, encourager un produit spécifique, décourager un produit spécifique et limiter le choix de produits.

Une question lancinante est de savoir quelle est la part de responsabilité qui revient à l'individu et celle qui revient à la société. Sans nier le rôle crucial de chacun dans le maintien de sa santé, il est légitime que les pouvoirs publics qui assurent une part importante du coût des soins de santé tentent d'agir pour limiter la consommation de sucres ajoutés et ainsi protéger le consommateur. Une piste privilégiée par plusieurs pays est la taxation des sodas sucrés. Le Mexique qui le premier a instauré une taxe de 10% sur les sodas sucrés a vu les ventes de sodas diminuer de 6% durant l'année qui a suivi (31). L'impact de cette mesure dans notre pays risque pourtant d'être moins important. En effet, notre consommation de sodas est largement inférieure à celle du Mexique, champion mondial dans cette catégorie. De plus, l'exemple du tabac montre que ce genre de mesure a un impact et une efficacité discutables. En outre, cette mesure présente le risque de diaboliser certains aliments tout en innocentant d'autres tout aussi délétères pour la santé (jus de fruits, mayonnaise...) et celui d'encourager la consommation d'autres boissons (boissons light, alcool...). Enfin, ne faudrait-il pas viser une approche plus globale de prévention de l'obésité, assortie de conseils positifs et d'alternatives réalistes (taille limitée, accès limité dans les écoles, réduction du contenu en sucre des sodas sucrés (32), étiquetage, ...), évitant ainsi une sur-simplification de la problématique de l'excès de poids... (33) ?

QUE PENSER DES ÉDULCORANTS ?

Les édulcorants sont des substances le plus souvent artificielles conférant un goût sucré et dépourvues de calories (« intense sweeteners »). Les plus utilisés par l'industrie, en particulier pour la production de sodas, sont historiquement la saccharine, et actuellement l'aspartame, l'acésulfame-K, le sucralose et plus récemment les stéviolosides d'origine naturelle. Quelques études observationnelles

ont suggéré que la consommation de certains de ces édulcorants sous forme de sodas pourrait être associée à une prise de poids (34) voire à un risque de diabète sucré (35) et d'hypertension artérielle (36). Cependant, d'autres études, interventionnelles cette fois (CHOICE, DRINK), montrent que la substitution de sodas sucrés par des sodas aux édulcorants (« allégés » ou *light*) diminue le poids corporel (19;20;37) et réduit la stéatose hépatique (38).

Comment expliquer que la consommation de sodas édulcorés puisse induire une prise de poids ? Plusieurs hypothèses ont été avancées. Il est tout d'abord possible que ce ne soit pas la consommation de sodas allégés qui induise une prise de poids mais l'inverse c'est-à-dire que l'obésité favorise la consommation de boissons allégées (relation de causalité inverse). Peut-être s'agit-il d'une distorsion cognitive, à savoir que le fait de consommer des sodas édulcorés déculpabilise le sujet de consommer en parallèle des aliments à haute densité énergétique et/ou des grandes portions. Enfin, il a été suggéré que la consommation de sodas édulcorés ne stimule pas le circuit dopaminergique de la récompense comme le fait la consommation de sucre (39). Dès lors les édulcorants diminueraient la capacité à réguler la prise d'aliments sucrés, avec un effet de compensation par l'ingestion de plus grande quantité d'aliments sucrés.

La toxicité de la plupart des édulcorants aux doses habituellement consommées semble être négligeable en dépit de nombreux risques évoqués régulièrement par la presse. Un travail récent suggère cependant que la consommation de certains édulcorants pourrait engendrer une résistance à l'insuline en modifiant le microbiote intestinal (40). Cette observation mérite certainement une confirmation avant qu'elle n'aboutisse à une révision des recommandations actuelles.

Y-A-T-IL DES RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES POUR LE SUJET DIABÉTIQUE DE TYPE 2 ?

Les recommandations en la matière restent floues. On peut néanmoins proposer de limiter la quantité de glucides à 45% de l'apport calorique quotidien (contre 55%) soit à 225 g pour un apport de 2000 kcal/j, de limiter les sucres ajoutés à 5% (contre 10%) soit 25g/j, d'éviter les boissons sucrées, de privilégier les aliments à faible index glycémique souvent riches en fibres solubles (légumes secs, avoine) et ingérés au cours de repas variés, et de distribuer la quantité de glucides au cours du nyctémère sur trois repas avec 10 à 20% des glucides au petit-déjeuner, 40 à 45% au repas de midi et du soir. La consommation de fructose sous forme de fruits n'exerce aucun effet délétère à la fois sur le contrôle glycémique et les triglycérides pour autant qu'elle ne soit pas excessive (moins de 12% de l'apport calorique).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Il existe indéniablement une association forte entre la consommation de sucres ajoutés, en particulier sous forme de sodas, et plusieurs comorbidités, dont la carie dentaire, l'obésité, le diabète sucré et les maladies cardio-vasculaires. Les mécanismes responsables sont probablement multiples, mais le contenu calorique, la charge glycémique et la consistance liquide semblent jouer un rôle plus important que le contenu en fructose. Les recommandations officielles proposent de réduire la contribution des sucres ajoutés ou libres à 10% voire 5% de l'apport calorique

quotidien. Il y a donc un intérêt à limiter la consommation de sodas sucrés, sans négliger les autres sources de sucres ajoutés, insidieusement cachés dans de nombreux aliments. La substitution des sucres par des édulcorants pourrait être utile dans certaines pathologies. À plus large échelle, l'éducation à un goût moins intensément sucré est capitale. Le consommateur est invité à prêter une plus grande attention aux étiquettes (41) et à éviter les aliments « pièges ». L'efficacité d'une taxe sur les sodas sucrés risque d'être négligeable sur les comorbidités liées à la consommation de sucres ajoutés.

RÉFÉRENCES

1. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R, Hu FB. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. *JAMA Intern Med* 2014 April;174(4):516-24.
2. Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Lim S, Ezzati M, Mozaffarian D. Estimated Global, Regional, and National Disease Burdens Related to Sugar-Sweetened Beverage Consumption in 2010. *Circulation* 2015 August 25;132(8):639-66.
3. 2015 - 2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015.
4. Note d'information sur l'apport de sucres recommandé pour les adultes et les enfants dans la directive de l'OMS. Organisation mondiale de la Santé. 2015.
5. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 2015 January;31(1):1-13.
6. Kahn R, Sievenpiper JL. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes?: we have, but the pox on sugar is overwrought and overworked. *Diabetes Care* 2014 April;37(4):957-62.
7. Bray GA, Popkin BM. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes?: health be damned! Pour on the sugar. *Diabetes Care* 2014 April;37(4):950-6.
8. Bes-Rastrollo M, Schulze MB, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA. Financial conflicts of interest and reporting bias regarding the association between sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review of systematic reviews. *PLoS Med* 2013 December;10(12):e1001578.
9. Brisbois TD, Marsden SL, Anderson GH, Sievenpiper JL. Estimated intakes and sources of total and added sugars in the Canadian diet. *Nutrients* 2014 May;6(5):1899-912.
10. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 February;4(2):174-86.
11. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004 August 25;292(8):927-34.
12. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011 June 23;364(25):2392-404.
13. Te ML, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2013;346:e7492.
14. Siervo M, Montagnese C, Mathers JC, Soroka KR, Stephan BC, Wells JC. Sugar consumption and global prevalence of obesity and hypertension: an ecological analysis. *Public Health Nutr* 2014 March;17(3):587-96.
15. Ma J, McKeown NM, Hwang SJ, Hoffmann U, Jacques PF, Fox CS. Sugar-Sweetened Beverage Consumption Is Associated With Change of Visceral Adipose Tissue Over 6 Years of Follow-Up. *Circulation* 2016 January 26;133(4):370-7.
16. Basu S, Yoffe P, Hills N, Lustig RH. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS ONE* 2013;8(2):e57873.
17. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Burley VJ. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr* 2014 September 14;112(5):725-34.
18. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, Mursu J, Hayashino Y, Bhupathiraju SN, Forouhi NG. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. *BMJ* 2015;351:h3576.
19. Tate DF, Turner-McGrievy G, Lyons E, Stevens J, Erickson K, Polzien K, et al. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2012 March;95(3):555-63.
20. de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012 October 11;367(15):1397-406.
21. Schulze MB, Liu S, Rimm EB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2004 August;80(2):348-56.
22. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic

RÉFÉRENCES

- load values: 2008. *Diabetes Care* 2008 December;31(12):2281-3.
23. White JS. Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *Am J Clin Nutr* 2008 December;88(6):1716S-21S.
 24. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, Griffen SC, Bremer AA, Graham JL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009 May;119(5):1322-34.
 25. Sievenpiper JL, de Souza RJ, Mirrahimi A, Yu ME, Carleton AJ, Beyene J, et al. Effect of fructose on body weight in controlled feeding trials: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012 February 21;156(4):291-304.
 26. Tappy L, Le KA. Health effects of fructose and fructose-containing caloric sweeteners: where do we stand 10 years after the initial whistle blowings? *Curr Diab Rep* 2015 August;15(8):627.
 27. Maersk M, Belza A, Holst JJ, Fenger-Gron M, Pedersen SB, Astrup A, Richelsen B. Satiety scores and satiety hormone response after sucrose-sweetened soft drink compared with isocaloric semi-skimmed milk and with non-caloric soft drink: a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2012 April;66(4):523-9.
 28. Tryon MS, Stanhope KL, Epel ES, Mason AE, Brown R, Medici V, et al. Excessive Sugar Consumption May Be a Difficult Habit to Break: A View From the Brain and Body. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 June;100(6):2239-47.
 29. Kumar GS, Pan L, Park S, Lee-Kwan SH, Onufrak S, Blanck HM. Sugar-sweetened beverage consumption among adults -- 18 states, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014 August 15;63(32):686-90.
 30. Jebb SA. Carbohydrates and obesity: from evidence to policy in the UK. *Proc Nutr Soc* 2015 August;74(3):215-20.
 31. Colchero MA, Popkin BM, Rivera JA, Ng SW. Beverage purchases from stores in Mexico under the excise tax on sugar sweetened beverages: observational study. *BMJ* 2016;352:h6704.
 32. Ma Y, He FJ, Yin Y, Hashem KM, MacGregor GA. Gradual reduction of sugar in soft drinks without substitution as a strategy to reduce overweight, obesity, and type 2 diabetes: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016 February;4(2):105-14.
 33. Kansagra SM, Kennelly MO, Nonas CA, Curtis CJ, Van WG, Goodman A, Farley TA. Reducing sugary drink consumption: New York City's approach. *Am J Public Health* 2015 April;105(4):e61-e64.
 34. Swithers SE. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metab* 2013 September;24(9):431-41.
 35. Romaguera D, Norat T, Wark PA, Vergnaud AC, Schulze MB, van Woudenberg GJ, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia* 2013 July;56(7):1520-30.
 36. Souza BD, Cunha DB, Pereira RA, Sichieri R. Soft drink consumption, mainly diet ones, is associated with increased blood pressure in adolescents. *J Hypertens* 2015 December 16.
 37. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK, Ludwig DS. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012 October 11;367(15):1407-16.
 38. Campos V, Despland C, Brandejsky V, Kreis R, Schneiter P, Chiolerio A, et al. Sugar- and artificially sweetened beverages and intrahepatic fat: A randomized controlled trial. *Obesity (Silver Spring)* 2015 December;23(12):2335-9.
 39. Pepino MY. Metabolic effects of non-nutritive sweeteners. *Physiol Behav* 2015 December 1;152(Pt B):450-5.
 40. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014 October 9;514(7521):181-6.
 41. Roberto CA, Wong D, Musicus A, Hammond D. The Influence of Sugar-Sweetened Beverage Health Warning Labels on Parents' Choices. *Pediatrics* 2016 January 14.

AFFILIATIONS

1. Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles & Pôle d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Institut de Recherches Expérimentales et Cliniques, Secteur des Sciences de la Santé, Université catholique de Louvain, Bruxelles
2. Département de Diététique, Haute Ecole Léonard de Vinci, Bruxelles

Correspondance

Pr. JEAN-PAUL THISSEN

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles