



Sécurité Alimentaire des Édulcorants/Sweeteners Erythritol, Xylitol & Allulose et Toxicité du Sucre

PAR JEAN-FRANÇOIS LESGARDS, DOCTEUR EN CHIMIE/BIOCHIMIE [PHD]¹
& XAVIER AZALBERT, MAGISTRE ECONOMISTE STATISTICIEN, MBA²

BONSENS.ORG SCIENTIFIC

¹ <https://orcid.org/0009-0008-7668-2016>

² <https://orcid.org/0000-0002-6322-0292>



SOMMAIRE

1. INTRODUCTION SUR LES EDULCORANTS ET CONTEXTE DU RAPPORT	3
1.1. PRINCIPAUX EDULCORANTS ET CORRUPTION DE LA SCIENCE PAR L'INDUSTRIE DU SUCRE, « BIG SUGAR »	3
1.2. HISTORIQUE DES ÉTUDES INCRIMINANT LES ÉDULCORANTS (FOCUS SUR L'ERYTHRITOL ET LE XYLITOL)	5
2. SECURITE CONNUE DES EDULCORANTS REMISE EN CAUSE.....	7
2.1. ORIGINE, DEVENIR METABOLIQUE ET SECURITE/SAFETY DE L'ERYTHRITOL	7
2.2. ORIGINE, DEVENIR METABOLIQUE ET SECURITE/SAFETY DU XYLITOL	9
2.3. ORIGINE, DEVENIR METABOLIQUE ET SECURITE/SAFETY DE L'ALLULOSE	11
2.4. BENEFICES SANTE DE L'ERYTHRITOL, DU XYLITOL ET DE L'ALLULOSE	11
3. ANALYSE DES ETUDES REMETTANT EN CAUSE LES DONNEES ANCIENNES	13
3.1. COMMENTAIRES ET CRITIQUES D'AUTEURS INDEPENDANTS	13
3.1.1 Commentaires de scientifiques online	13
3.1.2 Mémoire de la FDA et Expression de préoccupations publiées dans des journaux scientifiques.....	15
3.2. ANALYSE STATISTIQUE INDEPENDANTE BONSSENS	17
3.2.1. Un risque important de facteurs de confusion non pris en compte.....	17
3.2.2. Plusieurs choix méthodologiques importants ne sont pas suffisamment détaillés	18
3.2.3. Les études génétiques publiées après l'article ne confirment pas clairement un lien causal	19
3.2.4. Importance d'une communication prudente.....	19
3.3. RECHERCHE DES CONFLITS D'INTERETS DE CES ETUDES	20
4. DISCUSSION ET CONCLUSION.....	22
5. REFERENCES	26



1. INTRODUCTION SUR LES EDULCORANTS ET CONTEXTE DU RAPPORT

1.1. PRINCIPAUX EDULCORANTS ET CORRUPTION DE LA SCIENCE PAR L'INDUSTRIE DU SUCRE, « BIG SUGAR »

L'alimentation est un facteur crucial pour prévenir le diabète et les maladies cardiovasculaires, et les patients atteints de diabète de type 2 peuvent bénéficier d'une diminution des sucres ajoutés, d'une augmentation des protéines et d'une consommation raisonnable de graisses non transformées [1, 2, 3].

Par ailleurs, nous savons depuis des décennies que les dommages provoqués par le sucre sur notre santé ont été largement sous-estimés par rapport aux « mauvaises graisses », comme le cholestérol ou les graisses saturées, dont les effets nocifs ont été excessivement dénoncés. Cette rectification majeure vers plus de vérité scientifique a été publiée même dans des revues scientifiques de renom comme le JAMA [4].

L'industrie sucrière a payé des millions de dollars américains depuis les années 1950, afin de produire de fausses informations et études dans le domaine [5]. Les graisses dont le cholestérol ont été exagérément accusées d'être responsables des maladies cardiovasculaires et inflammatoires chroniques en général. Comme exposé dans le *New York Times*, cela a été rapporté au public et est clairement reconnu aujourd'hui : « How the Sugar Industry Shifted Blame to Fat » [6].

Le terme « Big Sugar » désigne l'ensemble des grandes entreprises et groupes d'intérêt de l'industrie du sucre qui influencent la production, le commerce et les politiques alimentaires à l'échelle mondiale, souvent par le lobbying et le financement de recherches favorables à leurs intérêts [7]. Ce concept est fréquemment comparé à « Big Pharma » pour souligner le poids économique et politique des grandes industries sur les questions de santé publique.

En fait, les véritables « mauvaises graisses » qui ont un impact négatif clair sur le diabète et les maladies cardiovasculaires (MCV) sont essentiellement les graisses industrielles transformées et les graisses trans [8, 9].

A ce propos, les recommandations alimentaires américaines 2025-2030, récemment publiées par les ministères américains de l'Agriculture (USDA) et de la Santé et des Services sociaux (HHS) (*U.S. Departments of Agriculture* (USDA) rétablissent des guidelines plus en ligne avec la recherche indépendante [10].

En parallèle et depuis quelques décennies, le public a été attiré par l'utilisation d'édulcorants (sweeteners en anglais) naturels et de synthèse, afin de diminuer sa consommation de sucre pour prévenir le diabète, les maladies cardiovasculaires et chroniques associées, et l'industrie a suivi.

Les édulcorants les plus utilisés dans l'industrie agroalimentaire sont le sorbitol, l'érythritol, le maltitol, l'aspartame, l'acésulfame-K, le sucralose, les lycosides de stéviol (stévia), le xylitol et la saccharine. Le tableau 1 montre l'ensemble de ces composés selon leur famille et sous famille, origine et leur pouvoir sucrant. Par rapport au glucose et au fructose, ces édulcorants ont pour principal intérêt d'apporter une saveur sucrée similaire avec beaucoup moins de calories (voire quasiment zéro pour les édulcorants



intenses) et un impact nettement plus faible sur la glycémie et l'insulinémie, ce qui les rend utiles dans les produits « sans sucre » ou destinés aux personnes cherchant à réduire leur apport énergétique ou à mieux contrôler leur glycémie.

<i>Famille chimique</i>	<i>Sous-famille / nature</i>	<i>Exemples d'édulcorants</i>	<i>Code E</i>	<i>Origine principale</i>	<i>Pouvoir sucrant vs saccharose</i>	<i>Particularités / usages</i>
<i>Disaccharides et dérivés</i>	Dérivés chlorés	Sucralose	E955	Synthétique à partir du saccharose	≈ 600	Stable à la cuisson
<i>Polyols (sucres-alcools)</i>	Édulcorants de charge	Sorbitol	E420	Fruits / synthèse	0,5–0,6	Effet laxatif à forte dose
		Mannitol	E421	Algues / synthèse	0,5	Confiserie, pharmacie
		Xylitol	E967	Bois, végétaux	≈1	Anti-caries
		Maltitol	E965	Amidon	0,8–0,9	Chocolats sans sucre
		Lactitol	E966	Lactose	0,3–0,4	Produits allégés
		Isomalt	E953	Saccharose	0,5	Bonbons
		Érythritol	E968	Fermentation	0,6–0,8	Très faible apport calorique
<i>Glycosides / hétérosides</i>	Glycosides de stéviol	Stévioside, rébaudiosides	E960	Plante <i>Stevia rebaudiana</i>	200–400	Naturel, très utilisé dans les sodas
	Flavonoïdes modifiés	Néohespéridine DC	E959	Agrumes	400–600	Exhausteur de goût
	Saponines / terpènes	Glycyrrhizine	E958	Régλισse	30–50	Goût réglisse marqué
<i>Protéines et peptides sucrants</i>	Protéines naturelles	Thaumatococine	E957	Fruit africain (Katemfe)	2000–3000	Très puissant, correcteur d'arôme
	Dipeptides	Aspartame	E951	Synthétique	≈200	Contient phénylalanine
	Sel d'aspartame	Aspartame-acésulfame	E962	Synthétique	≈350	Mélanges industriels
<i>Sulfamides et dérivés azotés</i>	Sulfamides cycliques	Cyclamate	E952	Synthétique	30–50	Souvent associé à saccharine
	Sulfimides	Saccharine	E954	Synthétique	300–500	Arrière-goût métallique
	Sulfamates	Acésulfame-K	E950	Synthétique	100–200	Très stable thermiquement
<i>Divers composés synthétiques</i>	Guanidines	Néotame	E961	Synthétique	7000–13000	Très puissant
	Dérivés d'aspartame	Advantame	E969	Synthétique	20000–37000	Ultra-intense



Tableau 1 : Liste des édulcorants par famille de composés utilisés dans l'industrie agroalimentaire. Origine et pouvoir sucrant.

Bien que la sécurité de certains édulcorants ait été remise en question de longue date, notamment celle de l'aspartame et du cyclamate [11, 12], on observe depuis quelques années seulement des mises en cause ciblées et très sévères de molécules pourtant considérées comme sûres depuis plusieurs décennies. C'est en particulier le cas de l'**érythritol** et du **xylitol**, et cette tendance semble désormais s'étendre à d'autres édulcorants. Quelle est la vraie valeur des études, statistique et biologique, et ont-elles un lien avec le lobby du sucre comme cela a été fait avec les graisses saturées et le cholestérol ?

1.2. HISTORIQUE DES ÉTUDES INCRIMINANT LES ÉDULCORANTS (FOCUS SUR L'ÉRYTHRITOL ET LE XYLITOL)

Un premier article du Dr Derek Lowe en 2022 sur *Science.org*, discute plusieurs édulcorants courants, notamment l'aspartame, le sucralose, la saccharine, l'acésulfame-K et les polyols comme l'érythritol [13]. L'auteur souligne que le sucralose et la saccharine peuvent altérer la réponse glycémique, tandis que tous les édulcorants testés seraient susceptibles de modifier la flore (microbiote) intestinale, suggérant que les édulcorants non nutritifs pourraient avoir des effets métaboliques indirects via le microbiome, sans pour autant faire du sucre une alternative plus saine.

Mais c'est une étude publiée le 27 février 2023 incluant 1 157 patients, puis chez 2 149 patients américains et 833 européens (suivis sur 3 ans) qui constitue vraiment la première vraie attaque contre les sucres alcools (ici l'érythritol) par une équipe de scientifiques de Cleveland, Marco Witkowski M, Stanley L. Hazen et collaborateurs, publié dans le journal *Nature Medicine* [14]. Cette étude suggère qu'un taux élevé d'érythritol dans le sang serait associé à un risque nettement accru d'événements cardiovasculaires (infarctus, AVC, décès), avec une augmentation estimée entre +80 % et +120 % chez les individus les plus exposés. Les auteurs avancent aussi que l'érythritol pourrait favoriser la formation de caillots en augmentant l'activité des plaquettes, sur la base de résultats expérimentaux. Enfin, chez des volontaires sains, une dose de 30 g a provoqué une augmentation massive et prolongée des concentrations sanguines (jusqu'à ~6 000 µmol), atteignant des niveaux compatibles avec ces effets prothrombotiques observés en laboratoire.

Ceci a été repris par le même Dr Lowe D dans le journal science encore [15], qui se permet de conseiller d'éviter l'érythritol tout en demandant des investigations réglementaires et cliniques approfondies, ainsi que par différents sites, online [16] et très rapidement (début mars 2023) dans la presse « santé » [17], un jour après seulement dans la presse mainstream US avec le Washington Post ou CBS [18, 19, 20] puis en France [21].

Rapidement aussi, Des scientifiques ont critiqué ces résultats jugés surprenants. Le Pr Nita Forouhi (Université de Cambridge, MRC Epidemiology Unit) souligne que l'étude présente plusieurs limites importantes, notamment l'absence de preuve de causalité malgré une association observée, ainsi que la présence de facteurs confondants (facteurs pouvant fausser le lien entre deux éléments étudiés) et des conditions expérimentales peu représentatives [22]. Elle conclut que les résultats sont intéressants mais non concluants et nécessitent des recherches complémentaires.



De même, Chuck Dinerstein (MD, MBA), dans *Debunking the Erythritol Study*, insiste sur le fait qu'il s'agit uniquement d'une association statistique chez des patients déjà à haut risque cardiovasculaire, sans preuve de causalité [23]. Il met en avant des groupes non comparables, l'absence de données sur la consommation réelle et des modèles expérimentaux limités, et estime que les conclusions médiatisées surestiment le risque. Ces critiques seront développées plus en détail dans la partie 3 de ce rapport.

Puis la même équipe, Witkowski M et Hazen SL a publié un autre travail en 2024 montrant que l'érythritol pourrait augmenter le risque de thrombose chez l'humain, et suggérant, d'après eux, une réévaluation du statut « Generally Recognized as Safe » (GRAS ; « reconnu comme généralement sûr » en français) de l'érythritol comme additif alimentaire.

Cette étude expérimentale chez des volontaires sains (n=20, 10/groupe) montre que l'ingestion de 30 g d'érythritol augmente fortement sa concentration plasmatique ($>1000\times$: ~ 6480 vs $\sim 3,75$ $\mu\text{mol/L}$) et accroît l'agrégation plaquettaire ainsi que la libération de marqueurs thrombotiques (sérotonine, CXCL4), contrairement au glucose [24].

Cette même équipe aussi s'est aussi occupé du cas du xylitol. Leur étude, sur la même cohorte que la première étude en 2023, montre que des niveaux élevés de xylitol dans le sang à jeun sont associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires majeurs sur 3 ans dans deux grandes cohortes (n=1157 et n=2149), avec un risque augmenté de 57 % [25]. Des études mécanistiques et un essai chez 10 volontaires montrent que le xylitol, consommé sous forme de boisson, augmente rapidement (effet aigu) la réactivité plaquettaire et favorise la formation de caillots. Les auteurs évoquent un possible risque cardiovasculaire et demandent des études supplémentaires sur sa sécurité.

En réponse aux articles de cette équipe de Cleveland, en plus des réactions de scientifiques en ligne, deux lettres de préoccupation ont été publiées dans le *European Heart Journal*, critiquant l'interprétation de Witkowski et al. sur le xylitol et le risque cardiovasculaire.

Toutes deux soulignent que les résultats sont observationnels et ne prouvent pas de causalité. La première propose une origine endogène du xylitol et rappelle que certaines élévations de polyols peuvent être bénignes [26]. Elle juge aussi les conclusions trop alarmistes. La seconde critique surtout la méthodologie expérimentale (petit effectif, absence de placebo, mesures limitées), rappelle l'absence de preuve de danger clinique, et évoque même des données suggérant des effets neutres ou protecteurs [27].

Malgré des angles différents, ces deux critiques scientifiques publiées dans une revue cardiologique convergent : les données ne permettent pas de conclure à un risque cardiovasculaire causal du xylitol.

Witkowski et Hazen ont répondu à ces critiques en défendant l'idée d'un lien causal entre xylitol (et polyols) et risque cardiovasculaire [28].



Ils s'appuient sur des données observationnelles et mécanistiques pour soutenir que des niveaux élevés de xylitol augmentent la réactivité plaquettaire et donc le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE). Ils contestent les analyses qui ne retrouvent pas d'effet causal (ex. Mendelian randomization) et insistent sur la robustesse de leurs mesures analytiques. Selon eux, les polyols ne provoquent pas directement des caillots mais rendent les plaquettes plus facilement activables, avec des effets dose-dépendants et durables après ingestion.

Enfin, en juin 2025, une autre étude du Integrative Vascular Biology Laboratory (Université du Colorado, Boulder) rapporte que l'érythritol est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires [29]. Des expériences *in vitro* suggèrent que l'érythritol pourrait perturber le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins cérébraux. Il augmenterait le stress oxydatif, réduirait la production de NO via l'eNOS (une molécule qui aide les vaisseaux à se dilater), augmenterait l'endothéline-1 (qui favorise leur contraction) et diminuerait le t-PA (une protéine impliquée dans l'élimination naturelle des caillots). Ces modifications pourraient rendre la circulation sanguine moins efficace et moins favorable à la prévention des caillots (fibrinolyse).

La FDA de son côté, estime que ces études sont principalement observationnelles et ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre l'érythritol et le risque cardiovasculaire [30]. Elle maintient donc, comme les autorités européennes et japonaises, son évaluation favorable de la sécurité de l'érythritol aux doses alimentaires habituelles.

Dans ce contexte, il est nécessaire de replacer ces travaux dans l'ensemble des données disponibles sur la sécurité de ces édulcorants, des composés qui ont été historiquement largement considérés comme sûrs aux doses usuelles par les autorités sanitaires et la littérature scientifique.

Il est donc pertinent d'en proposer une analyse critique approfondie, en tenant compte des limites méthodologiques de ces études récentes et de leur cohérence avec les connaissances scientifiques disponibles.

2. SECURITE CONNUE DES EDULCORANTS REMISE EN CAUSE

2.1. ORIGINE, DEVENIR METABOLIQUE ET SECURITE/SAFETY DE L'ÉRYTHRITOL

L'érythritol est un composé organique, un alcool de sucre (ou polyol) naturellement présent dans divers aliments et boissons, notamment les melons, les poires, les raisins, la sauce soja, le vin, la pâte miso et le saké. Il est également présent de façon endogène dans les tissus et les fluides corporels chez l'humain et les animaux [31, 32].

L'érythritol est utilisé comme additif alimentaire (E968) et substitut du sucre/édulcorant dans des aliments réduits en sucre ou en calories, tels que les confiseries, les produits de boulangerie et les boissons. Les entreprises japonaises ont été pionnières dans le développement commercial de



l'érythritol comme édulcorant dans les années 1990, notamment pour répondre aux préoccupations concernant les caries dentaires, le diabète, les aliments à faible valeur calorique.

L'érythritol est largement utilisé dans les boissons et les aliments aux États-Unis depuis plus des décennies (dès 2001) [33], ainsi qu'en Europe depuis 2008 [34], sans aucune alerte significative sur des effets indésirables chez les enfants et les adultes, aux niveaux d'exposition alimentaire pratiqués durant cette période.

L'érythritol a un pouvoir sucrant de 60 à 70 % par rapport au saccharose (sucre de table ; cf tableau 1). Cependant, il est pratiquement non calorique [35], n'affecte pas la glycémie [36] et ne provoque de caries dentaires [37, 38].

A l'échelle industrielle, l'érythritol est produit par fermentation d'un milieu riche en glucides et de maïs par un micro-organisme non toxique et non pathogène, *Moniliella pollinis*. Après fermentation, l'érythritol est séparé du bouillon puis purifié par des procédés classiques (résines échangeuses d'ions, charbon actif, ultrafiltration et cristallisation). Le produit final est ensuite séché et contient au moins 99,5 % d'érythritol pur.

Des études de santé systémique ont montré que, contrairement aux autres polyols (cf tableau 1), l'érythritol est facilement absorbé (environ 90 %) au niveau de l'intestin grêle, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 à 2 heures, puis il est excrété inchangé dans les urines [39]. Les 10 % restants passent non digérés dans le côlon. Aussi, contrairement à la plupart des autres alcools de sucre, l'érythritol semble résister à la fermentation par les bactéries du côlon [40].

L'érythritol a été jugé sûr pour la consommation humaine et animale [41]. Les plus grandes autorités réglementaires ont mené des évaluations approfondies de la sécurité de l'érythritol régulièrement depuis sa mise sur le marché, et ont conclu qu'il était sûr pour une utilisation dans l'alimentation humaine (JECFA/Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, 2000 [42]; SCF/Comité scientifique de l'alimentation de la Commission européenne, 2003 [43]; FDA/Food and Drug Administration des États-Unis [44]; EFSA / Autorité européenne de sécurité des aliments, 2015 [45]).

La FDA a déclaré l'érythritol totalement sûr (GRAS: « généralement reconnu comme sûr ») et lui attribue même certains bénéfices pour la santé [44]. Les rapports GRN (Generally Recognized as Safe), du JECFA et du Scientific Committee on Food, contiennent les principales études sur l'érythritol: toxicité aiguë et chronique, reproduction, développement, génotoxicité, mutagénicité, cancérogénicité chez l'animal et des dizaines d'études cliniques humaines sur la tolérance gastro-intestinale, le métabolisme glucidique et la valeur énergétique [42, 43, 46].

Seuls des effets gastro-intestinaux mineurs et transitoires, tels que des selles molles, des nausées, des borborygmes (gargouillements) et des flatulences et léger effet sur hormones intestinales ont été rapportés après des doses aiguës de l'ordre de 35 à 90 grammes (surtout sous forme liquide), en particulier lorsqu'il est consommé à jeun [46, 47, 48, 49]. Ces effets gastro-intestinaux sont considérés comme des réponses physiologiques à une charge osmotique, sans signification toxicologique. Ils sont généralement limités dans le temps, peu sévères et ne sont pas indicatifs d'une toxicité, mais plutôt d'un problème de tolérance.



Aussi, chez des souris jeunes/adolescentes, une consommation prolongée d'érythritol (40 g/kg pendant 8 à 20 semaines) n'a pas eu d'effet significatif sur le poids corporel, la composition corporelle ou la tolérance au glucose [50].

En conclusion, l'érythritol est sûr, très bien toléré, non calorique, présente une bonne tolérance gastro-intestinale et n'augmente pas la glycémie ni les niveaux d'insuline.

Ainsi, il est important pour la compréhension globale de ce sujet, de comprendre que sur une période de plus de 30 ans, aucune étude n'avait montré d'alerte dans le domaine cardiovasculaire ni de l'érythritol, ni du xylitol, avant l'étude de Witkowski M et Hazen SL en 2023, étude contenant des conclusions alarmantes sur la coagulation et risques de crise cardiaque et d'accident vasculaire cérébral (AVC) [14].

2.2. ORIGINE, DEVENIR METABOLIQUE ET SECURITE/SAFETY DU XYLITOL

Le xylitol est lui aussi un polyol (alcool de sucre), largement utilisé comme édulcorant et additif alimentaire (E967), dont la sécurité a été évaluée dans de nombreuses études chez l'animal et chez l'homme.

Le xylitol est utilisé comme édulcorant depuis les années 1960, les pays nordiques, en particulier la Finlande, ayant joué un rôle pionnier dans son développement et son utilisation à grande échelle. Le xylitol (E967) est autorisé comme édulcorant dans l'Union européenne depuis l'adoption de la Directive 94/35/CE du Parlement européen et du Conseil du 30 juin 1994 concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires [51]. Son utilisation est aujourd'hui encadrée par le règlement (CE) n° 1333/2008 relatif aux additifs alimentaires [52]. Le xylitol a commencé à être utilisé dans des produits alimentaires aux États-Unis à partir du milieu des années 1960, après son acceptation réglementaire par la FDA, puis son usage s'est d'abord développé de manière limitée dans des produits « sans sucre » spécialisés dans les années 1970, avant de devenir plus largement commercialisé dans les chewing-gums, confiseries et produits d'hygiène bucco-dentaire à partir des années 1980.

Son adoption a été favorisée par ses propriétés anticariogènes, son faible impact glycémique et sa valeur énergétique réduite par rapport au saccharose. Le xylitol a un pouvoir sucrant de 90 à 100 % par rapport au saccharose (sucre de table ; cf tableau 1) et il apporte 2,4 kcal/g vs 4,0 kcal/g pour le saccharose, il est donc plus calorique que l'érythritol.

Le xylitol est produit industriellement à partir de matières premières végétales riches en hémicelluloses (celles contenant xylanes), comme le bois de bouleau ou le maïs [53]. Celles-ci sont hydrolysées pour libérer du xylose, qui est ensuite converti en xylitol par hydrogénation catalytique (souvent avec des catalyseurs à base de nickel ou de ruthénium). Après réaction, le xylitol est séparé

du mélange puis purifié par des procédés classiques tels que filtration, décoloration au charbon actif, échange d'ions et cristallisation. Le produit final est séché et atteint généralement une pureté de l'ordre de 99 % ou plus.

Chez l'humain, le xylitol est partiellement absorbé et métabolisé lentement, ce qui explique son faible impact glycémique et son utilisation chez les patients diabétiques. Après ingestion, environ 50 % du xylitol est absorbé dans l'intestin grêle, puis métabolisé principalement dans le foie via des voies indépendantes de l'insuline [54].

Une partie de ce xylitol peut être transformé en xylulose qui peut être intégré dans les voies du métabolisme des glucides (voie des pentoses phosphates et glycolyse). Donc cela permet de produire de l'énergie, mais sans dépendre de l'insuline comme le glucose. Résultat : il fournit des calories, mais avec une réponse glycémique faible. La fraction non absorbée (≈50 %) atteint le côlon, où elle est fermentée par le microbiote, ce qui explique son faible impact glycémique mais aussi ses effets secondaires digestifs.

Le xylitol présente un profil de sécurité bien établi, soutenu par plusieurs décennies d'utilisation alimentaire chez l'enfant et l'adulte. Les données toxicologiques indiquent une faible toxicité systémique, sans effets délétères majeurs sur le foie, les reins ou les principaux paramètres biologiques, y compris lors d'expositions subaiguës. Aux niveaux de consommation habituellement observés, les seuls effets indésirables rapportés sont des troubles gastro-intestinaux transitoires en cas d'ingestion excessive.

Ainsi, sur le plan réglementaire, le xylitol est reconnu comme sûr par la U.S. Food and Drug Administration, avec le statut GRAS (Generally Recognized As Safe), et autorisé comme additif alimentaire dans de nombreux produits [55]. L'European Food Safety Authority/EFSA a aussi également conclu à son innocuité, sans effet glycémique notable et GRAS, sans fixer de dose journalière admissible stricte, considérant son faible potentiel toxique [56]. Les revues récentes sur les polyols confirment que ces composés présentent un bon profil de sécurité, bien que leur absorption incomplète puisse entraîner des effets gastro-intestinaux dépendants de la dose.

Les principaux effets indésirables rapportés chez l'homme sont en effet digestifs (ballonnements, diarrhée), liés à la fermentation colique, surtout à fortes doses. Les effets indésirables les plus fréquents sont en effet dose-dépendants et gastro-intestinaux (ballonnements, flatulences, diarrhée), généralement observés à des apports supérieurs à ~20–30 g en prise aiguë et à des apports chroniques élevés (~50–70 g/j chez l'adulte) [56].

En conclusion, le xylitol est considéré comme sûr aux doses usuelles, avec un très bon recul clinique. Cependant, malgré plus de 4 décennies de sécurité validée dans la population, et dans le même timing que pour l'érythritol, des données ont subitement surgi en 2024, qui suggèrent une possible association entre des concentrations sanguines élevées de xylitol et un risque cardiovasculaire accru, notamment via des effets pro-thrombotiques [25, 57].



2.3. ORIGINE, DEVENIR METABOLIQUE ET SECURITE/SAFETY DE L'ALLULOSE

L'allulose (D-allulose ou D-psicose) est un « sucre rare » naturel, presque totalement non calorique (0,4 calorie/g) et aussi reconnu comme très sûr, qui n'affecte pas la glycémie, tout en ayant un goût et une texture, similaires à ceux du sucre de table. Il est environ 70 % aussi sucré que le sucre (tableau 1), ce qui est comparable à la douceur de l'érythritol [58].

Bien qu'environ 70 % de l'allulose consommé soit absorbé dans le sang via le tube digestif, il est éliminé dans les urines sans être utilisé comme source d'énergie, tandis que 30 % sont excrétés dans les selles [58].

Il est largement reconnu comme sûr [59, 60], GRAS et approuvé par la FDA [61, 62]. Il est aussi utilisé au Japon, en Corée du Sud, à Singapour, au Mexique, mais pas encore en Europe. Des études montrent que l'ingestion aiguë de D-allulose entraîne une légère diminution de la glycémie postprandiale (et possiblement de l'insuline) par rapport à l'eau, sans effet sur les lipides sanguins, l'acide urique ni les marqueurs inflammatoires (hsCRP). Globalement, cela indique un profil métabolique aigu *safe* et soutient son intérêt comme substitut du sucre [63].

Malgré ces données expérimentales globalement favorables concernant le profil toxicologique du D-allulose, une position surprenante a été exprimée par les mêmes chercheurs : « *Nous n'avons pas d'études concernant la sécurité de l'allulose à ce jour* », explique le Dr Hazen. « *Mais si elle suit des tendances similaires à celles observées avec certains autres édulcorants comme les polyols, tels que l'érythritol, je dirais qu'il existe des raisons d'être prudent quant à la quantité consommée.* » [64].

Est-ce une façon d'annoncer que c'est le prochain édulcorant sur leur « liste » ?

2.4. BENEFICES SANTE DE L'ERYTHRITOL, DU XYLITOL ET DE L'ALLULOSE

En plus de leur profil de sécurité établi, mis à part ces études apparues depuis 2023, l'Erythritol et du Xylitol ont des bénéfices connus pour la santé humaine, tout comme l'allulose, notamment sur la santé cardiovasculaire.

Les polyols (érythritol, xylitol, sorbitol, maltitol, isomalt, lactitol...) sont des substituts du sucre à faible index glycémique et insulinique, non cariogènes et à faible apport énergétique, capables d'améliorer le contrôle glycémique et la charge glucidique alimentaire (glycémie, HbA1c) [65]. A dose modérée, ils ont aussi des effets digestifs via une action osmotique favorisant l'hydratation et la laxation colique (ils favorisent le transit), le maintien du microbiote et la production d'acides gras à chaîne courte (principale source d'énergie des cellules du côlon) [48, 65, 66].

Concernant les bénéfices pour la santé de l'érythritol, la FDA indique : « *avec des allégations de santé autorisées liées aux glucides alimentaires et à la survenue des caries dentaires.* ». Selon une revue de 2016, l'érythritol est plus efficace pour inhiber la croissance des bactéries buccales que



d'autres polyols, y compris le xylitol [67]. Une étude menée sur 3 ans auprès de 485 écoliers a montré que l'érythritol était encore plus protecteur contre les caries que le xylitol et le sorbitol [68].

Des plus, des preuves publiées montrent également que l'érythritol peut agir comme antioxydant et améliorer la fonction endothéliale chez les personnes atteintes de diabète de type 2 [38, 44, 69, 70, 71]. Le dysfonctionnement endothélial est considéré comme un facteur impliqué dans ces complications vasculaires. Une étude menée chez des rats diabétiques a montré que l'érythritol pouvait prévenir ce dysfonctionnement [69].

Une étude pilote ouverte a inclus 24 patients atteints de diabète de type 2. L'érythritol a été administré à la dose de 36 g/j (12 g trois fois par jour) pendant 4 semaines, avec des évaluations vasculaires avant et après intervention [72]. Des tests aigus ont également été réalisés avec une prise unique de 24 g, mesurée 2 heures après ingestion au début et à la fin du protocole. Les résultats montrent une amélioration de la fonction endothéliale des petits vaisseaux (EndoPAT) après ingestion aiguë et chronique. La fonction endothéliale correspond à la capacité de l'endothélium à réguler le tonus vasculaire via des médiateurs comme le NO, impliqué dans la vasodilatation et la protection vasculaire.

Enfin, chez des volontaires sains, l'ingestion de solutions contenant 10 à 50 g d'érythritol entraîne une stimulation dose-dépendante des hormones intestinales cholecystokinine (CCK, impliquée dans la satiété et la digestion), glucagon-like peptide-1 (GLP-1, incrétine qui favorise la sécrétion d'insuline et la satiété) et peptide tyrosine tyrosine (PYY, hormone réduisant l'appétit), ainsi qu'un ralentissement de la vidange gastrique, sans effet sur la glycémie, l'insuline ou d'autres paramètres métaboliques, tout en étant bien tolérée [40, 73].

Pour ce qui est du xylitol, ses effets bénéfiques sur la santé bucco-dentaire sont bien documentés ; il agit en réduisant *Streptococcus mutans*, la formation de plaque et l'acidité, en favorisant la reminéralisation de l'émail, en augmentant la production de salive et en diminuant le risque de caries et d'inflammation gingivale, avec des effets dépendant de la dose et de la fréquence d'exposition [74, 75].

L'avis de l'European Food Safety Authority (2011) a évalué les allégations de santé associées aux chewing-gums sans sucre contenant du xylitol. L'EFSA a conclu qu'une relation de cause à effet était établie entre leur consommation et la neutralisation des acides de la plaque dentaire, ainsi que le maintien de la minéralisation des dents. Ces effets sont principalement attribués à l'augmentation de la salivation et à la réduction de l'exposition de l'émail aux acides cariogènes. En revanche, les preuves scientifiques ont été jugées insuffisantes pour démontrer une réduction directe de la plaque dentaire ou une protection contre les otites moyennes. L'EFSA a donc validé uniquement les allégations relatives à la santé bucco-dentaire.

Pour le D-allulose, enfin, il a été suggéré qu'il pouvait exercer des effets anti-obésité [76], hypoglycémiantes postprandiales [77], ainsi que des effets antidiabétiques [78], anti-inflammatoires, antioxydants et neuroprotecteurs chez les animaux et chez l'humain [58, 59, 60, 79]. Un essai randomisé contrôlé a inclus 121 adultes (20–40 ans, IMC ≥ 23 kg/m²), recevant soit un placebo (sucralose), soit du d-allulose à 4 g X 2 /jour ou 7 g $\times$ 2/jour [80]. La supplémentation a entraîné une réduction significative de la masse grasse corporelle, et la dose élevée a aussi diminué le BMI ainsi que les graisses abdominales et sous-cutanées (CT) par rapport au placebo.

Le D-allulose présente aussi des effets contre l'athérosclérose [81] pouvant être liés à l'inhibition de médiateurs de l'inflammation impliqués dans l'athérosclérose, comme le MCP-1 [82]. Il interagit

également avec le microbiote intestinal, en modulant l'expression de certains gènes et en augmentant des bactéries bénéfiques telles que *Lactobacillus* et *Coprococcus* [83]. Ces mécanismes suggèrent donc un rôle potentiel dans la réduction de l'inflammation et l'amélioration du profil métabolique.

Avant d'examiner ces études de manière objective, un constat s'impose : il est surprenant de voir apparaître brusquement, après plusieurs décennies d'utilisation massive et des évaluations très rassurantes des autorités sanitaires, des signaux évoquant des effets indésirables potentiellement graves, allant de la formation de caillots à des événements cardiovasculaires majeurs comme l'infarctus ou l'AVC.

Cette évolution interroge d'autant plus que ces molécules ont longtemps été associées à une bonne tolérance, voire à des effets métaboliques jugés favorables, ainsi qu'à des propriétés antioxydantes et protectrices sur le plan vasculaire, à l'opposé donc, de ces publications alarmantes récentes.

3. ANALYSE DES ETUDES REMETTANT EN CAUSE LES DONNEES ANCIENNES

3.1. COMMENTAIRES ET CRITIQUES D'AUTEURS INDEPENDANTS

3.1.1 COMMENTAIRES DE SCIENTIFIQUES ONLINE

L'étude du 27 février 2023 incluant 1 157 patients, puis 2 149 Américains et 833 Européens (suivi 3 ans), constitue la première attaque contre l'érythritol et d'autres édulcorants (cf. Introduction). Les auteurs concluent que des taux sanguins élevés d'érythritol sont associés à une hausse des événements cardiovasculaires majeurs (infarctus, AVC ou décès), avec un risque accru d'environ +80 % (HR 1,80) à +120 % (HR 2,21) chez les personnes les plus exposés [14]. Nous analysons, plus loin dans ce rapport, le sérieux de cette étude.

Les auteurs suggèrent aussi que l'érythritol pourrait augmenter l'agrégation plaquettaire et le risque thrombotique, et qu'une prise de 30 g élève sa concentration sanguine (~4 à 6 000 µmol), avec des niveaux élevés durant plus de 48 h, compatibles avec ces effets expérimentaux.

Comme évoqué dans l'introduction, cette étude étonnante a été rapidement commenté par différents chercheurs.

C'est le cas du Pr Nita Forouhi, unité d'épidémiologie du MRC, Université de Cambridge (Commentaire mis à jour le 03/03/2023) qui a écrit que cette étude combinait des approches observationnelles, interventionnelles et mécanistiques pour explorer le lien entre érythritol et risque cardiovasculaire, mais que sa portée restait limitée [22]. En effet, ce travail montre une association entre des niveaux sanguins élevés d'érythritol et des événements cardiovasculaires dans des cohortes de



patients à haut risque et sans preuve de causalité. De plus, plusieurs facteurs confondants importants (mode de vie, alimentation, traitements, fonction rénale) ne sont pas pleinement contrôlés, ce qui peut influencer les résultats. Aussi, les données expérimentales chez de petits effectifs suggèrent un possible effet prothrombotique, mais à des conditions parfois peu représentatives de l'exposition réelle, rendant les conclusions encore incertaines.

Pour les autres auteurs/experts, les critiques principales sont que :

- L'étude montre une association entre taux sanguins élevés d'érythritol et risque cardiovasculaire, mais la causalité n'est pas établie.
- Les résultats peuvent être influencés par des facteurs confondants (âge, fonction rénale, alimentation, traitements).
- Les effets observés en laboratoire concernent des concentrations parfois supérieures à celles de la population générale.
- Les données expérimentales suggèrent un possible effet sur la formation de caillots, mais les preuves chez l'humain restent limitées.
- Les experts insistent sur la nécessité de recherches supplémentaires et rappellent que corrélation ne signifie pas causalité.

Conclusion générale : l'étude est jugée intéressante mais non concluante, suggérant une association possible entre érythritol et risque cardiovasculaire, sans preuve définitive de causalité.

D'autres chercheurs ont réagi à ces résultats « surprenants » pour les « *debunker* ». L'article de Chuck Dinerstein (Dr méd., MBA), Mar 07, 2023, dans *l'American Council on Science and Health* (ACSH) critique fortement aussi cette étude de la Cleveland Clinic sur l'érythritol (*Debunking the Erythritol Study*), en soulignant qu'elle met surtout en évidence une association statistique et non un lien causal entre érythritol sanguin et événements cardiovasculaires [23].

L'auteur insiste, lui aussi, sur le fait que les populations étudiées sont des patients déjà à haut risque cardiovasculaire, avec de nombreuses différences importantes entre groupes (âge, diabète, maladies cardiaques) et souligne aussi l'absence de données sur la consommation réelle d'érythritol, ce qui empêche de relier directement les niveaux sanguins observés à l'alimentation.

De plus, les expériences de laboratoire et chez l'animal sont jugées peu représentatives des conditions physiologiques humaines normales et l'étude comporte également des incohérences méthodologiques et des problèmes d'interprétation des concentrations mesurées : « *les modèles murins doivent être soigneusement validés pour les plaquettes humaines, car les mécanismes et leur régulation diffèrent souvent quelque peu* ».

Ce qui est essentiel aussi d'après cette analyse, c'est que l'étude de Witkowski et Hazen comporte des erreurs dans le calcul des niveaux d'érythritol sanguin chez 8 sujets ayant consommé une boisson sucrée à l'érythritol (30 g), et que les niveaux de base ne sont pas connus. Cela soulève la question d'une source endogène d'érythritol, le glucose pouvant lui-même contribuer à sa formation via des voies métaboliques spécifiques. Comme le rapporte une étude sur la prise de poids : « *Nous avons également constaté que la concentration d'érythritol était plus élevée dans le groupe ayant une glycémie plus élevée que dans le groupe ayant une glycémie plus faible au début de l'étude* », indiquent



l'auteur. Ainsi, l'érythritol pourrait éventuellement augmenter la coagulation dans des tests *in vitro* non significatifs chez la souris, mais la question essentielle est : la consommation alimentaire d'érythritol augmente-t-elle la coagulation chez l'humain dans des conditions physiologiques normales ? Nous ne le savons pas, et cette étude n'est pas convaincante.

Enfin Chuck Dinerstein rappelle que l'érythritol est déjà considéré comme sûr aux doses réglementaires et note que les résultats ont été largement exagérés dans les médias et ne permettent pas de conclure à un danger avéré.

Aussi, dans son analyse critique de l'étude, les Dr Peter Attia et Kathryn Birkenbach soulignent un point essentiel supplémentaire : *« Les chercheurs n'ont recueilli aucune donnée sur la consommation d'érythritol chez les participants humains, ce qui empêche toute corrélation entre la consommation et le risque de MACE (événements cardiovasculaires majeurs: décès, crise cardiaque ou AVC), car nous ne savons pas quels participants consommaient régulièrement des aliments contenant de l'érythritol [64]. En réalité, Witkowski et Hazen indiquent que la grande majorité des participants ont été inclus avant que l'érythritol ne devienne un édulcorant courant... En d'autres termes, cette étude ne fournit absolument aucune preuve que l'association entre l'érythritol circulant et les MACE ait un lien avec la consommation alimentaire d'érythritol. »*

Et les auteurs poursuivent : *« Encore un article imparfait, une nouvelle vague de titres alarmants, et une réaction rapide de la communauté scientifique pour rétablir les faits avant que la panique ne se propage. »*

« Au mieux, ce travail montre que l'érythritol endogène (voie des pentoses phosphates) est corrélé au risque cardiovasculaire, sans nécessairement y contribuer. Loin de condamner l'érythritol comme ingrédient alimentaire, ces données n'apportent absolument aucune information sur les effets de sa consommation alimentaire. »

La conclusion du Dr Attia est la suivante : « À mon avis, il est plus probable de subir une crise cardiaque à cause de la désinformation et de l'alarmisme autour de cette étude que de l'érythritol lui-même. »

3.1.2. MEMORANDUM DE LA FDA ET EXPRESSION DE PREOCCUPATIONS PUBLIÉES DANS DES JOURNAUX SCIENTIFIQUES

Deux lettres de préoccupation ont été publiées dans le *European Heart Journal*, un journal scientifique à comité de lecture de très haut facteur d'impact [26,27], qui critiquent l'interprétation de Witkowski et Hazen sur le xylitol et le risque cardiovasculaire.

La première souligne que les données sont observationnelles et ne prouvent pas la causalité [26]. Les auteurs notent aussi que les concentrations plasmatiques élevées de xylitol pourraient refléter une production endogène plutôt qu'une consommation alimentaire.

Ils remettent en question l'interprétation des titres, jugés potentiellement trompeurs, et demandent des explications métaboliques pour ces variations. Ils citent des arguments contradictoires, notamment l'absence de preuve de causalité dans certaines analyses génétiques et les critiques sur



l'érythritol. Enfin, les auteurs rappellent que dans la pentosurie essentielle ou L-xylulose, une affection métabolique bénigne et asymptomatique, les concentrations plasmatiques de L-xylulose atteignent environ 80 μM , soit près de trois fois la concentration de xylitol ($\approx 30 \mu\text{M}$) utilisée dans la plupart des expériences in vitro de Witkowski et collaborateurs. L'absence de manifestations thromboemboliques ou vasculaires connues chez ces patients suggère que des composés structurellement apparentés ne sont pas nécessairement pathogènes aux concentrations observées.

La deuxième lettre affirme que cette association entre xylitol plasmatique à jeun et risque cardiovasculaire est observationnelle et non causale, et que l'élévation du xylitol reflète probablement une dysrégulation métabolique endogène plutôt qu'une consommation alimentaire [27]. Les auteurs critiquent l'étude expérimentale ($n = 10$, absence de placebo, un seul point à 30 min), rappelant que la réactivité plaquettaire varie physiologiquement avec alimentation ou exercice. « *Nous estimons donc que le titre de cette publication est trompeur.* ».

Ils rappellent, comme notre rapport (partie 2), que le xylitol a en réalité commencé sa « *carrière* » en Allemagne au début des années 1970, en tant que composant de solutions de perfusion destinées aux patients en état critique. Et qu'en Allemagne, le BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), et au Japon le PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), ont approuvé des doses intraveineuses maximale de xylitol de 3 g/kg/jour et de 100 g/jour, respectivement, des doses extrêmement élevées en comparaison, qui auraient dû entraîner des événements cardiovasculaires sévères. Le seul effet indésirable nocif mais extrêmement rare est la survenue d'une oxalose secondaire sévère après l'administration de très fortes doses intraveineuses de xylitol ($>300 \text{ g/jour}$), comme récemment rapporté au Japon chez un patient ayant reçu une dose maximale de 500 g/jour et une dose totale de 2925 g en 8 jours.

Enfin, dans l'éditorial associé, les auteurs semblent avoir mal cité une source en écrivant que des études récentes chez l'homme montreraient qu'un déficit en transaldolase entraîne une accumulation massive de polyols sanguins (dont l'érythritol, « *plusieurs centaines de fois* ») et pourrait provoquer un cancer du foie. En réalité, la référence citée ($n^{\circ}10$) renvoie à un article portant sur les effets anticancéreux du xylitol, ce qui suggère une confusion de citation, qualifiée ironiquement de « *lapsus freudien* ».

Witkowski M, & Hazen SL ont répondu à ces commentaires dans un autre article [28]. Les auteurs défendent l'association entre xylitol plasmatique et risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE) en combinant données observationnelles, mécanistiques et essais d'intervention, soutenant un lien causal via augmentation de la réactivité plaquettaire. Ils rejettent les critiques (Mendelian randomization, éditoriaux) et insistent sur des validations LC-MS/MS isotopiques et sur la distinction entre maladie coronarienne et MACE.

D'après eux, les études humaines montrent des effets du xylitol sans placebo mais contrôlés intra-individuellement, confirmés par un essai érythritol vs glucose. Les polyols n'induisent pas directement la thrombose mais abaissent le seuil d'activation plaquettaire de façon dose-dépendante et saturable. Les niveaux post-prandiaux persistent plusieurs heures à jours, associés à une hyperréactivité plaquettaire. Les auteurs soulignent enfin la spécificité des polyols et contestent les extrapolations toxicologiques et mélanges non isolés.



Il est important que La U.S. Food and Drug Administration (FDA) a elle-même réagi à cette de Witkowski et Hazen pour rappeler également que les données sont observationnelles, ne permettant pas d'établir une causalité [30]. Elle souligne que les concentrations mesurées peuvent refléter des facteurs métaboliques et que les méthodes utilisées ne distinguent pas clairement cause et conséquence. Les preuves sont jugées insuffisantes pour conclure à un risque.

La FDA rappelle que sur le plan réglementaire, l'érythritol est autorisé et classé GRAS aux États-Unis, approuvé par l'European Food Safety Authority en Europe et par les autorités japonaises, avec une évaluation convergente de sécurité aux doses alimentaires usuelles et une surveillance continue sans restriction actuelle.

Par la suite, en 2025, d'autres chercheurs dans le Colorado (*Integrative Vascular Biology Laboratory, Department of Integrative Physiology University of Colorado, Boulder*) ont récidivé sur le sujet : d'après ces auteurs d'une étude publiée en juin 2025, l'érythritol est aussi associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires et induit, *in vitro*, un dysfonctionnement endothélial cérébral (augmentation du stress oxydatif, altération de l'eNOS (*endothelial nitric oxide synthase, enzyme produisant le monoxyde d'azote*) et du NO (monoxyde d'azote), augmentation de l'ET-1 (endothéline-1, puissant vasoconstricteur) et diminution du t-PA (tissu plasminogen activator, enzyme impliquée dans la dissolution des caillots) [29].

3.2. ANALYSE STATISTIQUE INDEPENDANTE BONSSENS

En plus de ces commentaires et critiques, nous souhaitons souligner plusieurs limites importantes de cette étude sur l'érythritol qui, bien qu'évoquées en partie par les auteurs, mériteraient selon nous d'être davantage mises en avant et approfondies par des analyses quantitatives complémentaires.

3.2.1. UN RISQUE IMPORTANT DE FACTEURS DE CONFUSION NON PRIS EN COMPTE

Le principal problème concerne ce qu'on appelle les « facteurs de confusion résiduels ». Les participants ayant les taux les plus élevés d'érythritol dans le sang présentaient déjà, au départ, un profil cardiovasculaire nettement plus défavorable : davantage de diabète, d'obésité, d'hypertension ou d'anomalies métaboliques.

Même si les auteurs ont ajusté leurs analyses pour certains facteurs de risque classiques, cela ne permet pas d'éliminer totalement le biais.

En effet, l'érythritol n'est pas seulement consommé dans l'alimentation : il peut aussi être produit naturellement par l'organisme via la voie des pentoses phosphates, notamment en situation d'hyperglycémie et de stress oxydatif. Autrement dit, un taux élevé d'érythritol pourrait simplement refléter un mauvais état métabolique préexistant plutôt qu'être lui-même la cause des événements cardiovasculaires observés.



De plus, l'étude ne disposait pas de données alimentaires détaillées. Il est donc impossible de distinguer l'érythritol provenant de l'alimentation de celui produit naturellement par le corps.

Pour évaluer la solidité statistique des résultats face à d'éventuels facteurs non mesurés, nous avons calculé les « E-values » selon la méthode de VanderWeele et Ding (2017) [85]. L'E-value correspond à la force minimale qu'un facteur de confusion non mesuré devrait avoir à la fois avec l'exposition (taux d'érythritol) et avec la maladie cardiovasculaire pour expliquer entièrement l'association observée.

Formule utilisée (pour $HR \geq 1$)

$$E\text{-value} = HR + HR(HR - 1)E$$

Les résultats obtenus sont les suivants :

Cohorte	HR ajusté rapporté (Q4 vs Q1)	E-value (estimation principale)	E-value (borne basse IC95%)
Cohorte américaine	1,80 (1,18–2,77)	3,00	1,64
Cohorte européenne	2,21 (1,20–4,07)	3,85	1,69

Interprétation simplifiée :

Les E-values comprises entre 3,0 et 3,85 suggèrent une robustesse statistique seulement modérée. Surtout, les valeurs beaucoup plus faibles observées pour les limites basses des intervalles de confiance (environ 1,6–1,7) indiquent que des facteurs de confusion relativement modestes pourraient suffire à expliquer les associations observées.

Par exemple :

- la qualité globale de l'alimentation,
- le niveau socio-économique,
- l'inflammation chronique,
- ou encore une mesure plus fine de la fonction rénale

Ces facteurs de confusion pourraient potentiellement expliquer les résultats. Cela est particulièrement important puisque les taux d'érythritol étaient fortement corrélés aux facteurs de risque cardiométaboliques dès le départ.

3.2.2. PLUSIEURS CHOIX METHODOLOGIQUES IMPORTANTS NE SONT PAS SUFFISAMMENT DETAILLES

L'étude utilise des modèles statistiques de type « Cox proportional hazards » (la régression de Cox, modèle à risque proportionnel) pour analyser le risque cardiovasculaire au cours du temps.

Or, ces modèles reposent sur plusieurs hypothèses importantes :

- que le risque reste proportionnel au cours du suivi;
- et qu'il n'existe pas de risques concurrents importants.

Cependant, l'article ne précise pas si l'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée (par exemple avec les résidus de Schoenfeld) donc il se peut que 1 ou même 2 des conditions ci-dessus ne soient pas vérifiées.

De même, les auteurs n'indiquent pas avoir utilisé de modèle de Fine-Gray pour prendre en compte les « risques concurrents ». Pourtant, un décès non cardiovasculaire peut empêcher la survenue ultérieure d'un infarctus ou d'un AVC, ce qui peut influencer les résultats.

Enfin, la phase exploratoire dite « non ciblée » analysait des centaines voire des milliers de métabolites/marqueurs, sans qu'une correction statistique claire pour comparaisons multiples soit décrite. Cela augmente le risque de faux positifs.

3.2.3. LES ETUDES GENETIQUES PUBLIEES APRES L'ARTICLE NE CONFIRMENT PAS CLAIREMENT UN LIEN CAUSAL

Depuis la publication initiale, plusieurs études de randomisation mendélienne (méthode qui utilise les différences génétiques naturelles entre individus pour essayer de déterminer si une association observée est réellement causale ou non) ont été publiées [⁸⁶, ⁸⁷, ⁸⁸].

Ces travaux utilisent des variants génétiques associés aux taux d'érythritol afin d'évaluer un éventuel lien causal avec les maladies cardiovasculaires. Dans l'ensemble, leurs résultats sont mitigés mais majoritairement non favorables à l'hypothèse d'un effet causal direct de l'érythritol sur les maladies coronariennes ou les AVC.

3.2.4. IMPORTANCE D'UNE COMMUNICATION PRUDENTE

Nous saluons la transparence des auteurs concernant leurs conflits d'intérêts, notamment les brevets et collaborations industrielles du Pr Stanley L. Hazen dans le domaine des diagnostics et traitements cardiovasculaires.

Ces liens ne remettent pas automatiquement en cause les résultats. Cependant, ils renforcent l'importance d'utiliser un langage prudent lorsqu'il s'agit de communiquer des conclusions susceptibles d'influencer la perception du public et des autorités sanitaires concernant un édulcorant largement consommé.

A la suite de cette analyse détaillée, nous allons faire une proposition au journal *Nature Medicine* :

Nous suggérons respectueusement que la revue *Nature Medicine* envisage :



1. de publier un addendum ou une réponse des auteurs ;
2. d'ajouter les E-values et des analyses de sensibilité ;
3. de préciser si les hypothèses statistiques des modèles ont été vérifiées ;
4. de discuter les études de randomisation mendélienne publiées depuis ;
5. et de renforcer les formulations dans le résumé et la discussion afin de rappeler que :
 - les résultats décrivent une association statistique ;
 - cette association est observée dans une population déjà à haut risque cardiovasculaire ;
 - et qu'ils ne démontrent pas un lien de causalité entre la consommation alimentaire d'érythritol et les maladies cardiovasculaires dans la population générale.

Sans ces clarifications méthodologiques essentielles, la présentation actuelle des résultats peut apparaître scientifiquement trompeuse et conduire à une interprétation causaliste non justifiée.

3.3. RECHERCHE DES CONFLITS D'INTERETS DE CES ETUDES

Marco Witkowski est aussi affilié au Department of Cardiovascular and Metabolic Sciences, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA [89] et au *Department of Cardiology et German Heart Center of Charité* en Allemagne. Il n'a pas de conflit d'intérêt déclaré.

Il explique ici comment leur première étude très critiquable, surtout dans ses conclusions, a vu le jour [90].

Le Dr Stanley L. Hazen est affilié au Département des sciences cardiovasculaires et métaboliques du Lerner Research Institute ainsi qu'au *Heart, Vascular & Thoracic Institute* de la Cleveland Clinic. Il y occupe plusieurs fonctions de direction : président du Département des sciences cardiovasculaires et métaboliques, co-responsable de la cardiologie préventive et de la réadaptation, et directeur du *Center for Microbiome & Human Health*. Cardiologue spécialisé en prévention, il prend en charge l'hyperlipidémie, l'hypertension, l'obésité et le diabète. Ses recherches portent sur les mécanismes des maladies cardiovasculaires, notamment le rôle du microbiote intestinal, de l'inflammation et du métabolisme dans l'athérosclérose et les maladies inflammatoires.

Sur ses articles, le Dr Hazen écrit : Déclaration d'intérêts — S.L.H. (Stanley L. Hazen) déclare être inventeur désigné sur plusieurs brevets, en cours d'examen ou déjà délivrés, détenus par la Cleveland Clinic dans le domaine du diagnostic et des traitements cardiovasculaires (avec le Dr Zeneng Wang). Il perçoit des redevances liées à des inventions ou découvertes en diagnostic et thérapeutique cardiovasculaires de la part de Procter & Gamble et de Cleveland HeartLab, filiale à 100 % de Quest Diagnostics.

S.L.H. est également consultant rémunéré pour Zehna Therapeutics, et a reçu des financements de recherche de Zehna Therapeutics (développe des inhibiteurs non bactéricides ciblant des enzymes du



microbiote intestinal impliquées dans les maladies cardiométaboliques), Pfizer, Procter & Gamble et de Roche Diagnostics [25].

Procter & Gamble développent une grosse part de marché dans la santé bucco-dentaire (oral care). Cette entreprise a des brevets et développent des produits efficaces contre les caries comme des extraits de houblon [91, 92] ou fluorure stanneux stabilisé et polyphosphates (Oral-B Pro-Expert) (non xylitol et en concurrence donc) [93] ainsi que des édulcorants comme les glycosides triterpéniques (autres que xylitol, érythritol) glycosides triterpéniques (mogroside V, monk fruit). Les principaux sont mogroside V [94]. Globalement, le modèle de P&G privilégie la suppression directe des bactéries et la protection de l'émail, tandis que les édulcorants ont uniquement un rôle sensoriel et non biologique.

Le Dr Hazen et P&G ont des brevets communs mais qui portent sur des méthodes permettant d'inhiber l'activité des bactéries intestinales qui convertissent la choline alimentaire en triméthylamine (TMA), précurseur du triméthylamine N-oxyde (TMAO, métabolite associé à un risque accru de maladies cardiovasculaires), donc sans rapport avec le sujet des édulcorants et sucre [95].

Enfin, une vidéo intéressante apparaît dans un petit article de la clinique de Cleveland [96, 97].

Dans cette vidéo, le Dr Hazen explique que les maladies cardiovasculaires ne sont pas entièrement prédites par les facteurs de risque classiques, qui incluent notamment l'hypertension, le cholestérol LDL élevé, le tabagisme, le diabète, l'obésité et la sédentarité. Il souligne qu'outre ces facteurs, pour plus de 50 % des événements cardiovasculaires, on ignore encore les facteurs ou les marqueurs de risque qu'il appelle le « risque cardiovasculaire résiduel » (« *residual cardiovascular risk* »).

Le Dr Hazen insiste sur ce risque résiduel significatif, notamment ceux impliquant le microbiote intestinal et ses métabolites. Son objectif comme il le dit, est donc d'identifier de nouveaux biomarqueurs issus de ces voies afin d'améliorer la prédiction, le diagnostic et la prévention des maladies cardiovasculaires.

Un des buts serait-il (c'est seulement une question à ce stade) de proposer des molécules comme l'érythritol ou le xylitol comme marqueur de risque cardiovasculaire comme l'est le LDL-cholestérol ? Dans ce cas-là ça intéresserait sûrement les nombreux laboratoires avec qui il collabore scientifiquement et financièrement comme Quest Diagnostics, Zehna Therapeutics Roche Diagnostics.

Ses recherches mettent en cause des molécules contenues dans la viande aussi comme la carnitine et la choline [98]. Toutes ces études ont été réalisées en priorité avec des fonds de recherche publique du NIH (14 millions de \$ depuis 2019) [99].



4. DISCUSSION ET CONCLUSION

Depuis plusieurs décennies, les édulcorants sont devenus un enjeu majeur de santé publique, portés comme alternative au sucre pour réduire le diabète et les maladies métaboliques [100] bien que la sureté de certains soit mise en cause comme l'aspartame, l'acesulfame potassium ou le sucralose [70].

La consommation de sucre est aussi très impliquée dans la genèse du cancer [101, 102] et de la croissance des tumeurs qui ont eu une forte affinité pour le sucre et en ont besoin pour leur croissance (effet Warburg) [103] ainsi que dans les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la démence [104, 105, 106], ce que l'industrie du sucre essaye aussi de cacher au maximum à renfort de millions de \$. D'où l'intérêt de ces édulcorants/sweeteners pour la santé et le conflit potentiel avec le marché du sucre (saccharose, fructose etc).

Si l'industrie agroalimentaire a historiquement joué un rôle bien documenté, y compris dans des revues scientifiques à comité de lecture, dans l'orientation de certains débats scientifiques, notamment autour de la comparaison sucre/lipides [4, 5, 6, 7], les controverses actuelles concernant certains édulcorants s'inscrivent avant tout dans un champ de recherche encore en évolution. Nous nous sommes intéressés dans ce rapport à la sécurité des édulcorants érythritol, xylitol et allulose qui n'a été remise en cause que très récemment (2023), après des décennies d'utilisation sans problème notable.

Les résultats de ces études récentes largement détaillées dans cette revue, suggèrent des associations entre la consommation de ces produits avec un risque cardiovasculaire et des effets sur la fonction plaquettaire et vasculaire [14, 25]. Ces études font l'objet de discussions méthodologiques et d'analyses contradictoires au sein de la communauté scientifique, sans constituer à ce stade une preuve de causalité ni d'une influence industrielle systématique.

De plus, l'érythritol et le xylitol sont des polyols largement utilisés comme édulcorants depuis plusieurs décennies, avec un profil métabolique bien caractérisé, un faible impact glycémique et une évaluation réglementaire convergente [42, 44, 45] concluant globalement à leur innocuité aux doses usuelles et même bien supérieures, les principaux effets indésirables étant digestifs et dose-dépendants.

En plus d'être des substituts du sucre à faible index glycémique, les polyols (érythritol, xylitol) et l'allulose présentent des bénéfices potentiels sur le contrôle glycémique, la santé bucco-dentaire, le microbiote et certains paramètres cardiovasculaires ou métaboliques. L'érythritol et le xylitol sont notamment associés à une réduction des caries et à des effets positifs sur la fonction endothéliale et la satiété, tandis que l'allulose montre des effets prometteurs sur la masse grasse, l'inflammation et l'athérosclérose dans certaines études expérimentales et cliniques.

De nombreux experts et lettres scientifiques de préoccupation, dont certaines publiées dans des journaux à comité de lecture et à très fort impact facteur, soulignent des limites majeures: absence de données sur la consommation réelle, biais de confusion statistiques, utilisation de populations à haut risque, petits effectifs expérimentaux et extrapolations physiologiques discutables. Les agences réglementaires et plusieurs cliniciens rappellent en conséquence que ces résultats restent exploratoires



et ne remettent pas en cause le statut GRAS et la sécurité établie de ces édulcorants aux doses alimentaires usuelles [33].

De plus, notre analyse indépendante, résumée dans cet article avec lien vers analyse complète, met en évidence un risque important de confusion résiduelle dans les études sur l'érythritol, les taux sanguins élevés pouvant surtout refléter un mauvais profil métabolique plutôt qu'un effet causal direct. Les calculs d'E-values montrent une robustesse statistique seulement modérée, suggérant que des facteurs non mesurés relativement faibles à modérés pourraient expliquer les associations observées.

Aussi, plusieurs limites méthodologiques sont soulignées, notamment l'absence de vérification complète des hypothèses des modèles (Cox), le manque de prise en compte des risques concurrents et des corrections insuffisantes pour les analyses multiples. Enfin, les études de randomisation mendélienne ne confirment pas clairement un lien causal, ce qui renforce l'hypothèse d'une association non causale et la nécessité d'une interprétation prudente des résultats.

Les auteurs ont également observé qu'après l'ingestion de 30 g de xylitol, les plaquettes sanguines de 10 volontaires sains semblaient réagir davantage à des substances qui stimulent normalement la coagulation (TRAP6 et ADP) [25]. Cependant, cette observation repose sur une très petite étude, sans groupe placebo, et sur une seule mesure réalisée 30 minutes après la prise de xylitol. Or, l'activité des plaquettes peut varier naturellement en fonction de nombreux facteurs, comme l'alimentation ou l'activité physique. Il est donc difficile de savoir si cet effet est réellement significatif ou simplement lié à des fluctuations physiologiques normales.

A toutes ces approximations scientifiques, qui nous ont décidé à écrire une lettre aux auteurs pour réponses/corrections (analyse/courrier attaché), il faut apporter quelques détails à l'hypothèse émise par de nombreux chercheurs et par nous également (si cette l'association avancée par Witkowski et Hazen était prouvée): la possibilité d'une production endogène notamment dans une population de patients atteints de maladies et troubles cardiovasculaires.

En effet, environ 5 à 15 g de xylitol sont produits chaque jour naturellement de manière endogène dans le corps humain à partir du glucose via la voie des pentoses phosphates, qui génère du D-xylulose (un pentose à 5 carbones) [107, 108, 109, 110, 111]. Ce dernier est ensuite réduit en xylitol par des aldo-céto réductases, avec le NADPH comme cofacteur. Cette synthèse a lieu principalement dans le foie, les reins et d'autres tissus à forte activité de la voie des pentoses phosphates.

L'érythritol est aussi formé de façon endogène à partir du glucose via la voie des pentoses phosphates, qui produit de l'érythrose-4-phosphate (un sucre à 4 carbones). Celui-ci est ensuite converti en érythritol par des enzymes de type réductases, en utilisant le NADPH. Cette production se fait surtout dans des tissus métaboliquement actifs comme le foie, les reins et aussi les érythrocytes (globules rouges).

Chez 264 étudiants suivis pendant 9 mois, ceux qui avaient au départ des taux sanguins élevés d'érythritol ont ensuite davantage développé de la graisse abdominale et une HbA1c plus élevée [112]. Ceci ce qui suggère que des taux élevés pourraient refléter un mauvais équilibre métabolique plutôt qu'une consommation alimentaire élevée. Dans certaines conditions, la production endogène de sucres



alcools augmente. La raison pour laquelle l'organisme produit davantage de sucres alcools dans ces situations reste encore largement inexplorée [107, 113].

Malgré toutes ces approximations et remises en cause de leurs études, y compris par la FDA, le Dr Hazen (janvier 2025) tient toujours des propos très tranchés sur l'érythritol, estimant que « c'est très préoccupant » et que certains consommateurs pourraient « *involontairement augmenter leur risque de dommages* ». Il recommande, sans aucune validation d'aucune autorité de santé, d'éviter les polyols, de privilégier des aliments peu transformés (là tout le monde est d'accord sur le fond) et suggère même la stévia et va jusqu'à affirmer : « *Avec les connaissances actuelles, **il est probablement préférable de consommer des quantités modérées de sucre** ou de miel plutôt que des édulcorants artificiels* ».

C'est à peu près exactement ce que conseilleraient (et a commencé à conseiller) Big Sugar (l'industrie du sucre) qui a été démasquées depuis des années y compris par le public qui connaît la toxicité du sucre : « OK le sucre n'est pas bon pour la santé, mais les édulcorant non plus ! Alors continuez à manger du sucre et boire des sodas, mais juste avec un peu de modération. ».

Il est essentiel pour la santé publique, de continuer à alerter et informer sur la toxicité du sucre de table et des sirops de fructose, qui en plus de leur implication dans toute les maladies chroniques inflammatoires (cardio, neuro, cancer), créent une dépendance (cultivée par l'industrie agroalimentaire en particulier par les « céréales » des petits- déjeuner) puisque le sucre agit sur les mêmes récepteurs que l'opium [114].

De plus, ces recommandations apparaissent nettement prématurées au regard des preuves disponibles, encore principalement observationnelles et non causales, et contrastent avec le consensus réglementaire historique de sécurité des édulcorants aux doses usuelles.

Il est intéressant de noter que le marché du xylitol est en forte croissance (701,3 millions de dollars en 2023, >4 % par an), porté par son image de produit « naturel » et ses nombreux bénéfices potentiels [115, 116]. La Finlande lui consacre même une semaine nationale et recommande un apport quotidien de 5 à 10 g pour la santé bucco-dentaire [117].

Les effets rapportés incluent la prévention des caries, une réduction de certaines infections respiratoires, une amélioration du microbiote oral et intestinal (notamment via une production accrue de butyrate), un impact glycémique plus faible que le saccharose, ainsi qu'un effet de satiété pouvant favoriser la perte de poids [118, 119, 120]. Le xylitol pourrait aussi limiter la glycation, renforcer les os, stimuler la production de collagène et améliorer certaines propriétés de la peau [121]. Jusqu'à 20 g par jour sont généralement bien tolérés ; à doses plus élevées, les principaux effets indésirables sont



intestinaux et faibles. Ces caractéristiques expliquent son utilisation croissante, notamment dans l'alimentation et les cosmétiques [115].

Certes certains édulcorants présentent des indices ou preuves de toxicité comme l'aspartame [122] qui a été classé en 2023 par le CIRC/OMS comme « peut-être cancérigène pour l'homme » (groupe 2B, ce qui correspond à des preuves limitées chez l'humain et non à une preuve établie de cancérigénicité), mais ce n'est pas le cas du xylitol ni de l'érythritol [123, 124]. Par ailleurs l'OMS Elle recommande de limiter l'exposition prolongée de certains édulcorants en raison d'incertitudes sur les effets métaboliques à long terme [119, 120].

Ainsi, les édulcorants comme le xylitol et l'érythritol s'inscrivent dans un métabolisme humain complexe où ces polyols sont aussi produits de façon endogène, notamment via la voie des pentoses phosphates, dont l'activité peut augmenter dans des états comme l'hyperglycémie ou le stress oxydatif.

Dans ce contexte, les associations récentes entre leurs concentrations circulantes et le risque cardiovasculaire doivent être interprétées avec prudence, car elles pourraient refléter un marqueur de dérèglement métabolique plutôt qu'un effet causal direct, contrairement aux interprétations plus spéculatives qui en font des agents pathogènes en soi.

Des études indépendantes doivent être menées *in vitro* ainsi que sur des modèles animaux et des études chez l'homme, notamment sont observationnelles dans des populations saines et ayant des pathologies, en particulier cardiaques.

Ceci permettra d'éclaircir ces doutes et d'en tirer, seulement alors, des recommandations justes et non angoissantes, que les médias mainstream et les journaux scientifiques se sont empressés de colporter trop vite, sans avoir évidemment le niveau scientifique pour les analyser.



5. REFERENCES

- 1 Thomas, D.E.; Elliott, E.J. The use of low-glycaemic index diets in diabetes control. *Br. J. Nutr.* 2010, 104, 797–802. <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/use-of-lowglycaemic-index-diets-in-diabetes-control/5866BB1A5E271DA544EEEA23B84B3CD>
- 2 Dong, J.Y.; Zhang, Z.L.; Wang, P.Y.; Qin, L.Q. Effects of high-protein diets on body weight, glycaemic control, blood lipids and blood pressure in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2013, 110, 781–789. <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/effects-of-highprotein-diets-on-body-weight-glycaemic-control-blood-lipids-and-blood-pressure-in-type-2-diabetes-metaanalysis-of-randomised-controlled-trials/4D4F7A3943BE752FB061CE60671204B1>
- 3 Viana, L.V.; Gross, J.L.; Azevedo, M.J. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care* 2014, 37, 3345–3355. <https://diabetesjournals.org/care/article/37/12/3345/29130/Dietary-Intervention-in-Patients-With-Gestational>
- 4 Kearns CE, Schmidt LA, Glantz SA. Sugar Industry and Coronary card Disease Research: A Historical Analysis of Internal Industry Documents. *JAMA Intern Med.* 2016 Sep 12. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2548255>
- 5 Hass, H.B. What's new in sugar research. In *Proceedings of the American Society of Sugar Beet Technologists*, Denver, CO, USA, 2–5 February 1954. https://digitalcollections.qut.edu.au/1408/6/Proceedings_American_Society_of_Sugar_Beet_Technologists_1954_PT_2.pdf
- 6 O'Connor A, Sept. 12, 2016. How the Sugar Industry Shifted Blame to Fat. http://www.nytimes.com/2016/09/13/well/eat/how-the-sugar-industry-shifted-blame-to-fat.html?_r=0
- 7 Taubes G, Couzens CK, "Big sugar's sweet little lies: How the industry kept scientists from asking, does sugar kill?," *Mother Jones* (Nov-Dec, 2012). <https://www.classicfiveelement.com/wp-content/uploads/2012/11/Big-Sugars-Sweet-Little-Lies-Mother-Jones.pdf> <https://www.motherjones.com/food/2012/10/watch-video-gary-taubes-sugar-regulation/>
- 8 de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, Uleryk E, Budylowski P, Schünemann H, Beyene J, Anand SS. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2015 Aug 11;351:h3978. <https://www.bmj.com/content/351/bmj.h3978>
- 9 Lichtenstein, A.H.; Appel, L.J.; Vadiveloo, M.; Hu, F.B.; Kris-Etherton, P.M.; Rebholz, C.M.; Sacks, F.M.; Thorndike, A.N.; Van Horn, L.; Wylie-Rosett, J. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021, 144, e472–e487. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001031>
- 10 U.S. Departments of Agriculture (USDA) & Health and Human Services (HHS). *Dietary Guidelines for Americans, 2025–2030*. January 7 2026. <https://DietaryGuidelines.gov> and <https://cdn.realfood.gov/DGA.pdf>
- 11 Bopp, B. A., Sonders, R. C., & Kesterson, J. W. (1986). Toxicological aspects of cyclamate and cyclohexylamine. *Critical reviews in toxicology*, 16(3), 213–306. <https://doi.org/10.3109/10408448609037465>
- 12 Shaher, S.A.A.; Mihailescu, D.F.; Amuzescu, B. Aspartame Safety as a Food Sweetener and Related Health Hazards. *Nutrients* 2023, 15, 3627. <https://doi.org/10.3390/nu15163627>
- 13 Lowe, D. (2022). A Surprise Finding About Sugar Substitutes. *Science Magazine* (Science.org blog). <https://www.science.org/content/blog-post/sugar-substitutes-surprise>
- 14 Witkowski, M., Nemet, I., Alamri, H. et al. The artificial sweetener erythritol and cardiovascular event risk. *Nat Med* 29, 710–718 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02223-9>
- 15 Lowe, D. (2023). Trouble with erythritol. *Science.org* (In the Pipeline blog). <https://www.science.org/content/blog-post/trouble-erythritol>
- 16 Lerner Research Institute, Cleveland Clinic. (2024). Study compares effects of artificial sweetener erythritol and sugar. *Cleveland Clinic News*.



<https://www.lerner.ccf.org/news/article/?title=New+study+compares+effects+of+artificial+sweetener+erythritol+and+sugar&id=d177e14f9e80d5ac45a329c97f65b12208a2fed3>

17 Schwarcz, J. (2023). Yet Another Worry — This Time It Is Erythritol. McGill Office for Science and Society (McGill University).
<https://www.mcgill.ca/oss/article/health-and-nutrition/yet-another-worry-time-it-erythritol>

18 LaMotte, S. (2023). Erythritol, an ingredient in stevia, linked to heart attack and stroke, study finds. CNN Health. Published September 29, 2023.
https://kesq.com/health/cnn-health/2023/09/29/erythritol-an-ingredient-in-stevia-linked-to-heart-attack-and-stroke-study-finds/?utm_

19 Ables, K. 2023. Artificial sweetener linked to higher heart attack risk, study says. The Washington Post. Published February 28, 2023.
https://www.washingtonpost.com/health/2023/02/28/erythritol-sweetener-study-heart-attack-stroke/?utm_

20 Moniuszko, S. 2023. Erythritol, a zero-calorie artificial sweetener, linked to heart attack and stroke, study finds. CBS News. Published February 28, 2023.
https://www.cbsnews.com/news/artificial-sweetener-erythritol-linked-to-heart-attack-and-stroke-study-finds/?utm_

21 Santé Magazine. (2023). Un édulcorant commun lié à des taux plus élevés de crise cardiaque et d'AVC.
<https://www.santemagazine.fr/actualites/actualites-alimentation/un-edulcorant-commun-lie-a-des-taux-plus-eleves-de-crise-cardiaque-et-davc-965541>

22 Science Media Centre. Expert reaction to study looking at an artificial sweetener (erythritol) and cardiovascular disease events. Science Media Centre. 2023. <https://www.sciencemediacentre.org/expert-reaction-to-study-looking-at-an-artificial-sweetener-erythritol-and-cardiovascular-disease-events/>

23 Dinerstein C. American Council on Science and Health (ACSH). Debunking the Erythritol Study. 2023.
<https://www.acsh.org/news/2023/03/07/debunking-erythritol-study-16918>

24 Witkowski, M., Wilcox, J., Province, V., Wang, Z., Nemet, I., Tang, W. H. W., & Hazen, S. L. (2024). Ingestion of the Non-Nutritive Sweetener Erythritol, but Not Glucose, Enhances Platelet Reactivity and Thrombosis Potential in Healthy Volunteers- Brief Report. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 44(9), 2136–2141.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.321019>

25 Witkowski, M., Nemet, I., Li, X. S., Wilcox, J., Ferrell, M., Alamri, H., Gupta, N., Wang, Z., Tang, W. H. W., & Hazen, S. L. (2024). Xylitol is prothrombotic and associated with cardiovascular risk. *European heart journal*, 45(27), 2439–2452.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae244>

26 Bonomini, M., Masola, V., & Gronda, E. (2025). Elevated serum xylitol levels and cardiovascular risk: an active component or an innocent bystander?. *European heart journal*, 46(3), 326–327. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae731>

27 Wölnerhanssen, B. K., Meyer-Gerspach, A. C., & Arduini, A. (2025). Xylitol exposure and cardiovascular risk. *European heart journal*, 46(3), 328. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae730>

28 Witkowski, M., & Hazen, S. L. (2025). Erythritol and xylitol and cardiovascular disease risk: a growing concern. *European heart journal*, 46(29), 2931–2932. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae729>

29 Berry AR, Ruzzene ST, Ostrander EI, Wegerson KN, Orozco-Fersiva NC, Stone MF, Valenti WB, Izaías JE, Holzer JP, Greiner JJ, Garcia VP, DeSouza CA. The non-nutritive sweetener erythritol adversely affects brain microvascular endothelial cell function. *J Appl Physiol* (1985). 2025 Jun 1;138(6):1571-1577.
<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/japplphysiol.00276.2025>

30 U.S. Food and Drug Administration. Scientific and regulatory response regarding erythritol and cardiovascular risk. 2024. Available from: <https://www.fda.gov/media/182122/download>

31 Niwa, T, Tohyama K, Kato Y. 1993. Analysis of polyols in uremic serum by liquid chromatography combined with atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *J Chromatog* 613:9-14.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0378434793801916?via%3Dihub>

32 Regnat, K., Mach, R. L., & Mach-Aigner, A. R. (2018). Erythritol as sweetener-wherefrom and whereto?. *Applied microbiology and biotechnology*, 102(2), 587–595. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8654-1>



33 Food and Drug Administration (FDA). GRAS Notice No. GRN 000076: Erythritol; Response Letter to Cerestar Holding B.V. U.S. Food and Drug Administration, 2001. Available from the FDA GRAS Notice Inventory. https://www.hfpappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?id=76&set=grasnotices&utm_

34 Commission européenne. Directive 2006/52/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 juillet 2006 modifiant la directive 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants et la directive 94/35/CE concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires. Journal officiel de l'Union européenne, 2006, L204, 10–22. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX:32006L0052>

35 Vasudevan DM (2013). Textbook of biochemistry for medical students. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. p. 81. ISBN 978-93-5090-530-2.

36 Moon HJ, Jeya M, Kim IW, Lee JK (April 2010). "Biotechnological production of erythritol and its applications". Applied Microbiology and Biotechnology. 86 (4): 1017–1025. doi:10.1007/s00253-010-2496-4.

37 Kawanabe J, Hirasawa M, Takeuchi T, Oda T, Ikeda T (1992). "Noncariogenicity of erythritol as a substrate". Caries Research. 26 (5): 358 362. <https://karger.com/cre/article-abstract/26/5/358/84529/Noncariogenicity-of-Erythritol-as-a-Substrate?redirectedFrom=fulltext>

38 de Cock P. Erythritol Functional Roles in Oral-Systemic Health. Adv Dent Res. 2018 Feb;29(1):104-109. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034517736499> .

39 Bornet, F. R., Blayo, A., Dauchy, F., & Slama, G. (1996). Plasma and urine kinetics of erythritol after oral ingestion by healthy humans. Regulatory toxicology and pharmacology : RTP, 24(2 Pt 2), S280–S285. <https://doi.org/10.1006/rtph.1996.0109>

40 Mazi TA, Stanhope KL. Erythritol: An In-Depth Discussion of Its Potential to Be a Beneficial Dietary Component. Nutrients. 2023 Jan 1;15(1):204. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/1/204>

41 Boesten DMPHJ, den Hartog GJM, de Cock, P et al. Health effects of erythritol. Nutrafoods 14, 3–9 (2015). <https://doi.org/10.1007/s13749-014-0067-5>

42 JECFA (FAO/WHO), 53rd meeting (1999), published 2000. Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants: Erythritol. WHO Food Additives Series 44, IPCS, World Health Organization, Geneva. <https://iris.who.int/items/f5fe17fe-826f-4686-8280-cfeda8726559>

43 SCF (Scientific Committee on Food), 2003. Opinion of the Scientific Committee on Food on Erythritol. SCF/CS/ADD/EDUL/215 Final, European Commission, 5 March 2003. https://food.ec.europa.eu/document/download/3a8c6968-ef28-4e99-8ffd-1824400236ae_en

44 FDA. GRAS Notice No. 789: Erythritol. U.S. Food and Drug Administration, 2018. <https://www.fda.gov/media/132946/download>

45 EFSA. 2015. Scientific Opinion on the safety of the proposed extension of use of erythritol (E 968) as a food additive (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources/ANS) (Question no EFSA-Q-2014-00493, adopted on 12 February 2015 by European Food Safety Authority). EFSA J 13(3):4033, 15 pp. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4033.hnn>

46 Munro IC, Bernt WO, Borzelleca JF, Flamm G, Lynch BS, Kennepohl E, Bar EA, Modderman J. 1998. Erythritol: An interpretive summary of biochemical, metabolic, toxicological and clinical data. Food and Chemical Toxicology 36:1139-1174. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869159800091X?via%3Dihub>

47 Mäkinen KK. Gastrointestinal Disturbances Associated with the Consumption of Sugar Alcohols with Special Consideration of Xylitol: Scientific Review and Instructions for Dentists and Other Health-Care Professionals. Int J Dent. 2016;2016:5967907. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2016/5967907>

48 Wolnerhanssen BK, Cajacob L, Keller N, Doody A, Rehfeld JF, Drewe J, Peterli R, Ceglinger C, Meyer-Gerspach AC. 2016. Gut hormone secretion, gastric emptying, and glycemic responses to erythritol and xylitol in lean and obese subjects. Am J Physiol Endocrinol Metab 310:E1053- E1061. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00037.2016>

49 Storey D, Lee A, Bornet F, Brouns F. Gastrointestinal tolerance of erythritol and xylitol ingested in a liquid. Eur J Clin Nutr. 2007 Mar;61(3):349-54. <https://www.nature.com/articles/1602532>

50 Ortiz, S. R., & Field, M. S. (2021). Chronic Dietary Erythritol Exposure Elevates Plasma Erythritol Concentration in Mice but Does Not Cause Weight Gain or Modify Glucose Homeostasis. *The Journal of nutrition*, 151(8), 2114–2124. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab130>

51 Parlement européen et Conseil de l'Union européenne. Directive 94/35/CE du 30 juin 1994 concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires. *Journal officiel des Communautés européennes* 1994, L237, 3–12. EUR-Lex – Directive 94/35/C

52 Commission européenne. Directive 2008/60/CE de la Commission du 17 juin 2008 établissant des critères de pureté spécifiques pour les édulcorants pouvant être utilisés dans les denrées alimentaires. *Journal officiel de l'Union européenne* 2008, L158, 17–40. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008L0060>

53 Kaur, G.; Kaur, P.; Kaur, J.; Singla, D.; Taggar, M.S. Xylanase, Xylooligosaccharide and Xylitol Production from Lignocellulosic Biomass: Exploring Biovalorization of Xylan from a Sustainable Biorefinery Perspective. *Industrial Crops and Products* 2024, 215, 118610. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2024.118610>

48 Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutrition Research Reviews*. 2003;16(2):163-191. <https://www.cambridge.org/core/journals/nutrition-research-reviews/article/health-potential-of-polyols-as-sugar-replacers-with-emphasis-on-low-glycaemic-properties/51B0744C8573925A7A74FF2AD87429F9>

55 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on polyols. *EFSA Journal* 2011. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2227>

56 U.S. Food and Drug Administration (FDA). GRAS Notice Inventory – Xylitol. <https://www.hfpappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=FoodSubstances&id=XYLITOL>

57 NIH Research Matters. Xylitol may affect cardiovascular health. <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/xylitol-may-affect-cardiovascular-health>

58 Xia Y, Cheng Q, Mu W, Hu X, Sun Z, Qiu Y, Liu X, Wang Z. Research Advances of d-allulose: An Overview of Physiological Functions, Enzymatic Biotransformation Technologies, and Production Processes. *Foods*. 2021 Sep 15;10(9):2186. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8467252/>

59 Nishii N, Takashima S, Kobatake Y, Tokuda M, Kitagawa H. The long-term safety of D-allulose administration in healthy dogs. *J Vet Med Sci*. 2017 Nov 10;79(11):1780-1784. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28924091/>

60 Hayashi N, Iida T, Yamada T, Okuma K, Takehara I, Yamamoto T, Yamada K, Tokuda M. Study on the postprandial blood glucose suppression effect of D-psicose in borderline diabetes and the safety of long-term ingestion by normal human subjects. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(3):510-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20208358/>

61 FDA, Allulose and Calories from Allulose on Nutrition and Supplement Facts Labels: Guidance for Industry, 2019, <https://www.fda.gov/media/123342/download>

62 U.S. Food and Drug Administration (FDA). Generally Recognized as Safe (GRAS) Notice for D-Allulose (D-Psicose) as a Food Ingredient. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, GRAS Notice No. 000893, 2019. <https://www.fda.gov/media/106159/download>

63 Teyssie, F., Bordier, V., Budzinska, A., Van Oudenhove, L., Weltens, N., Beglinger, C., Wölnerhanssen, B. K., & Meyer-Gerspach, A. C. (2023). Metabolic Effects and Safety Aspects of Acute D-allulose and Erythritol Administration in Healthy Subjects. *Nutrients*, 15(2), 458. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/2/458>

64 Cleveland Clinic, What is Allulose, 4 novembre 2024. <https://health.clevelandclinic.org/what-is-allulose>

65 Livesey G. Health potential of polyols. *Nutrition Research Reviews* 2003. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19087399/>

66 Lenhart, A., & Chey, W. D. (2017). A Systematic Review of the Effects of Polyols on Gastrointestinal Health and Irritable Bowel Syndrome. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 8(4), 587–596. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2161831322006901?via%3Dihub>

67 de Cock, P., Mäkinen, K., Honkala, E., Saag, M., Kennepohl, E., & Eapen, A. (2016). Erythritol Is More Effective Than Xylitol and Sorbitol in Managing Oral Health Endpoints. *International journal of dentistry*, 2016, 9868421. <https://doi.org/10.1155/2016/9868421>



- 68 Honkala, S., Runnel, R., Saag, M., Olak, J., Nömmela, R., Russak, S., Mäkinen, P. L., Vahlberg, T., Falony, G., Mäkinen, K., & Honkala, E. (2014). Effect of erythritol and xylitol on dental caries prevention in children. *Caries research*, 48(5), 482–490. <https://doi.org/10.1159/000358399>
- 69 den Hartog, G. J., Boots, A. W., Adam-Perrot, A., Brouns, F., Verkooijen, I. W., Weseler, A. R., Haenen, G. R., & Bast, A. (2010). Erythritol is a sweet antioxidant. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 26(4), 449–458. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.05.004>
- 70 Fukuda M, Terata T, Tsuda K, Sugawara M, Kitatani N, Seino Y. Aspartame-acesulfame K-containing low-energy erythritol sweetener markedly suppresses postprandial hyperglycemia in mild and borderline diabetics. *Food Science and Technology Research*. 2010; 16: 457-466. https://www.jstage.jst.go.jp/article/fstr/16/5/16_5_457/_article
- 71 Ishikawa M, Miyashita M, Kawashima Y, Nakamura T, Saitou N, Modderman J. 1996. Effects of oral administration of erythritol on patients with diabetes. *Regul Toxicol Pharmacol* 24(2, Part 2):S303-S308. <https://www.hindawi.com/journals/ijd/2016/9868421/>
- 72 Flint, N., Hamburg, N. M., Holbrook, M., Dorsey, P. G., LeLeiko, R. M., Berger, A., de Cock, P., Bosscher, D., & Vita, J. A. (2014). Effects of erythritol on endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study. *Acta diabetologica*, 51(3), 513–516. <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0534-2>
- 73 Wölnerhanssen, B. K., Drewe, J., Verbeure, W., le Roux, C. W., Dellatorre-Teixeira, L., Rehfeld, J. F., Holst, J. J., Hartmann, B., Tack, J., Peterli, R., Beglinger, C., & Meyer-Gerspach, A. C. (2021). Gastric emptying of solutions containing the natural sweetener erythritol and effects on gut hormone secretion in humans: A pilot dose-ranging study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23(6), 1311–1321. <https://doi.org/10.1111/dom.14342>
- 74 Mäkinen K. K. (1979). Xylitol and oral health. *Advances in food research*, 25, 137–158. [https://doi.org/10.1016/s0065-2628\(08\)60236-0](https://doi.org/10.1016/s0065-2628(08)60236-0)
- 75 Nature Index, Xylitol-enhanced oral health interventions, 2026 <https://www.nature.com/nature-index/topics/l4/xylitol-enhanced-oral-health-interventions>
- 76 Han Y., Han H.J., Kim A.H., Choi J.Y., Cho S.J., Park Y.B., Jung U.J., Choi M.S. d-Allulose supplementation normalized the body weight and fat-pad mass in diet-induced obese mice via the regulation of lipid metabolism under isocaloric fed condition. *Mol. Nutr. Food Res*. 2016;60:1695–1706. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201500771>
- 77 Chung M.Y., Oh D.K., Lee K.W. Hypoglycemic health benefits of D-psicose. *J. Agric. Food Chem*. 2012;60:863–869. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf204050w>
- 78 Hossain M.A., Kitagaki S., Nakano D., Nishiyama A., Funamoto Y., Matsunaga T., Tsukamoto I., Yamaguchi F., Kamitori K., Dong Y., et al. Rare sugar D-psicose improves insulin sensitivity and glucose tolerance in type 2 diabetes Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2011;405:7–12. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X10023296?via%3Dihub>
- 79 Chen, Z., Gao, X. D., & Li, Z. (2022). Recent Advances Regarding the Physiological Functions and Biosynthesis of D-Allulose. *Frontiers in microbiology*, 13, 881037. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.881037>
- 80 Han, Y., Kwon, E. Y., Yu, M. K., Lee, S. J., Kim, H. J., Kim, S. B., Kim, Y. H., & Choi, M. S. (2018). A Preliminary Study for Evaluating the Dose-Dependent Effect of d-Allulose for Fat Mass Reduction in Adult Humans: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 10(2), 160. <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/2/160>
- 81 Kishida K., Martinez G., Iida T., Yamada T., Ferraris R.P., Toyoda Y. d-Allulose is a substrate of glucose transporter type 5 (GLUT5) in the small intestine. *Food Chem*. 2019;277:604–608. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814618319344>
- 82 Murao K., Yu X., Cao W.M., Imachi H., Chen K., Muraoka T., Kitanaka N., Li J., Ahmed R.A., Matsumoto K., et al. D-Psicose inhibits the expression of MCP-1 induced by high-glucose stimulation in HUVECs. *Life Sci*. 2007;81:592–599. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320507004833?via%3Dihub>
- 83 Han Y., Yoon J., Choi M.S. Tracing the Anti-Inflammatory Mechanism/Triggers of d-Allulose: A Profile Study of Microbiome Composition and mRNA Expression in Diet-Induced Obese Mice. *Mol. Nutr. Food Res*. 2020;64:10. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.201900982>
- 84 Birkenbach K, Attia P. More hype than substance: erythritol and cardiovascular risk. *Peter Attia MD*. 2023 Mar 4.



https://peterattiamd.com/more-hype-than-substance-erythritol-and-cardiovascular-risk/?utm_source=weekly-newsletter&utm_medium=email&utm_campaign=230305-NL-ErythritolandMace&utm_content=230305-NL-ErythritolandMace-email-nonsubs&mc_cid=28ee3a5409&mc_eid=a3177defe3

85 VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. *Annals of Internal Medicine*. 2017;167(4):268-274. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M16-2607>

86 Khafagy R, Paterson AD, Dash S. Erythritol as a Potential Causal Contributor to Cardiometabolic Disease: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes*. 2024;73(2):325-331. <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/73/2/325/153839/Erythritol-as-a-Potential-Causal-Contributor-to>

87 Sun, Y., Sun, D., Wu, J., Peng, Z., & Jin, J. (2025). Role of erythritol in coronary heart disease, ischemic stroke, and venous thromboembolism: A Mendelian randomization analysis. *Medicine*, 104(43), e45187. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000045187>

84 Fan, J., Hu, Y., Zhang, J., Chen, J., Yuan, Y., & Yu, B. (2025). Associations between artificial sweeteners and cardiovascular disease, stroke, and diabetes: A Mendelian randomization study. *American journal of preventive cardiology*, 24, 101325. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2025.101325>

89 <https://fs-cpc.de/en/experten/dr-med-marco-witkowski-phd/>

90 https://www.youtube.com/watch?v=y9I7nevy_-c

91 Baig, A. A., Baker, T., Lepont, P. J.-M., & St. John, S. J. (2021). Oral Compositions Comprising Amino Acids and Flavor Component. U.S. Patent Application No. US20210093525A1. Procter & Gamble Company. <https://patents.google.com/patent/US20210093525A1/en>

92 Baig, A. A., Baker, T., Lepont, P. J.-M., & St. John, S. J. (2022). Oral compositions comprising hops and sweeteners. U.S. Patent Application No. US20220304918A1. Procter & Gamble Company. <https://patents.google.com/patent/US20220304918A1/pt>

93 Toothpaste with extensive benefits. *Vital* 8, 50 (2011). <https://doi.org/10.1038/vital1336>

94 US Patent 5,411,755 (US5411755A). Downton, G. E.; Maxwell, M. W.; Harper, H. J.; Mohlenkamp, M. J., Jr.; Rizzi, G. P.; Litke, M.; Romer, K.; Engel, R. (1995). Process and composition for sweet juice from Cucurbitaceae fruit. The Procter & Gamble Company. U.S. Patent No. 5,411,755. <https://patents.google.com/patent/US5411755A/en6>

95 Hazen, S.L.; Garcia-Garcia, J.C.; Gerberick, G.F.; Wos, J.A.; Gu, X.; Reilly, M.; Sivik, M.R.; Reed, J.M.; Cody, D.B. Methods for Inhibiting Conversion of Choline to Trimethylamine (TMA). US Patent US11246844B2, 15 February 2022. https://patentimages.storage.googleapis.com/33/7e/a2/a5e3b18e1054d2/US11246844.pdf?utm_

96 <https://www.youtube.com/watch?v=TGaMo2amD2I>

97 Cleveland Clinic. 2023. Cleveland Clinic study finds common artificial sweetener linked to higher rates of heart attack and stroke. Cleveland Clinic Newsroom. Published February 27, 2023. <https://newsroom.clevelandclinic.org/2023/02/27/cleveland-clinic-study-finds-common-artificial-sweetener-linked-to-higher-rates-of-heart-attack-and-stroke>

98 Wang, Z., Bergeron, N., Levison, B. S., Li, X. S., Chiu, S., Jia, X., Koeth, R. A., Li, L., Wu, Y., Tang, W. H. W., Krauss, R. M., & Hazen, S. L. (2019). Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *European heart journal*, 40(7), 583–594. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy799>

99 https://reporter.nih.gov/project-details/10613351?utm_et
https://taggs.hhs.gov/Detail/AwardDetail?arg_AwardNum=P01HL147823&arg_ProgOfficeCode=130&utm_

100 Mooradian, A. D., Smith, M., & Tokuda, M. (2017). The role of artificial and natural sweeteners in reducing the consumption of table sugar: A narrative review. *Clinical nutrition ESPEN*, 18, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.01.004>

101 Anil, A., Raheja, R., Gibu, D., Raj, A. S., & Spurthi, S. (2024). Uncovering the Links Between Dietary Sugar and Cancer: A Narrative Review Exploring the Impact of Dietary Sugar and Fasting on Cancer Risk and Prevention. *Cureus*, 16(8), e67434. <https://doi.org/10.7759/cureus.67434>



- 102 Larsson, S. C., Bergkvist, L., & Wolk, A. (2006). Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *The American journal of clinical nutrition*, 84(5), 1171–1176. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.5.1171>
- 103 Szablewski L. (2013). Expression of glucose transporters in cancers. *Biochimica et biophysica acta*, 1835(2), 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2012.12.004>
- 104 Li, F., Luo, Q., Guo, T., Zhou, S., Cheng, Z., Pan, H., & Tu, J. (2025). The impact of high-sugar diets on central nervous system disorders: mechanisms, pathogenesis, and dietary implication. *Annals of medicine*, 57(1), 2561789. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2561789>
- 105 Zhang, X., Tong, T., Chang, A., Ang, T. F. A., Tao, Q., Auerbach, S., Devine, S., Qiu, W. Q., Mez, J., Massaro, J., Lunetta, K. L., Au, R., & Farrer, L. A. (2023). Midlife lipid and glucose levels are associated with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(1), 181–193. <https://doi.org/10.1002/alz.12641>
- 106 Miao, H., Chen, K., Yan, X., & Chen, F. (2021). Sugar in Beverage and the Risk of Incident Dementia, Alzheimer's Disease and Stroke: A Prospective Cohort Study. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 8(2), 188–193. <https://doi.org/10.14283/jpad.2020.62>
- 107 Hollmann S, Touster O. *Non-Glycolytic Pathways of Metabolism of Glucose*. New York: Academic Press; 1964. <https://shop.elsevier.com/books/non-glycolytic-pathways-of-metabolism-of-glucose/hollmann/978-0-12-395650-7>
- 108 Wölnerhanssen, B. K., Meyer-Gerspach, A. C., Arduini, A., D'Alessandro, A., Gronda, E., Carugo, S., Bonomini, M., Gallieni, M., Masola, V., Angelillo-Scherrer, A., Prosdociimi, T., & Lopaschuk, G. D. (2025). Sweeteners: erythritol, xylitol and cardiovascular risk-friend or foe?. *Cardiovascular research*, 121(9), 1319–1329. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaf091>
- 109 Ahuja, V., Macho, M., Ewe, D., Singh, M., Saha, S., & Saurav, K. (2020). Biological and Pharmacological Potential of Xylitol: A Molecular Insight of Unique Metabolism. *Foods (Basel, Switzerland)*, 9(11), 1592. <https://doi.org/10.3390/foods9111592>
- 110 ScienceDirect Topics – Xylitol (Nursing & Health Professions). <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/xylitol>
Daily endogenous production of xylitol is 1-4 g.
- 111 Brownlee M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 54(6), 1615–1625. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
- 112 Hootman, K. C., Trezzi, J. P., Kraemer, L., Burwell, L. S., Dong, X., Guertin, K. A., Jaeger, C., Stover, P. J., Hiller, K., & Cassano, P. A. (2017). Erythritol is a pentose-phosphate pathway metabolite and associated with adiposity gain in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(21), E4233–E4240. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1620079114>
- 113 TeSlaa, T., Ralser, M., Fan, J., & Rabinowitz, J. D. (2023). The pentose phosphate pathway in health and disease. *Nature metabolism*, 5(8), 1275–1289. <https://doi.org/10.1038/s42255-023-00863-2>
- 114 Mysels DJ, Sullivan MA. The relationship between opioid and sugar intake: review of evidence and clinical applications. *J Opioid Manag*. 2010 Nov-Dec;6(6):445-52. <https://wmpillc.org/ojs/index.php/jom/article/view/914>
- 115 Precision Business Insights. Xylitol Market. https://www.precisionbusinessinsights.com/market-reports/xylitol-market?trk=article-ssr-frontend-pulse_little-text-block. 2023.
- 116 Beer, J. H., & Allemann, M. (2024). Xylitol: bitter cardiovascular data for a successful sweetener. *European heart journal*, 45(27), 2453–2455. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae252>
- 117 Finnish Student Health Service. Using xylitol daily is beneficial. vol. 4 1–23 <https://www.yths.fi/en/news/2024/using-xylitol-daily-is-beneficial-2/>. 2016.
- 118 Salli K, Lehtinen MJ, Tiihonen K, Ouwehand AC. Xylitol's health benefits beyond dental health: a comprehensive review. *Nutrients* 2019;11:1813. <https://doi.org/10.3390/nu11081813>
- 119 Merillon J-M, Ramawat KG. *Sweeteners—Pharmacology, Biotechnology & Applications*. Springer, 2018.



120 Wölnerhanssen, B. K., Meyer-Gerspach, A. C., Beglinger, C., & Islam, M. S. (2020). Metabolic effects of the natural sweeteners xylitol and erythritol: A comprehensive review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(12), 1986–1998. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1623757>

121 Knuuttila MLE, Kuoksa TH, Svanberg MJ, Mattila PT, Karjalainen KM, Kolehmainen E. Effects of dietary xylitol on collagen content and glycosylation in healthy and diabetic rats. *Life Sci* 2000;67:283–90. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00621-4](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00621-4)

122 Gomez-Delgado, F., Torres-Peña, J. D., Gutierrez-Lara, G., Romero-Cabrera, J. L., & Perez-Martinez, P. (2023). Artificial sweeteners and cardiovascular risk. *Current opinion in cardiology*, 38(4), 344–351. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000001048>

123 OMS. Publication des résultats de l'évaluation des dangers et des risques liés à l'aspartame. 2023. Disponible en ligne : <https://www.who.int/fr/news/item/14-07-2023-aspartame-hazard-and-risk-assessment-results-released>

124 Organisation mondiale de la Santé (OMS). WHO advises not to use non-sugar sweeteners for weight control in newly released guideline. 2023. Disponible en ligne : <https://www.who.int/news/item/15-05-2023-who-advises-not-to-use-non-sugar-sweeteners-for-weight-control-in-newly-released-guideline>
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240073616>