

***Stevia rebaudiana* Bert. Bertoni**

CARIO Franck

Sous la direction de Béatrice REBELLE-HERCBERG

Responsable de la documentation du centre de Pharmacovigilance Vétérinaire
et du Centre Anti-Poison Vétérinaire



Étude de *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni

FranckCario

Résumé

Stevia rebaudiana Bert. pourrait avoir un intérêt pour le stéviol produit dans ses feuilles. Le stéviol est susceptible de trouver des applications dans la prévention des caries, l'obésité due à une trop forte consommation de sucre. Il pourrait aussi avoir une valeur thérapeutique dans le traitement du diabète gras, de l'hypertension ou des maladies cardiaques. De plus il n'est ni carcinogène, ni mutagène. Cependant le stéviol a peut-être un effet toxique sur le rein et la littérature est très contrastée concernant les effets possibles du stéviol sur la reproduction.

Descripteurs : *Stevia rebaudiana*, pharmacologie, toxicologie

Study on *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni

Abstract

Stevia rebaudiana Bert. could be interesting because of steviol contained in its leaves. Steviol could be beneficial in the prevention of dental caries and obesity associated with high sucrose consumption. It may also have therapeutic value in the treatment of patients with diabet-related obesity, hypertension or cardiac disease. Moreover, it is non-mutagenic and non-carcinogenic. However steviol seems to be nephrotoxic and literacy is very discordant concerning the possible effects of steviol on reproduction.

Keywords : *Stevia rebaudiana*, pharmacology, toxicology

Remerciements

Je tiens à remercier Béatrice Rebelle-Hercberg pour m'avoir confié la responsabilité de cette recherche et en avoir assuré le suivi.

Table des matières

RÉSUMÉ	2
INTRODUCTION.....	7
PARTIE 1 : MÉTHODOLOGIE	8
1. DÉLIMITATION DU SUJET, ÉQUATIONS.....	8
1.1. <i>Le sujet</i>	8
1.2. <i>Choix des sources en fonction des informations recherchées</i>	8
1.3. <i>Equations de recherche</i>	9
1.3.1 Pour les catalogues de bibliothèques	9
1.3.2 Pour les bases de données bibliographiques.....	9
1.3.3 Pour les bases fonctionnant par le nom de produit	10
2. MONOGRAPHIES, OUVRAGES, CATALOGUES	10
3. INTERNET	13
4. CD ROM.....	14
5. BASES DE DONNÉES.....	14
5.1. <i>Présentation des bases utilisées</i>	14
5.2. <i>Interrogation par l'interface Dialog</i>	15
5.3. <i>Discussion sur les résultats</i>	16
6. TRI DES RÉFÉRENCES ET OBTENTION DES DOCUMENTS PRIMAIRES	21
7. TEMPS ET COÛT DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE	23
7.1. <i>Evaluation du temps</i>	23
7.2. <i>Evaluation du coût</i>	24
8. CONCLUSION	24

PARTIE 2 : NOTE DE SYNTHÈSE.....	26
1. INTRODUCTION	26
2. ÉLÉMENTS DE BOTANIQUE.....	26
2.1. <i>Classification</i>	26
2.2. <i>Synonymie et nom vernaculaire</i>	27
2.3. <i>Monographies disponibles</i>	27
3. CONSTITUANTS CHIMIQUES	27
3.1. <i>Molécules présentes classées par groupes et affinités chimiques</i>	27
3.2. <i>Incidences quantitatives</i>	28
3.3. <i>Influence éventuelle des pratiques culturelles sur la composition</i>	28
4. PHARMACOLOGIE.....	29
4.1. <i>Propriétés édulcorantes</i>	29
4.2. <i>Non cariogénicité</i>	30
4.3. <i>Effets sur la glycémie</i>	30
4.4. <i>Effets cardio-vasculaires</i>	30
5. TOXICOLOGIE	31
5.1. <i>Toxicité aiguë, dose létale 50</i>	31
5.2. <i>Toxicité subaiguë</i>	32
5.3. <i>Toxicité chronique : carcinogénicité et néphrotoxicité</i>	33
5.4. <i>Effets mutagènes</i>	34
5.5. <i>Effets sur la reproduction</i>	35
6. CONDITIONS HABITUELLES D'EMPLOI IDENTIFICATION DES POINTS D'ALERTE	36
CONCLUSION.....	36
PARTIE 3 : BIBLIOGRAPHIE.....	37
TABLE DES ANNEXES	46

Table des illustrations

TABLEAU 1 : DESCRIPTEURS POUR LES BASES DE DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES	9
TABLEAU 2 : DESCRIPTEURS POUR LES BASES DE DONNÉES FACTUELLES	10
TABLEAU 3 : RÉSULTAT DES INTERROGATIONS DE CATALOGUES.....	12
TABLEAU 4 : RÉSULTATS DES RECHERCHES SUR INTERNET AVEC GOOGLE.....	13
TABLEAU 5 : BASES DE DONNÉES INTERROGÉES	15
TABLEAU 6 : SYNTAXE UTILISÉE POUR DIALOG	16
TABLEAU 7 : MESURE DE L'EFFICACITÉ DES ÉQUATIONS AVEC PUBMED.....	16
TABLEAU 8 : PERTINENCE POUR CHAQUE BASE DE DONNÉES	17
TABLEAU 9 : ÉVALUATION DU TEMPS CONSACRÉ AUX DIFFÉRENTES ÉTAPES	23
TABLEAU 10 : COÛT DE DIALOG BASE PAR BASE	24
TABLEAU 11 : COÛTS DE LA COMMANDE D'ARTICLE AUPRÈS DE L'INIST	24
TABLEAU 12 : COMPOSANTS DE LA STEVIA REBAUDIANA.....	28
TABLEAU 13 : ÉTUDES ORGANOLEPTIQUES SUR LES DITERPÈNES GLYCOSYLÉS DE LA STÉVIA.	29
TABLEAU 14 : DL ₅₀ DE DIFFÉRENTS ANIMAUX	32
TABLEAU 15 : TESTS DE MUTAGÉNICITÉ DU STÉVIOSIDE ET DU STÉVIOL	34
TABLEAU 16 : EFFETS DE L'EXTRAIT AQUEUX, DU STÉVIOL ET DU STÉVIOSIDE SUR LA REPRODUCTION.....	35
FIGURE 1 : PERTINENCE ET RÉFÉRENCES PERTINENTES TROUVÉES POUR CHAQUE BASE INTERROGÉE	19

Introduction

Cette recherche a été effectuée pour Béatrice Rebelle-Herberg, du Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) dont les locaux sont situés au sein de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon à Marcy l'Etoile. Cette structure réalise entre autres des rapports d'études sur des plantes pour des groupements d'industriels. *Stevia rebaudiana* (Bert.) est l'une de ces plantes.

Cette recherche bibliographique repose sur des supports d'information variés, ce qui a nécessité une stratégie organisée de recherche. Plusieurs rencontres avec le commanditaire, ainsi que des échanges par e-mail ont été nécessaires tout au long de ce travail. Les résultats obtenus seront ici discutés et le coût en temps et en argent, évalués. Une synthèse élaborée à partir des références bibliographiques retenues sera ensuite exposée, et les références organisées en bibliographie concluent ce compte-rendu.

Partie 1 : Méthodologie

1. Délimitation du sujet, équations

1.1. Le sujet

La première rencontre avec le commanditaire a permis de définir le sujet. La recherche devait avoir pour finalité de réaliser l'expertise d'une plante, *Stevia rebaudiana* (Bert.), en vue de fabriquer des produits phytothérapeutiques :

- Identification (éléments de botanique, constituants chimiques)
- Les avantages (pharmacologie : animale et humaine)
- Les inconvénients (toxicologie : animale et humaine)
- Les produits existants (conditions habituelles d'emploi)

En fonction de ces points, qui ont par ailleurs servi de départ pour le plan de la synthèse, les différentes sources ont été choisies.

1.2. Choix des sources en fonction des informations recherchées

Les ouvrages de base, manuels de botanique, encyclopédies, monographies et les thèses ont d'abord été prospectés pour se familiariser avec le sujet et orienter la recherche. Le Web et les listes de discussion n'ont également servi que dans ce contexte. Ces premières sources ont fourni les éléments de botanique. La partie taxonomie a été tirée de PubMed sous l'onglet "Taxonomy". L'essentiel de la recherche a ensuite porté sur la littérature scientifique spécialisée, pour les aspects pharmacologiques et toxicologiques. Pour trouver les articles intéressants, l'interrogation de bases de données bibliographiques sur différents supports a été envisagée. La diversité de ces supports a finalement été réduite pour des questions d'efficacité. Concernant les conditions d'emploi, dans le cas de médicaments

ou de compléments alimentaires contenant les principes actifs de la Stévia, la totalité des informations devait provenir du Vidal et du Thera.

1.3. Equations de recherche

Pour les recherches passant par une interface informatique, trois équations ont été utilisées, en fonction de la source envisagée. Evidemment la syntaxe de chacune a été adaptée à la source utilisée. Nous ne mentionnerons que la syntaxe de Dialog, à titre d'exemple (cf. infra).

1.3.1 Pour les catalogues de bibliothèques

La première idée fut de se contenter du nom scientifique de la plante

Equation n°1 : STEVIA AND REBAUDIANA

Si cette équation se révéla suffisante pour interroger les catalogues de bibliothèques, elle occasionna un bruit très important pour les bases de données. Une seconde équation a donc été mise au point :

1.3.2 Pour les bases de données bibliographiques

Le plan du dossier, ainsi que les conseils du commanditaire ont inspiré les descripteurs. Des essais avec Pubmed, l'interface en libre accès de Medline, ont confirmé le choix.

<url : www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Stevia, rebaudiana	Nom de la plante
Tox*, Pharma*	Pour restreindre les réponses aux deux aspects pour lesquels les bases de données ont été interrogées
Mutagen*, cancerogen*, carcinogen*, cariogen*, genotoxi*, therapeuti*	Pour préciser les points précis attendus, qui auraient pu ne pas sortir avec les termes précédents. Cet ajout dans l'équation n'a en fait rapatrié que peu de références supplémentaires.

Tableau 1 : Descripteurs pour les bases de données bibliographiques

Avec les opérateurs booléens cela donne :

Equation n°2 : STEVIA AND REBAUDIANA AND (TOX* OR PHARMA* OR CANCEROGEN* OR CARCINOGEN* OR CARIOGEN* OR GENOTOXI* OR THERAPEUTI*)

Les troncatures permettent de couvrir à la fois le français et l'anglais, ainsi que des variations du type : toxicologie / toxicology, toxicité / toxicity, toxique / toxic etc...

1.3.3 Pour les bases fonctionnant par le nom de produit

Certaines bases ne sont interrogeables qu'avec des noms de produits ou avec leur "CAS Reference Number". Une équation spécifique a donc été élaborée pour elles, basée sur la composition de la Stévia. Les termes proviennent de la thèse trouvée à l'école de Pharmacie de Lyon (cf. infra, catalogues).

Stéviol, stévioside, stéviolbioside, rebaudioside, dulcoside	Dérivés diterpéniques glycosylés pour lesquels Stévia est le plus souvent étudiée.
Stigmastérol, β-sitosterol, campestérol	Dérivés stéroliques. Le commanditaire a jugé que ces termes n'étaient pas pertinents. Deux autres équations basées sur les huiles essentielles et sur les flavonoïdes ont été abandonnées pour les mêmes raisons.

Tableau 2 : Descripteurs pour les bases de données factuelles

Ici pas de troncature car nous ne voulions des informations que sur ces produits précis.

Equation n°3 : STEVIOL OR STEVIOSIDE OR STEVIOLBIOSIDE OR REBAUDIOSIDE OR DULCOSIDE

2. Monographies, ouvrages, catalogues

Pour nous familiariser avec la plante, certains ouvrages étaient à notre disposition. Pour éventuellement trouver des monographies traitant plus

précisément de la Stévia, des catalogues ont été interrogés à l'aide l'équation n°1.

L'Université Claude Bernard Lyon1 (UCBL) étant spécialisée en sciences de la vie, la première interrogation a porté sur le catalogue du service commun de la documentation (SCD) de cet établissement. Ce catalogue recouvre les BU sciences, santé, Lyon Sud et des bibliothèques associées dont le centre de documentation pharmacologique.

<url : www.buweb.univ-lyon1.fr/Webscd4.htm >

Pour ne rien laisser au hasard, le catalogue de l'Ecole nationale Vétérinaire de Lyon (ENVL) a été consulté.

<url : www.vet-lyon.fr >

De plus, lors de la seconde visite à mon commanditaire, la base du Centre de Pharmacovigilance de Lyon (CPVL), ToxVet[®]¹, a été interrogée.

Ensuite pour élargir les sources potentielles, une requête sur le SUDOC a été posée. Mis en place par l'ABES (Agence bibliographique de l'enseignement supérieur), le SUDOC est une interface unifiée des ressources des universités françaises. Il reprend :

- Téléthèse : les thèses françaises, CD ROM correspondant : Docthèse
- CCN-PS : les périodiques, CD ROM correspondant : Myriade
- Pancatalogue : les monographies (anciens réseaux SIBIL et Auroc, ainsi que BN-Opale)

Le SUDOC s'inscrit dans le Catalogue collectif de France (CCFr), décidé en parallèle de la création de la BnF.

<url : www.sudoc.abes.fr/>

¹ Base de données bibliographiques, ToxVet[®] est géré par B. Rebelle-Herberg : 28 000 articles, 1 700 ouvrages, 1 400 thèses. Elle fonctionne sous Texto.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus

ToxVet®	2 articles
ENVL	rien
SCD Lyon 1	Une thèse à l'école de pharmacie
SUDOC	4 thèses dont celle de Lyon 1

Tableau 3 : résultat des interrogations de catalogues

La moisson fut donc pauvre : quelques thèses, aucune monographie, deux articles. La thèse de Lyon 1, réalisée par Jean-Thomas Rochette, a cependant été empruntée et fut extrêmement utile durant tout ce travail : elle comporte une étude bibliographique incluant les aspects pharmacologiques et toxicologiques qui a aidé à orienter nos recherches. Sa bibliographie en fin d'ouvrage a en outre permis de retenir 24 références, selon le principe de la recherche verticale.

D'autres ouvrages ont également été consultés. Par acquis de conscience l'Encyclopaedia Universalis, dont l'édition la plus récente se trouve à la BU de Lyon1 a été vérifiée, sans résultat, ce qui n'est guère surprenant. Quant au "Vidal® 2002" et au "Thera" 2001, disponibles au centre de documentation de mon commanditaire, ils ne mentionnent aucun principe actif correspondant à ceux de la Stévia. Ceci montre qu'il n'existe pas actuellement de médicaments reconnus (avec autorisation de mise sur le marché –AMM) ni de compléments alimentaires sur le marché. Par ailleurs, deux ouvrages de botanique, également disponibles au centre de documentation de mon commanditaire et comportant un chapitre sur la Stévia figurent dans la bibliographie.

Enfin la "Pharmacopée Européenne" composée de monographies ou d'extraits de monographies est habituellement une source intéressante. Malheureusement la bibliothèque du bâtiment de botanique de l'école de pharmacie n'en possède que d'anciennes éditions (la plus récente datant de 1967!).

3. Internet

Internet a essentiellement eu le même rôle que les ouvrages généraux dans cette recherche : se familiariser avec le sujet et orienter la recherche ultérieure. La recherche a été faite sur Google avec l'équation n°1

<url : www.Google.fr/ >

Google général	Google catégorie	Google groupes
Tout le Web : 4980 Pages francophones : 99 Pages : France : 37	/sciences/biologie : 0	Listes de discussion : 683

Tableau 4 : Résultats des recherches sur Internet avec Google

Les réponses du moteur concernant le Web se partagent entre les sites institutionnels qui n'offrent guère plus qu'une fiche signalétique de la plante (pas de renseignements supplémentaires par rapport aux ouvrages de base) et des sites de vente à la fiabilité invérifiable. On peut donc seulement déduire que des produits à base de Stévia existent, sans pouvoir rien affirmer de leur intérêt médical. Cela est à rapprocher de l'inexistence de produits dont un des principes actifs proviendrait de la Stévia, constatée dans le Vidal[®] et le Thera.

Une information intéressante provient des listes de discussion. La plupart des conversations² concernent des diabétiques intéressés par le stévioloside pour ses propriétés sur la glycémie. Bien sûr il convient de rester prudent à propos des listes de discussion libres. Néanmoins, la recherche avec les bases de données a effectivement conduit, entre autres, à des articles qui traitent des effets d'extraits de la Stévia sur la glycémie.

² Dans les listes de discussion, les conversations, ou fils, se constituent de l'ensemble des réactions à un message initial.

4. CD Rom

Les CD ROM restent une ressource utile car, bien que certaines bases de données soient maintenant en ligne (d'où une mise à jour plus fréquente), celles-ci restent souvent à accès réservé sur abonnement. La plupart des bases de données bibliographiques que nous avons souhaité interroger sont accessibles par leur CD ROM sur l'Intranet de l'UCBL. Cependant compte tenu du nombre de bases de données envisagées (dépouillement des doublons), et du fait que le CD ROM n'économise pas l'interrogation d'un accès en ligne pour les mises à jour les plus récentes, nous avons préféré privilégier une interrogation par une interface unique. En effet, DIALOG, malgré son coût financier plus élevé, permet un gain de temps appréciable.

Un seul CD ROM a été finalement interrogé : Docthèse, à l'école de pharmacie. Interrogation inutile s'il en est, puisqu'on retrouve les thèses françaises par le SUDOC, en accès libre. Intervenu chronologiquement en premier, Docthèse a donné 4 références, comme le SUDOC par la suite.

5. Bases de données

5.1. Présentation des bases utilisées

Les bases de données bibliographiques représentent la principale source pour ce sujet, en particulier pour les aspects pharmacologiques et toxicologiques que l'on trouve essentiellement dans la littérature scientifique spécialisée.

Le choix des bases à interroger a été réfléchi tout au long des cours de l'enssib, particulièrement au cours du module de recherche documentaire spécialisée avec M. Bador (Biomédical) et Mme Gonidec (Biologie). Bien entendu il a été tenu compte de l'avis du commanditaire, en particulier pour les bases factuelles. Pour limiter les travaux de dépouillement, les bases

disponibles sur Dialog ont été interrogées par cette interface. Les autres ont été interrogées isolément.

Par Dialog (bibliographiques, équation n°2)	Isolément	
	Bibliographiques	Factuelles
Toxfile Medline Embase Pascal Biosis Current Contents Chemical Abstracts	Dart (équation n°3) Toxline (équation n°1 et 3) Emic (équation n°3) Uncover (équation n°1 et 2)	CCRIS (équation n°3) GENETOX (équation n°3)

Tableau 5 : Bases de données interrogées

ScienceDirect a aussi été envisagée à cause des articles en texte intégral parfois disponibles. Si l'équation n°1 donnait 262 réponses dont 20 articles en texte intégral, aucune réponse n'a été obtenue avec l'équation n°2. Cette source a donc été abandonnée.

En annexe on trouvera une description sommaire des bases utilisées. Ces informations proviennent des bluesheet de Dialog ou des sites d'accès (pour les bases consultées isolément). L'accès éventuel par l'Intranet de l'UCBL est aussi mentionné, même s'il ne nous a pas servi ici.

5.2. Interrogation par l'interface Dialog

Rappelons que seulement 7 bases sont concernées par cette interface pour notre étude, les autres ayant été consultées séparément sur leurs accès respectifs.

<url : www.dialogclassic.com >

```

B144,5,399,155,73,440,156
S STEVIA AND REBAUDIANA
  1719 STEVIA
  969 REBAUDIANA
S1  966 STEVIA AND REBAUDIANA
RD S1
S2  609 RD S1 (unique items)

S TOX? OR PHARMAC?
  3185640 TOX?
  6725582 PHARMAC?
S3 9194754 TOX? OR PHARMAC?
S CANC??ROGEN?
    
```

```

S4 2717 CANC??ROGEN?
S CARCINOGEN?
S5 290176 CARCINOGEN?
S CARIOGEN?
S6 346 CARIOGEN?
S G??NOTOXI?
S7 62623 G??NOTOXI?
S TH??RAPEUTI?
S8 42 TH??RAPEUTI?
S MUTAG??N?
S9 305954 MUTAG??N?

S S1 AND (S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9)
S10 709 S1 AND (S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9)
S S2 AND (S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9)
S11 100 S2 AND (S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9)
RD S11
S12 100 RD S11 (unique items)

T S12/5/ALL TAG
    
```

Tableau 6 : Syntaxe utilisée pour Dialog

5.3. Discussion sur les résultats

Pour élaborer une équation performante, plusieurs essais ont été réalisés sur Medline, dont l'accès est gratuit.

<url : www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Ce travail préliminaire a conduit à l'élaboration de l'équation n°2 (cf. supra : équations de recherche).

Interrogation de Pubmed	Avec équation n°1		Avec équation n°2	
	Résultats	Pertinence	Résultats	Pertinence
	55	32%	22	82%

Tableau 7 : Mesure de l'efficacité des équations avec Pubmed

Et pourtant la pertinence finale pour l'ensemble de notre étude est assez faible : 48% pour Dialog, 40% toutes bases confondues. Une analyse de la pertinence base par base permet de savoir quelles étaient les bases les plus performantes pour cette étude (Tableau 8).

Bases de données	Nb total de références	Nb de pertinents en 1ère approximation	Rejets supplémentaires	Nb après rejet	Pertinence finale
Toxfile	10	10	1	9	90%
Medline	22	22	4	18	82%
Embase	24	21	2	19	79%
Pascal	22	18	2	16	73%
Biosis	33	29	7	22	67%
Curent Contents	9	6	1	5	56%
Chemical Abstracts	39	17	8	9	23%
Total Dialog	100	65	17	48	48%

Dart (équation 3)	2	2	0	2	100%
Emic (équation 3)	27	16	1	15	56%
Toxline (équation 1)	19	17	3	15	79%
Uncover (équation 1)	18	4	2	2	11%

Total bases bibliographiques³	135	73	20	53	40%
---	------------	-----------	-----------	-----------	------------

Toxline (équation 2')	12	12	0	12	100%
Toxline (équation 3)	81	23	0	23	28%
Uncover (équation 2)	0	-	-	-	-

Tableau 8 : Pertinence pour chaque base de données⁴

³ Les totaux sont inférieurs à la somme des références par base du fait des doublons (références communes à plusieurs bases). D'autre part ces chiffres ne tiennent pas compte des monographies et thèses, ni des références trouvées dans la bibliographie de Rochette par recherche verticale.

⁴ Avec Dialog, les résultats ont été obtenus avec l'équation n°2

Ce tableau fait apparaître trois catégories de réponses par rapport à notre recherche bibliographique sur la Stévia :

1. Des réponses très pertinentes mais rapportant peu de documents au total (silence ?) . Malgré 100% de pertinence des réponses, l'interrogation de Dart et Toxline est à analyser. Si Dart, interrogeable uniquement sur les noms de produits, n'apporte que 2 documents, cela est peut être du à la spécificité de cette base qui contient vraisemblablement peu de documents sur les stévioides. L'interrogation de Toxline avec les équations n° 1 et 2 montre par contre que la n° 2 a généré du silence puisqu'elle rapporte 3 documents pertinents de moins que la n°1.
2. Des réponses moins pertinentes mais apportant un nombre acceptable de documents utiles. C'est cas de la majorité des bases.
3. Des réponses peu pertinentes apportant peu de documents (bruit). Le faible nombre de références pertinentes trouvées avec Uncover et les Current Contents semble indiquer que ces bases n'étaient pas les plus appropriées pour notre étude. Nous verrons cependant que les deux cas sont très différents l'un de l'autre.

Le graphique suivant (figure 1) résume notre propos et montre qu'il n'y a pas de lien direct entre pertinence et nombre de références pertinentes récupérées : tout dépend du nombre total de références trouvées.

Les réponses ne sont en principe comparables que si la même équation de recherche a été utilisée. Cependant pendant notre recherche nous avons été amenés à en changer pour obtenir de meilleurs résultats. Ainsi les bases qui ne sont interrogeables qu'avec des noms de produits interdisaient l'usage de l'équation n°2 (Dart et Emic ne donnent aucun résultat avec le nom de la plante). D'autre part les équations n° 1 et 2 ont été testées avec Uncover et Toxline : la n° 1 s'est révélée la plus efficace pour ces deux bases.

L'ensemble des chiffres représente donc le cas de figure où chaque base a rapporté le plus de références pertinentes. Puisque nous cherchons à déterminer si des bases étaient superflues pour notre sujet, si une base malgré cela rapporte peu de références pertinentes, son cas vaut d'être étudié. La figure 1 attire l'attention plus clairement que le tableau 8 sur ces bases dont le cas est à étudier.

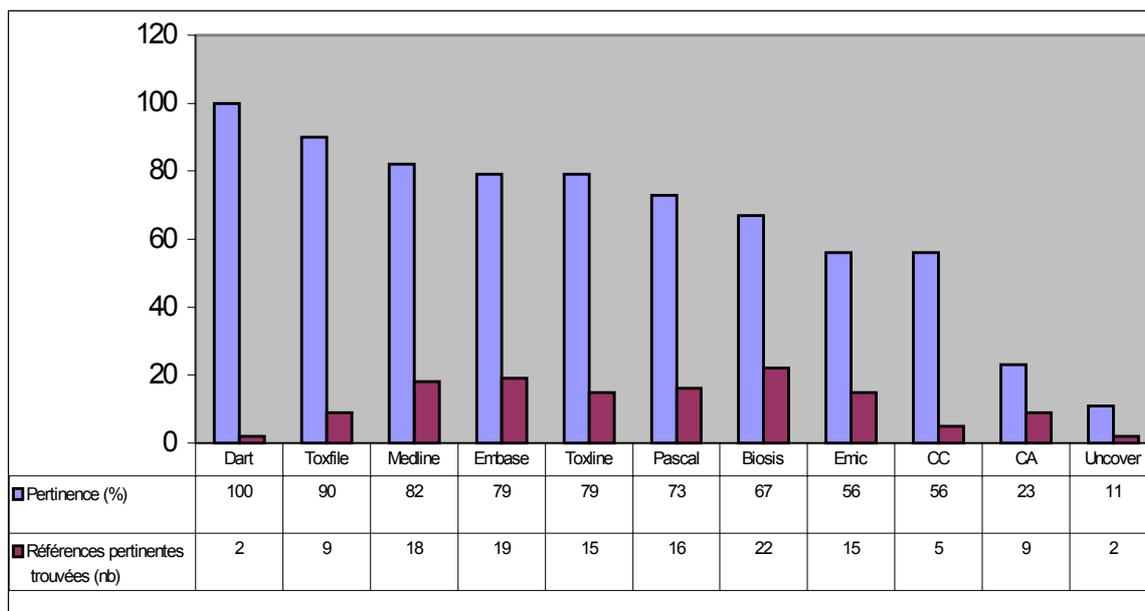


Figure 1 : Pertinence et références pertinentes trouvées pour chaque base interrogée.

Le nombre de références pertinentes trouvées reflète la spécificité de la base par rapport au sujet étudié. On peut donc s'interroger sur l'utilité de Dart, Uncover et Current Contents.

L'intérêt d'une base résulte d'un subtil équilibre entre les références utiles qu'elle fournit et le travail de dépouillement qu'elle occasionne. Plus une base est pertinente, plus le travail est efficace. En effet, sur le total des notices dépouillées pour une base pertinente, un grand nombre s'avère effectivement utilisable. Pourtant, une base, même pertinente, qui ne donne que quelques références utiles vaut-elle le travail qu'on lui consacre ? A une seule condition : que ces références soient introuvables ailleurs. En effet, certaines

références ne proviennent que d'une seule source, ce qui rend plus précieuse cette dernière. A contrario, de nombreuses références étant citées par plusieurs bases, elles ont donc de fortes chances d'être retrouvées, quelque soit les bases choisies. Il suffit d'observer le nombre de réponses de Dialog pour s'en convaincre : après un dédoublement de la sélection "stevia and rebaudiana" par la commande RD, on passe de 966 à 609, soit plus de 350 "co-citations" entre les 7 bases !

On ne peut pas savoir si cette condition est vérifiée par le seul calcul de pertinence et encore moins le deviner avant d'interroger telle ou telle base. L'analyse ne peut se faire qu'à posteriori. Différents classements réalisés sous EndNote montrent que les deux références d'Uncover ne se retrouvent nulle part ailleurs, ce qui relativise notre première assertion à son propos. Concernant Dart, l'une des deux références a aussi été proposée par Pascal, l'autre étant inédite. A posteriori on peut donc affirmer que Dart n'apportant qu'une référence inédite, il était inutile de lui consacrer trop de temps. Quant à Emic, 7 de ses 15 références pertinentes ne se retrouvent dans aucune autre base. Elle valait par conséquent le temps qui lui a été consacré. Par contre Toxline semble utile selon le calcul de pertinence, or il s'avère qu'elle n'apporte aucune référence nouvelle. Notons que Dart et Emic sont inclus dans Toxline. Leurs réponses ne sont pas toutes communes avec celles de Toxline car l'équation utilisée, avec des noms de produits, était très différente. On pourrait imaginer que l'interrogation de Toxline seule, avec cette équation aurait été plus efficace. Le test a été réalisé : il s'avère que l'interrogation de Toxline avec l'équation n° 3 rapporte bien les références trouvées avec la même équation appliquée à Dart et Emic, mais noyée dans un total de 81 références! Le reste des références pertinentes parmi ces 81 étant commun avec des réponses de Biosis, (pourtant interrogée avec une équation différente, la n°2), interroger uniquement Emic reste bien la meilleure solution : cela occasionne moins de dépouillement pour obtenir autant de références inédites.

D'autre part, a posteriori, on se rend compte que l'interrogation de Dialog aurait pu être moins coûteuse. En effet, les Current Contents n'apportent qu'une seule référence pertinente qui ne soit pas citée par une autre base. De même, Toxfile n'apporte rien de plus que les autres. Renseignement pris il s'agit d'une base dérivée de Medline. Les cinq autres bases ont chacune leur quota d'inédits, y compris Chemical Abstracts (5 inédits pour 4 "co-citations"), malgré une pertinence peu élevée, 23%.

A quoi peuvent servir ces réflexions à postériori ? Elles ne sont valables que pour cette recherche particulière sur les propriétés pharmacologiques et toxicologiques de la Stévia. En fait, puisque cette analyse aboutit à l'inutilité de certaines bases pour cette recherche, il serait improductif de les interroger pour mettre en place une veille. En un mot, pour actualiser ce sujet ultérieurement, on économiserait du temps et de l'argent en se contentant d'interroger 6 bases dont 5 sur Dialog au lieu de 11 : Medline, Embase, Pascal, Biosis, Chemical Abstracts et Emic.

Enfin, notons que la part de la bibliographie de la thèse de Jean-Thomas Rochette intéressante pour nous comporte un grand nombre de références (24) qui n'ont été proposées par aucune base, contre 6 citées par diverses bases. A l'inverse, 36 de nos références antérieures à l'année de soutenance de cette thèse (1996) ne figurent pas dans sa bibliographie. Cela prouve qu'aucune recherche, même se voulant exhaustive, ne permet de débusquer la totalité des documents concernant un sujet donné.

6. Tri des références et obtention des documents primaires

L'intégration automatique ou manuelle des références trouvées, vers une bibliothèque Endnote a facilité le tri des références et les analyses de pertinence.

Le commanditaire a jugé la pertinence de chaque notice au cours de la dernière visite. Le nombre de références pertinentes en première

approximation du tableau 8 est obtenu en éliminant les références clairement hors sujet, ayant trait, entre autres, à l'extraction ou au dosage des produits, leur structure chimique, leur détermination génétique ou métabolique, ou des considérations agronomiques sur la plante. La colonne "Rejets supplémentaires" concerne des références plus proches du sujet qui ont été aussi éliminées pour des raisons différentes :

- Thème trop vague (Stévia ou ses composés noyés parmi un grand nombre d'autres plantes ou produits...),
- Référence incomplète : pagination manquante par exemple

Un autre critère a dû être pris en compte avant de rechercher le texte intégral. Du fait de des zones d'utilisation de la Stévia, de nombreux articles sont en japonais, en portugais ou en espagnol. Malheureusement, en fonction de la source, les notices ne précisent pas toujours la langue originale et n'indiquent pas forcément si le titre en anglais, est une traduction. La langue du titre de la revue n'est pas suffisante non plus puisque certains articles de revues japonaises par exemple sont en anglais. Cependant toutes les notices étaient potentiellement utiles car le résumé en anglais est exploitable et souvent suffisant pour notre étude. Finalement, 15 articles ont été commandés à l'INIST dont 12 nous étaient parvenus au moment de la rédaction. La synthèse se base aussi sur les nombreux résumés accompagnant les notices.

7. Temps et coût de la recherche documentaire

7.1. Evaluation du temps

Etape	Temps (heure)	
Mise au point de l'équation (commanditaire +mots clés+ Pubmed)	8	
Internet (Google et listes de discussion)	2	
Interrogation des catalogues et du SUDOC, manuels...	3	
Interrogation de Dialog,	0.3	1
Interrogation de Toxnet,	0.5	
Interrogation de Uncover,	0.2	
Apprentissage de Endnote	42	53
Tri des documents, dédoublement et pertinence	7	
Elaboration de la bibliographie	4	
Rédaction de la méthodologie	22	52
Analyse des documents et rédaction de la synthèse	30	
Total	119	

Tableau 9 : Evaluation du temps consacré aux différentes étapes

On remarque la place prépondérante de l'apprentissage d'Endnote. Les notices rapatriées des bases de données étant très hétérogènes, un important travail de "lissage" a été nécessaire avant d'être en mesure de mettre la bibliographie en forme. Si on retranche cette phase comme si ce logiciel avait été connu antérieurement, cette étude a nécessité 77 heures.

7.2. Evaluation du coût

- Toutes les interrogations avec Internet ont été réalisées à l'ENSSIB. Comme le coût de connexion est forfaitaire et ne dépend pas du temps, il est impossible d'estimer ce qu'a coûté cette recherche pour l'école.
- Dialog est un service payant. 7 bases de données y ont été interrogées. Les notices ont été rapatriées au format 5 taggé pour que les fichiers texte obtenus soient intégrables automatiquement dans Endnote.

Nom	Toxfile	Medline	Embase	Pascal	Biosis	CC	CA	Total
Coût (\$)	0,57	1,55	1,61	1,64	1,62	0,94	5,36	13,29

Tableau 10 : Coût de Dialog base par base

Temps de connexion compris, Dialog donne une estimation du coût total de la session de 14,49 \$

- INIST : 15 articles commandés :

	Tarif unitaire	Droit de copie	Nombre	Total (Euros)
Service courant	6	1,3	7	54,6
Service Express	18	1,3	8	187,2
Total (Euros)				241,8

Tableau 11 : Coûts de la commande d'article auprès de l'INIST

8. Conclusion

Cette recherche a bénéficié d'un environnement favorable par rapport au sujet : Université orientée biologie (UCBL), école de pharmacie, école vétérinaire, moyens du commanditaire... La multiplicité des lieux susceptibles d'intérêt, après une évaluation sommaire des apports possibles de chacun, a conduit à opérer des choix. Ainsi a-t-on délaissé par exemple les CD ROM de l'UCBL au profit de Dialog interrogeable à l'ENSSIB. Ou encore a-t-on plus facilement exploité les monographies du CNITV que

celles du service botanique de l'école de pharmacie, celle-ci étant par ailleurs le lieu de dépôt de la thèse de Rochette qui nous a été si utile.

D'autre part, ce travail a été l'occasion de faire l'apprentissage d'un logiciel de gestion de bibliographies. Si le temps consacré à sa prise en main pèse lourd dans le temps total, il ne l'a pas été en vain car ce type d'outil facilite réellement la tâche dans ce type de travail et cela restera un acquis dans la vie professionnelle.

Une fois le corpus des références retenues défini avec le commanditaire au cours de la dernière visite, l'élaboration de la synthèse a pu démarrer.

Partie 2 : Note de synthèse

1. Introduction

La Stévia a été décrite pour la première fois par M. S. Bertoni en 1887. Les Indiens du Paraguay utilisent les feuilles de *Stevia rebaudiana* (Bertoni) pour sucrer leur thé. Le très fort pouvoir sucrant de certains de ses composés, les diterpènes glycosylés, confèrent à cette plante un grand intérêt économique. Toutefois des controverses ont eu lieu concernant sa toxicité. En effet la médecine traditionnelle l'utilise aussi dans les cas de diabète, d'hypertension et comme contraceptif. Les études scientifiques sont parfois contradictoires quant aux propriétés de cette plante.[8]

2. Éléments de botanique

2.1. Classification

Embranchement	:	Spermatophytes
Sous-embranchement	:	Angiospermes
Classe	:	Dicotylédones
Ordre	:	Asterales
Famille	:	Asteraceae
Genre	:	<i>Stevia</i>
Espèce	:	<i>rebaudiana</i>

Stevia rebaudiana (Bert.) Bertoni

[PubMed Taxonomy⁵]

⁵Interface PubMed, onglet "Taxonomie" <url : www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

2.2. Synonymie et nom vernaculaire

[4; 7; 8]

- Synonymie : Eupatorium rebaudianum Bertoni
- Noms vernaculaires

Couramment appelée "Stévia", elle a pour nom :

Au Paraguay : Caà-éhê, Kaa-hée, Caa-hée ou Kaa-héo, (nom indien)
Yerba dulce (nom espagnol)

En France : Herbe Sucrée du Paraguay

En anglais : Stevia, honey grass, sweet plant, sweet herb, sugar leaf

- Parties utilisées

Le stéviol est principalement produit dans les tissus foliaires de la Stévia. Ce composé est extrait à partir des feuilles séchées, en particulier les jeunes feuilles.

- Origine géographique et production

La Stévia est originaire des zones d'altitude du nord-est du Paraguay. De nombreux pays se sont lancés dans la culture de la Stévia depuis plus ou moins longtemps : Argentine, Brésil, Mexique, Etats-Unis, Tanzanie, Indonésie, Corée, Taïwan... D'autre l'envisagent : Canada, République Tchèque... La majeure partie de la production provient cependant de la Chine et du Japon.

2.3. Monographies disponibles

Aucune monographie spécifique à la Stévia n'a été trouvée

3. Constituants chimiques

3.1. Molécules présentes classées par groupes et affinités chimiques

Les études sur la Stévia concernent en majorité les diterpènes glycosylés, en particulier le stéviol et le stéviolide.

[7]

Dérivés diterpéniques glycosylés	<ul style="list-style-type: none"> - Stéviol (acide ent-13-hydroxykaur-16-ène-19-oïque) - Stéviolside - Stéviolbioside - Rebaudioside A - Rebaudioside B - Rebaudioside C (=Dulcoside B) - Rebaudioside D - Rebaudioside E - Dulcoside A
Huiles essentielles	<ul style="list-style-type: none"> - β-caryophyllène - trans β-tarnesène - α-humulène - δ-cadiène - caryophyllèneoxyde - nérélidol - linalol - α-terpineol - terpinène-4-ol
Dérivés stéroliques	<ul style="list-style-type: none"> - stigmastérol - β-sitostérol - campestérol
Flavonoïdes	<ul style="list-style-type: none"> - glucosyl-4'-O-apigénine - glucosyl-7-O-lutéoline - rhamnosyl-3-O-kaempférol - quercirtine - glucosyl-3-O-quercétine - arabinosyl-3-O-quercétine - flavone métoxylé en 5, 7, 3' - flavone métoxylé en 3, 6, 4'

Tableau 12 : Composants de la Stevia rebaudiana

3.2. Incidences quantitatives

La drogue sèche renferme 12 à 15 g de stéviolside par kg de matière première. Les feuilles de Stevia rebaudiana se conservent indéfiniment à l'état sec [3]

3.3. Influence éventuelle des pratiques culturelles sur la composition

Que l'on cultive la Stévia par bouturage ou à partir de la graine ne change pas la quantité de stéviolside produite [11]. Cependant, dans les pays de la zone tempérée, le procédé basé sur la reproduction végétative est le plus cher. La croissance de graines en serre avant transplantation en champ y est

donc la solution adoptée [8]. La concentration de stéviolose dans les feuilles augmente jusqu'à l'apparition des inflorescences, puis commence à fléchir. La floraison, pour cette plante, étant retardée lorsque les jours sont longs, cela détermine le moment de l'année pour effectuer la transplantation, en vue d'une production maximale de stéviolose [8; 10]. Par ailleurs, une carence sévère en Calcium abaisse la concentration de glycoside [10]. Après la récolte, qui a donc lieu juste avant la floraison, la plante entière est séchée puis les feuilles sont isolées et l'extraction peut avoir lieu. Plusieurs procédés d'extraction ont été décrits : avec des solvants, par échange d'ions, par HPLC, par ultra filtration, etc [8].

4. Pharmacologie

4.1. Propriétés édulcorantes

Les diterpènes glycosylés de la Stévia sont de 20 à 320 fois plus sucrés que le sucre. [8]. Le pouvoir sucrant est évalué par des études organoleptiques : un panel de goûteurs teste l'intensité de la saveur sucrée d'un produit par rapport au saccharose, qui sert de substance de référence.

Substance	Résultat
Stéviolose	Pouvoir sucrant 300 fois plus puissant que le Saccharose, saveur sucrée un peu trop persistante et arrière goût amer
Rebaudioside A	Pouvoir sucrant 400 fois plus puissant que le Saccharose, moins amer que le saccharose
Rebaudioside C et Dulcoside A	Pouvoir sucrant 20 à 75 fois plus puissant que le Saccharose
Rebaudioside B	Saveur amère très marquée
Stéviol et isostéviol	Ni saveur sucrée, ni saveur amère

Tableau 13 : Etudes organoleptiques sur les diterpènes glycosylés de la Stévia.

Le Japon utilise les extraits de *Stevia rebaudiana* Bert. Comme édulcorant. L'industrie alimentaire ajoute d'autres substances pour pallier la

persistance du goût sucré et l'amertume trop prononcée des dérivés diterpéniques de *Stevia*⁶ [7; 8].

4.2. Non cariogénicité

Les sucres des Diterpènes glycosylés ne sont pas libérés dans la cavité buccale. Le stéviol n'est donc pas cariogène. Le stéviol est antibactérien pour *Streptococcus mutans* et limite sa production d'acide. Cela lui donne donc en outre des propriétés pour la lutte et la prévention contre les caries [13; 42].

4.3. Effets sur la glycémie

L'extrait brut a un effet hypoglycémiant pour les diabétiques (étude sur des lapins par Von Schmeling [41] et sur des humains par Curi [17]). En revanche le stéviol seul n'aurait pas d'effet sur la glycémie [43]. L'effet hypoglycémiant ne serait donc pas dû à ce dernier mais au stéviol et à l'isostéviol. Ces deux composés agiraient au niveau des mitochondries du foie comme inhibiteurs de la phosphorylation oxydative [25; 43]. Cela se traduit par une baisse de la synthèse d'ATP ce qui augmente la glycolyse et réduit la néoglycogénèse. Un autre mécanisme est proposé par Jeppesen [24]: le stéviol stimulerait la sécrétion d'insuline par une action directe sur les cellules β du pancréas.

4.4. Effets cardio-vasculaires

Deux études en double aveugle montrent les effets du stéviol, administré oralement, sur la tension artérielle. L'étude de Haebisch sur des sujets sains montre que l'administration de 200 mg de stéviol versus placebo provoque une diminution de la pression artérielle diastolique et systolique, ainsi qu'une légère réduction de la fréquence cardiaque [18]. Celle de Chan sur des sujets souffrant d'hypertension montrent que le stéviol a

⁶ l'ajout de glycyrrhizine, de citrate de sodium, d'acides citrique, acétique, lactique, malique ou tartrique permet de diminuer la persistance du goût sucré.

un réel effet anti-hypertenseur au bout de trois mois, et très peu d'effets secondaires [14].

L'étude sur des rats hypertendus (SRH) et normaux montrent que la baisse de pression artérielle est due à une vasodilatation des vaisseaux [15; 32]. Lee a montré que le stéviol agit sur la vasodilatation en inhibant l'influx de Calcium dans les cellules des muscles des vaisseaux [27]. Liu a en outre indiqué que l'isostéviol a aussi un très fort pouvoir hypotenseur, qui serait dû au même mécanisme [29].

5. Toxicologie

5.1. Toxicité aiguë, dose létale 50

Toskulkao a étudié la DL_{50} du stéviol et du stéviol pour les rats, les souris et les hamsters des deux sexes [69]. D'autre part Rochette⁷ rapporte les expériences d'Akashi, de Bazotte et de Mitsuashi [7].

⁷ Les références pour les trois auteurs cités par Rochette étaient incomplètes dans sa bibliographie. Nous n'avons donc pas pu vérifier à la source. Pour cette raison le tableau reprend les résultats exposés par Rochette lui-même.

Composé	Voie d'administration	Animal	DL 50	Auteur
Stéviol (0,5 M)	Intragastrique	Hamster mâle	5,2 g/kg	Toskulkao [69]
		Hamster femelle	6,1 g/kg	
		Souris	>15 g/kg	
		Rat	> 15 g/kg	
Stéviol (0,1 M)		Hamster		
		Souris		
		Rat		
Stéviol	Orale	Rats	>8,2 g/kg	Mitsuashi [7]
		Souris	>8,2 g/kg	
	Sous-cutanée	Rats	>8,2 g/kg	
		Souris	>8,2 g/kg	
	Intrapéritonéale	Rats	1,6 g/kg	
		Souris	2,5 g/kg	
Stéviol purifié à 93,5% Produit brut (40% de stéviol) Extrait brut (20,4% de stéviol)	Orale	Souris	> 15 g/kg > 42 g/kg 17 g/kg	Akashi [7]
Isostéviol	Orale	Chien	> 500 g/kg	Bazotte [7]
		Rat	> 500 mg/kg	
		Souris	> 500 mg/kg	
	Intra péritonéale	Rat	213 mg/kg	
		Souris	230 mg/kg	
	Intraveineuse	Rat	55 mg/kg	
		Souris	90 mg/kg	

Tableau 14 : DL₅₀ de différents animaux

Le décès des animaux suite à l'injection péritonéale est attribué par Mitsuashi à la paralysie des centres nerveux, respiratoires et moteurs.

Le stéviol et l'isostéviol purifiés ne semblent pas avoir de toxicité aiguë en voie orale. Seuls les extraits en ont un, ce qui peut être dû aux produits d'extraction ou au stéviol. Ce dernier semble avoir en effet une toxicité aiguë au moins pour le Hamster, que Toskulkao attribue à l'altération des reins révélée par l'autopsie.

5.2. Toxicité subaiguë

Rochette rapporte les expériences de Mitsuashi [7] : "Des doses de 0,1 g/kg, 0,5 g/kg, 2,5 g/kg de stéviol et de placebo sont administrés par voie orale pendant une durée de 30 jours pour former 4 groupes. A la fin de cette période on étudie la prise de poids, la prise alimentaire journalière, le bilan sanguin et

urinaire, les biopsies et les coupes histologiques des 4 lots de rats. Les résultats obtenus ne montrent pas de différence significative."

Le stéviolose ne semble donc pas présenter de toxicité subaiguë en voie orale.

5.3. Toxicité chronique : carcinogénicité et néphrotoxicité

Du Stéviolose a été ajouté au régime de rats F344 des deux sexes, à des concentrations de 0% (contrôle), 2,5% et 5%. Une batterie de tests histologique a été réalisée à l'issue de 2 années de ce traitement. [72]. Une expérience similaire a été réalisée pendant la même durée avec des rats Wistar. Les concentrations employées étaient de 0%, 0,2%, 0,6%, et 1,2%. Une partie des rats a été sacrifiée au bout de 6, 12 et 24 mois pour une série de tests hématologiques, cliniques et biochimiques [75]. Ces deux expériences n'ont pas révélé d'incidence du stéviolose sur l'apparition de tumeurs. Xili [75] conclue que si l'on rapporte les doses fixées dans son expérience à la proportion d'édulcorants employés dans l'alimentation humaine, l'utilisation du stéviolose comme édulcorant ne serait pas dangereuse du point de vue cancérologique.

Pour autant, Toskulkao a observé une dégénération sévère des cellules des tubes proximaux des reins de hamsters ayant ingéré du stéviol [69]. D'autre part il cite Panichkul qui a montré le même phénomène sur des rats et des hamsters mais avec du stéviolose [70]. Pour expliquer cette néphrotoxicité, il pense que le stéviolose ne dérèglerait la croissance cellulaire que dans certains tubes proximaux. Ce dérèglement serait issu d'un épuisement de l'ATP intracellulaire et de dysfonctionnements nucléaires, mais l'étude ne permet pas de déterminer le mécanisme complet. En particulier Toskulkao se demande si le stéviolose est directement responsable ou s'il est préalablement métabolisé en stéviol [70].

5.4. Effets mutagènes

Composé	Souches	Conditions de l'expérience	Résultat	Auteur
Test d'Ames				
<u>Stévioside</u> : Extrait brut 20,4% Produit brut 41,4% Purifié à 93,5%	WP2, TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98	Avec ou sans l'activateur métabolique S-9	Non mutagène	Okumora [59]
Stévioside	<i>Staphylococcus aureus</i>	Résistance à la Terramycine	Non mutagène	Kerr [49]
Stévioside	TM677 de <i>Salmonella typhimurium</i>	Avec et sans S-9	Non mutagène	Pezzuto [61]
Stéviol		Avec S-9 et NADPH Sans S-9 et NADPH	Non mutagène Mutagène	
Stévioside 50g par boite de culture	TA98, TA100 de <i>Salmonella typhimurium</i>	Avec ou sans S-9	Non mutagène Non mutagène	Suttajit
Stéviol 50g par boite de culture				
Test de recombinaison de l'ADN bactérien				
<u>Stévioside</u> : Extrait brut 20,4% Produit brut 41,4% Purifié à 93,5%	<i>Bacillus subtilis</i> H17 et M45	Avec ou sans S-9	Non mutagène	Okumora [59]
Test du pouvoir mutagène sur de cellules humaines				
Stévioside 50g par boite de culture	Lignée lymphocytaires humaines		Pas de modification des chromosomes lymphocytaires	Suttajit [67]
Stéviol 50g par boite de culture				

Tableau 15 : Tests de mutagénicité du stévioside et du stéviol

Pezzuto a montré un effet mutagène du stéviol mais pense que la cause est son métabolite, l'oxostéviol. De plus son expérience est contestée par Matsui [52] et Procinska [65].

5.5. Effets sur la reproduction

Composé	Conditions expérimentales	Conclusion	Auteur
Extrait aqueux de <i>Stevia</i>	Administration pendant 60 jours à des rats mâles. Suivi du poids des testicules, de la morphologie du sperme, des sites d'implantation et des fœtus.	Pas d'effet sur la fertilité, Non tératogène	Arajat [44]
	Administration pendant 60 jours à des rats mâles pré pubères. Suivi du poids des organes génitaux, de la concentration de fructose dans les glandes et du niveau de testostérone plasmatique.	L'extrait abaisse la fertilité des rats mâles	Melis [55]
	Administration pendant 60 jours à des rats mâles âgés. Suivi des fonctions endocrines et du poids de différents organes.	Pas de différence observée avec le groupe témoin, sauf une baisse de 60% du poids des vésicules séminales	Oliveira [60]
Stevioside	Mélangé à l'alimentation de rats des deux sexes à hauteur de 0,15 à 3%. Avant et pendant les amours et pendant la gestation	Pas d'effet néfaste sur la fertilité ni sur les fœtus	Mori [56]
	Administration de force de stéviolide à raison de 0 à 2,5 g/kg/jour, à des hamsters des deux sexes et aux deux générations suivantes.	Pas d'effet sur la reproduction ni sur la croissance.	Yodyingyuad [76]
	Administration de force d'une solution de stéviolide à 0 à 1000 mg/kg/jour, à des rattes Wistar des jour 6 à 15 de la grossesse.	Pas de toxicité pour la mère ni pour le fœtus	Usami [73]
Stéviol	Administration de force d'une solution de stéviolide à 0 à 1000 mg/kg/jour, à des hamsters des jour 6 à 10 de la grossesse.	Forte toxicité pour la mère et le fœtus pour les doses au-dessus de 0,75 g/kg/jour. Pas d'effet anormal à 0,25 g/kg/jour.	Wasuntarawat [74]

Tableau 16 : Effets de l'extrait aqueux, du stéviol et du stéviolide sur la reproduction

Les résultats discordants avec l'extrait aqueux de *Stevia* proviennent vraisemblablement de la composition de l'extrait, notamment en stéviol, qui semble toxique au-delà de 0,75 g/kg/jour. Le stéviolide ne semble pas avoir d'effet néfaste sur la reproduction. Wasuntarawat fait remarquer qu'en admettant que tout le stéviolide est dégradé en stéviol in vivo, la dose de 0,25 g/kg/jour de stéviol correspond à une ingestion de 625 mg/kg/jour de stéviolide, soit 80 fois la consommation humaine moyenne de stéviolide.

6. Conditions habituelles d'emploi Identification des points d'alerte

Couramment utilisé au Japon, le stévioloside est également commercialisé au Brésil, au Paraguay et dans d'autres pays. Au Etats-Unis, il reste interdit par la Food and Drug Administration (FDA) comme additif. Il ne figure pas non plus sur les listes d'additifs agréés par l'union Européenne [4]. Pour cette raison on ne trouve rien dans le Vidal[®] [2] ni dans le Thera [1] : Cela signifie qu'il n'existe pas actuellement de médicament avec autorisation de mise sur le marché (AMM) ni de complément alimentaire sur le marché Français.

Conclusion

Stevia rebaudiana Bert. Pourrait avoir un intérêt pour le stévioloside produit dans ses feuilles. Le stévioloside est susceptible de trouver des applications dans la prévention des caries, l'obésité due à une trop forte consommation de sucre (propriété édulcorante). Il pourrait aussi avoir une valeur thérapeutique dans le traitement du diabète gras (non insulino-dépendant), de l'hypertension ou des maladies cardiaques [75]. De plus il n'est ni carcinogène, ni mutagène. Enfin il est utilisé au Japon depuis des décennies sans qu'aucun dommage ne lui soit attribué.

Cependant le stévioloside a peut-être un effet toxique sur le rein [70]. D'autre part la littérature est très contrastée concernant les effets possibles du stéviol sur la reproduction. Pour autant certains auteurs précisent que les doses expérimentales sont à rapporter à la consommation moyenne d'édulcorants par l'homme pour évaluer l'intérêt de *Stevia rebaudiana* Bert. [74; 75]

Partie 3 : Bibliographie

Cette bibliographie est organisée suivant le type de support puis par thème. Les subdivisions suivantes sont l'ordre alphabétique de nom d'auteur, puis l'année.

Les références sont numérotées, les numéros apparaissant entre crochets dans la synthèse. Les références correspondant aux articles obtenus auprès de l'INIST sont marquées par une * devant le titre. Le principe était d'effectuer une recherche la plus exhaustive possible. Il s'agissait ensuite de choisir 10 à 20 références les plus représentatives pour rédiger la synthèse. Les 76 références de cette bibliographie n'ont donc pas toutes été utilisées, mais représentent un corpus aussi exhaustif que possible sur le sujet.

La norme suivie pour la rédaction des notices est la suivante : Z44-005 "Documentation, références bibliographiques : contenu, forme et structure" de décembre 1987, qui elle-même reproduit intégralement la norme internationale ISO 690-1987. Une version simplifiée est disponible sur le site Doc.Insa du service de documentation de l'INSA de Lyon.

<url : <http://csidoc.insa-lyon.fr/docs/refbibli.html> >

D'autre part les titres de journaux sous la forme abrégée proviennent du CD ROM "ISSN Compact", disponible à l'ENSSIB. C'est le catalogue des périodiques internationaux recensés par ISSN, réalisé par le "Centre international de l'ISDS".

Monographies

1. *Thera*. 13^{ème} édition, Semp, 2001. 540 p.
2. *Vidal® 2002 : le dictionnaire*. OVP-Editions du Vidal, 2002. 2083 p.
3. **BOULARD B.** *Plantes médicinales du monde. Réalités et croyances*. Paris : éditions Estem, 2001. *Stevia rebaudiana* Hemsl, p 503.
4. **BRUNETON J.** *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*. 3^{ème} édition, Paris : éditions Tec & Doc-EMinter, 1999. Herbe sucrée du Paraguay, *Stevia rebaudiana* Bertoni, *Asteraceae*, p 653-654.

Thèses

5. **DAOD NATHOO A.** *Stevia rebaudiana Bert : Aspects botanique, phytochimique et toxicologique d'un édulcorant d'origine naturelle*. Doctorat d'Etat : Montpellier 1, 1985. 75 p.
6. **LAYOUS B.** *Le stéviolside : édulcorant de Stevia rebaudiana Bertoni : mise au point d'un procédé de préparation industrielle, étude toxicologique*. Mémoire de Docteur-ingénieur en biochimie appliquée : Lille 1, 1986. 178 p.
7. **ROCHETTE J.-T.** *Stevia rebaudiana Bert. (Astéracées) : Etude bibliographique et expérimentale des diterpènes glycosylés*. Thèse d'exercice : Lyon 1, 1996. 134 p.

Articles de périodiques

Généralités

8. **BRANDLE J. E., STARRATT A. N., GIJZEN M.** **Stevia rebaudiana*: Its agricultural, biological, and chemical properties. *Can. J. Plant Sci.*, 1998, vol 78, n° 4, p 527.
9. **DAO K. N., LE V. H.** Biological properties of flavonoids from *Stevia rebaudiana* Bert. *Tap chi duoc hoc*, 1995, p 17-18.
10. **DELIMA O. F., MALAVOLTA E., YABICO H. Y.** [Influence of nutritional stress on content and production of stevioside during *Stevia rebaudiana* development]. *Pesqui. agropecu. bras.*, 1997, vol 32, n° 5, p 489-494.
11. **NEPOVIM A., DRAHOSOVA H., VALICEK P., et al.** The effect of cultivation conditions on the content of stevioside in *Stevia rebaudiana* Bertoni plants cultivated in the Czech Republic. *Pharm. pharmacol. lett.*, 1998, vol 8, n° 1, p 19-21.
12. **TATEO F., ESCOBAR M. L., LUBIAN E.** Stevioside content of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni grown in East Paraguay. *Ital. j. food. sci.*, 1999, vol 11, n° 3, p 265.

Pharmacologie

13. **BERRY C. W., HENRY C. A.** Effect of stevioside on the growth and acid production of *Streptococcus mutans*. *J. dent. res.*, 1981, vol 60, p 430.
14. **CHAN P., TOMLINSON B., CHEN Y. J., et al.** *A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Br. j. clin. pharmacol.*, 2000, vol 50, n° 3, p 215-220.

15. **CHAN P., XU D.-Y., LIU J.-C., et al.** The effect of stevioside on blood pressure and plasma catecholamines in spontaneously hypertensive rats. *life sci.*, 1998, vol 63, n° 19, p 1679-1684.
16. **CONSTANTIN J., ISHII-IWAMOTO E. L., FERRARESI-FILHO O., et al.** Sensitivity of ketogenesis and citric acid cycle to stevioside inhibition of palmitate transport across the cell membrane. *Braz. j. med. biol. res.*, 1991, vol 24, n° 8, p 767-771.
17. **CURI R., ALVAREZ M., BAZOTTE R. B., et al.** Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult humans. *Braz. j. med. biol. res.*, 1986, vol 19, n° 6, p 771-774.
18. **HAEBISCH E. M. A. B.** *Pharmacological trial of a concentrated crude extract of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni in healthy volunteers. *Arq. biol. tecnol.*, 1992, vol 35, n° 2, p 299-314.
19. **HUBLER M. O., BRACHT A., KELMER-BRACHT A. M.** Influence of stevioside on hepatic glycogen levels in fasted rats. *Res. commun. chem. pathol. pharmacol.*, 1994, vol 84, n° 1, p 111-118.
20. **ISHII E. L., BRACHT A.** Stevioside, the sweet glycoside of *Stevia rebaudiana*, inhibits the action of atractyloside in the isolated perfused rat liver. *Res. commun. chem. pathol. pharmacol.*, 1986, vol 53, n° 1, p 79-91.
21. **ISHII E. L., BRACHT A.** Glucose release by the liver under conditions of reduced activity of glucose 6-phosphatase. *Braz. j. med. biol. res.*, 1987, vol 20, p 837-843.
22. **ISHII E. L., SCHWABO A. J., BRACHT A.** Inhibition of monosaccharide transport in the intact rat liver by stevioside and its derivatives. *Biochem. pharmacol.*, 1987, vol 36, n° 9, p 1417-1433.
23. **JEPPESEN P. B., GREGERSEN S., HERMANSEN K.** Effects of long-term treatment with stevioside on the type 2 diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats: Potential as a new antidiabetic drug. *Diabetes res. clin. pract.*, 2000, vol 50, n° Suppl. 1, p S393-S394.
24. **JEPPESEN P. B., GREGERSEN S., POULSEN C. R., et al.** Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: Actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive Ksup +-channel activity. *Metab. clin. exp.*, 2000, vol 49, n° 2, p 208-214.

25. **KELMER-BRACHT A. M., ALVAREZ M., BRACHT A.** Effects of *Stevia rebaudiana* natural products on rat liver mitochondria. *Biochem. pharmacol.*, 1985, vol 34, n° 6, p 873-882.
26. **KLEBER C. J.** [Rat dental caries investigation of stevioside natural sweetener]. *Dental science research*, 1990, n° 219, p 481-487.
27. **LEE C.-N., WONG K.-L., LIU J.-C., et al.** Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension. *Planta med.*, 2001, vol 67, n° 9, p 796-799.
28. **LEVY N. M., BRACHT A., KELMER-BRACHT A. M.** Effects of *Stevia rebaudiana* natural products on the mitochondrial L-glutamate dehydrogenase. *Arq. biol. tecnol.*, 1994, vol 37, n° 3, p 673-680.
29. **LIU J.-C., KAO P. F., HSIEH M. H., et al.** *The antihypertensive effect of stevioside derivative isosteviol in spontaneously hypertensive rats. *Acta cardiol. Sin.*, 2001, vol 17, n° 3, p 133-140.
30. **MELIS M. S.** Influence of calcium on the blood pressure and renal effects of stevioside. *Braz. j. med. biol. res.*, 1992, vol 25, n° 9, p 943-949.
31. **MELIS M. S.** Stevioside effect on renal function of normal and hypertensive rats. *J. ethnopharmacol.*, 1992, vol 36, n° 3, p 213-217.
32. **MELIS M. S.** *Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* in rats: renal effects. *J. ethnopharmacol.*, 1995, vol 47, n° 3, p 129-134.
33. **MELIS M. S.** A crude extract of *Stevia rebaudiana* increases the renal plasma flow of normal and hypertensive rats. *Braz. j. med. biol. res.*, 1996, vol 29, n° 5, p 669-675.
34. **MELIS M. S.** Effects of steviol on renal function and mean arterial pressure in rats. *Phytomedicine*, 1997, vol 3, p 349-352.
35. **MELIS M. S., MACIEL R. E., SAINATI A. R.** Effects of indomethacin on the action of stevioside on mean arterial pressure and on renal function in rats. *IRCS med. sci.*, 1985, vol 13, p 1230-1231.
36. **MELIS M. S., SAINATI A. R.** Effect of calcium and verapamil on renal function of rats during treatment with stevioside. *J. ethnopharmacol.*, 1991, vol 33, n° 3, p 257-262.

37. **MELIS M. S., SAINATI A. R.** Participation of prostaglandins in the effect of stevioside on rat renal function and arterial pressure. *Braz. j. med. biol. res.*, 1991, vol 24, n° 12, p 1269-1276.
38. **PINHEIRO C. E., DE OLIVEIRA S. S., DA SILVA S. M., et al.** Efeito dos extratos de guarana e de *Stevia Rebaudiana*. *Rev. ond. Univ (Sao Paulo)*, 1987, vol 1, n° 4, p 9-13.
39. **SUZUKI H., KASAL T., SUMIHARA M., et al.** [Influence de l'administration orale de stevioside sur les teneurs en glucose du sang et en glycogene du foie chez le rat intact]. *J. Agric. Chem. Soc. Jap.*, 1977, vol 51, n° 3, p 171-173.
40. **TOSKULKAO C., MONTHAPORN, SUTHEERAWATTANANON, et al.** Inhibitory effect of steviol, a metabolite of stevioside, on glucose absorption in everted hamster intestine in vitro. *Toxicol. lett.*, 1995, vol 80, n° 1-3, p 153-159.
41. **VON S. G. A., VARELA D. C. F., DOMINGOS E. A.** *Stevia rebaudiana* Bert. avliacao do eito hipoglicemiantes em coelhos aloxanidalos. *Cienc. cult.*, 1977, vol 29, n° 5, p 599-601.
42. **YABU M., TAKASE M., TODA K., et al.** Studies on stevioside, natural sweetener, effect on the growth of some oral microorganisms. *J. Hiroshima Univ. Dent. Soc.*, 1977, vol 9, p 12-17.
43. **YAMAMOTO N. S., KELMER-BRACHT A. M., ISHII E. L., et al.** Effect of steviol and its structural analogues on glucose production and oxygen uptake in rat renal tubules. *Experientia*, 1985, vol 41, n° 1, p 55-57.

Toxicologie

44. **ARITAJAT S., KAWEEWAT K., MANOSROI J., et al.** Dominant lethal test in rats treated with some plant extracts. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2000, vol 31, n° Suppl 1, p 171-173.
45. **FLORES R. Z., CECHIN S. Z., DA SILVA A. R.** [Absence of mutagenesis induced by stevioside from *Stevia rebaudiana* Bert. Bertoni]. *Cienc. cult.*, 1987, vol 39, p 417-418.
46. **HAGIWARA A., FUKUSHIMA S., KITAORI M., et al.** Effects of 3 sweeteners on rat urinary bladder carcinogenesis initiated by N-butyl-N-

(hydroxybutyl)-nitrosamine. *Gann monogr. cancer res.*, 1984, n° 75, p 763-768.

47. **HOEHN S., ZANKL H.** Mutagenic effects of stevioside in-vitro and in-vivo. *Mutagenesis*, 1990, vol 5, n° 6, p 622.
48. **ITO N., FUKUSHIMA S., SHIRAI T., et al.** Drugs, food additives and natural products as promoters in rat urinary bladder carcinogenesis. *IARC sci. publ.*, 1984, vol 56, p 399-407.
49. **KERR W. E., MELLO M. S., BONADIO E.** Testes de ACZo mutagenica do steviosido do *Stevia rebaudiana* Bert. *Rev. bras. genet.*, 1983, vol 6, n° 1, p 173-176.
50. **KLONGPANICHPAK S., TEMCHAROEN P., TOSKULKAO C., et al.** Lack of mutagenicity of stevioside and steviol in *Salmonella typhimurium* TA 98 and TA 100. *J. Med. Assos. Thail.*, 1997, vol 80, n° 1, p S121-S128.
51. **MATSUI M., MATSUI K., KAWASAKI Y., et al.** *Evaluation of the genotoxicity of stevioside and steviol using six in vitro and one in vivo mutagenicity assays. *Mutagenesis*, 1996, vol 11, n° 6, p 573-579.
52. **MATSUI M., MATSUI K., NOHMI T., et al.** Mutagenicity of steviol : an analytical approach using the southern slotting system. *Mutat. res.*, 1988, vol 203, n° 377, p 83-87.
53. **MATSUI M., MATSUI K., NOHMI T., et al.** Detection of deletion mutations in Psv2-Gpt plasmids induced by metabolically activated steviol. *Mutat. res.*, 1989, vol 216, p 367-368.
54. **MATSUI M., SOFUNI T., NOHMI T.** Regionally-targeted mutagenesis by metabolically-activated steviol: DNA sequence analysis of steviol-induced mutants of guanine phosphoribosyltransferase (gpt) gene of *Salmonella typhimurium* TM677. *Mutagenesis*, 1996, vol 11, n° 6, p 565-572.
55. **MELIS M. S.** *Effects of chronic administration of *Stevia rebaudiana* on fertility in rats. *J. ethnopharmacol.*, 1999, vol 67, n° 2, p 157-161.
56. **MORI N., SAKANOU E., TAKEUCHI M., et al.** [Effect of stevioside on fertility in rats]. *J. Food. Hyg. Soc. Jpn.*, 1981, vol 22, n° 5, p 409-414.
57. **NADAMITSU S., SEGAWA M., SATO Y., et al.** Effects of stevioside on the frequencies of chromosomal aberrations and sister chromatid

exchanges in the D-6 Cell of Chinese Hamster. *Hiroshima Daigaku Sogo Kagakubu Kiyo*, 1985, vol 10, p 57-62.

58. **OKAMOTO H., YOSHIDA D., SAITO Y., et al.** Inhibition of 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced ornithine decarboxylase activity in mouse epidermis by sweetening agents and related compounds. *Cancer lett.*, 1983, vol 21, p 29-35.
59. **OKUMORA M.** Studies on the safety of stevioside with rec-assay and reversion test. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 1978, vol 19, p 486-490.
60. **OLIVEIRA FILHO R. M., UEHARA O. A., VALLE L. B. S., et al.** [Parametros endocrinos em ratos tratados cronicamente com extrato concentrado de *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni]. *Supl. Acta. Amazonica*, 1988, vol 18, n° 1-2, p 187-195.
61. **PEZZUTO J. M., COMPADRE C. M., SWANSON S. M., et al.** Metabolically activated steviol, the aglycone of stevioside, is mutagenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1985, vol 82, n° 8, p 2478-2482.
62. **PEZZUTO J. M., NANAYAKKARA N. P. D., COMPADRE C. M., et al.** Characterization of bacterial mutagenicity mediated by 13-hydroxyent-kaurenoic acid (steviol) and several structurally-related derivatives and evaluation of potential to induce glutathione S-transferase in mice. *Mutat. res.*, 1986, vol 169, n° 3, p 93-103.
63. **PEZZUTO J. M., NANAYAKKARA N. P. D., KINGHORN A. D.** Steviol, the aglycone of the commercial sweetening agent stevioside, is mutagenic. *Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res.*, 1983, vol 24, n° 88, p 486-490.
64. **PORTELLA NUNES B. A.** Influencia do cha caa héê, *Stevia rebaudiana* Bert., sobre o peso dos organos sexualis isolados de Camundongo Jovens. *Supl. Acta. Amazonica*, 1988, vol 18, n° 1-2, p 181-185.
65. **PROCINSKA E., BRIDGES B. A., HANSON J. R.** Interpretation of results with the 8-azaguanine resistance system in *Salmonella typhimurium* : no evidence for direct acting mutagenesis by 15-Oxosteviol, a possible metabolite of steviol. *Mutagenesis*, 1991, vol 6, n° 2, p 165-167.
66. **SINCHOLLE D., MARCORELLES P.** [The anti-androgenic activity of *Stevia rebaudiana* Bertoni extract]. *Plant. méd. phytothér.*, 1989, vol 23, n° 4, p 282-287.
67. **SUTTAJIT M., VINITKETKAUMNUEN U., MEEVATEE U., et al.** Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside, a sweetener

from *Stevia rebaudiana* Bertoni. *Environ. health perspect.*, 1993, vol 101, n° 3, p 53-60.

68. **TATEO F., FUGAZZA M., FAUSTLE S., et al.** [Technological and toxicological problems connected with the formulation of low-calorie foods. Note II: the mutagenic and fertility-modifying activity of extracts and constituents of *Stevia rebaudiana* Bertoni]. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment*, 1990, vol 19, p 13-22.
69. **TOSKULKAO C., CHATURAT L., TEMCHAROEN P., et al.** *Acute toxicity of stevioside, a natural sweetener, and its metabolite, steviol, in several animal species. *Drug chem. toxicol.*, 1997, vol 20, n° 1-2, p 31-44.
70. **TOSKULKAO C., DEECHAKAWAN W., LEARDKAMOLKARN V., et al.** *The low calorie natural sweetener stevioside: nephrotoxicity and its relationship to urinary enzyme excretion in the rat. *PTR, Phytother. res.*, 1994, vol 8, n° 5, p 281-286.
71. **TOSKULKAO C., DEECHAKAWAN W., TEMCHAROEN P., et al.** Nephrotoxic effects of stevioside and steviol in rat renal cortical slices. *J. clin. biochem. nutr.*, 1994, vol 16, n° 2, p 123-131.
72. **TOYODA K., MATSUI H., SHODA T., et al.** *Assessment of the carcinogenicity of stevioside in F344 rats. *Food chem. toxicol.*, 1997, vol 35, n° 6, p 597-603.
73. **USAMI M., SAKEMI K., KAWASHIMA K., et al.** [Teratogenicity study of stevioside in rats]. *Eisei Shikenjo Hokoku*, 1995, vol 113, p 31-35.
74. **WASUNTARAWAT C., TEMCHAROEN P., TOSKULKAO C., et al.** *Developmental toxicity of steviol, a metabolite of stevioside, in the hamster. *Drug chem. toxicol.*, 1998, vol 21, n° 2, p 207-222.
75. **XILI L., CHENGJIANY B., ERYI X., et al.** *Chronic oral toxicity and carcinogenicity study of stevioside in rats. *Food chem. toxicol.*, 1992, vol 30, n° 11, p 957-965.
76. **YODYINGYUAD V., BUNYAWONG S.** Effect of stevioside on growth and reproduction. *Hum. reprod.*, 1991, vol 6, n° 1, p 158-165.

Table des annexes

Annexe 1 : Description sommaire des bases utilisées

Annexe 1-1 : Bases de Dialog

Annexe 1-2 : Bases interrogées séparément

Annexe 1 : Description sommaire des bases utilisées

Ces informations proviennent des bluesheet de Dialog ou des sites d'accès (pour les bases consultées isolément). L'accès éventuel par l'Intranet de l'UCBL est aussi mentionné.

Annexe 1-1 : Bases de dialog**Toxfile**

Producteur The Dialog Corporation/ NLM 11000 Regency Parkway, Suite 10 Cary, NC 27511 Phone: 1-919-462-8600 Toll Free: 800-334-2564 Fax: 1-919-468-9890 E-Mail: customer@dialog.com	Domaine couvert : teratogenicit�, carcinogenicit�, mutagenicité, toxicologie (entre autres)
	Date de couverture : 1996 (octobre 2001)
	Taille : 1,4 millions
	Nature des documents : articles de journaux en toxicologie
	Mise à jour : hebdomadaire
	Indexation : MeSH

Medline

Producteur National Library of Medicine Customer Services Section 8600 Rockville Pike Bethesda, MD 20894 Phone: 301-594-5983 Toll Free: 888-346-3656 Fax: 301-402-1384 E-Mail: custserv@nlm.nih.gov	Domaine couvert : pharmacologie, toxicologie, odontologie (entre autres)
	Date de couverture : 1966
	Taille : 11 millions (septembre 2001)
	Nature des documents : articles de revues
	Mise à jour : Hebdomadaire, mensuelle en janvier et février
	Indexation : MeSH
Autre accès : <url : www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/ >	

Embase

Producteur Elsevier Science B.V. Elsevier Science B.V., Secondary Publishing Division Molenwerf 1 1014 AG Amsterdam The Netherlands Phone: +31-20-485-3507 Fax: +31-20-485-3222 E-Mail: embase-europe@elsevier.n	Domaine couvert : médecine humaine et disciplines connexes
	Date de couverture : 1974
	Taille : 8 millions (avril 2000)
	Nature des documents : articles de revues
	Mise à jour : hebdomadaire
	Indexation : 39000 termes, 170000 synonymes
	Version papier : 41 bulletins de résumés
	Autre accès : <url : http://buweb.univ-lyon1.fr > ou bien http://cdrom.univ-lyon1.fr:8590/ ou encore ScienceDirect

Pascal

Producteur CNRS/INIST 2, allée du Parc de Brabois Vandoeuvre-les-Nancy CEDEX 54514 France Phone: (33) 3-83.50.46.00 Fax: (33) 3-83.50.47.48 E-Mail: guichard@inist.fr Telex: CNRSDOC 22088OF	Domaine couvert : Sciences de la vie, Chimie, Physique, Sciences appliquées et technologiques, Sciences de la Terre
	Date de couverture : 1973
	Taille : + de 13 millions (mai 2000)
	Nature des documents : rapports, articles de revues, brevets, monographies et livres, conférences, colloques, thèses.
	Mise à jour : hebdomadaire
	Indexation : lexique de 80000 termes
	Version papier : Bibliographie internationale (anciennement Bulletin signalétique)
	Autre accès : <url : http://buweb.univ-lyon1.fr >(interface SilverPlatter)

Biosis previews

Producteur BIOSIS user Communications Elizabeth Ten Have Trainer/Technical Liaison Two Commerce Square 2001 Market Street., Suite 700 Philadelphia, PA 19103-7095 Phone: 215-231-7458 Toll Free: 800-523-4806 Fax: 1-215-587-2016 E-Mail: btenhave@mail.biosis.org	Domaine couvert : Sciences biomédicales et biologie
	Date de couverture : 1969
	Taille : 12 millions (mai 2000)
	Nature des documents : articles de revues, brevets, monographies et livres, conférences, colloques.
	Mise à jour : hebdomadaire
	Indexation : Master Index de 20000 termes contrôlés et non contrôlés
	Version papier : Biological Abstract (BA), BA/RRM, BioResearch Index.
	Autre accès : <url : http://buweb.univ-lyon1.fr > ou bien http://cdrom.univ-lyon1.fr:8590/

Current Contents search

Producteur ISI Help Desk 3501 Market Street Philadelphia, PA 19104 Phone: 215-386-0100, ext. 1591 Toll Free: 800-336-4474 Fax: 215-386-6362 E-Mail: help@isinet.com	Domaine couvert : sciences, sciences sociales, art, humanités
	Date de couverture : 1990
	Taille : 9,8 millions (avril 2000)
	Nature des documents : articles de revues
	Mise à jour : hebdomadaire
	Version papier : Current Contents
	Autre accès : <url : http://buweb.univ-lyon1.fr > ou bien <url : http://cdrom.univ-lyon1.fr.8590/ >

CA search

Producteur Chemical Abstracts Service (CAS) Manager, User Education P.O. Box 3012 Columbus, OH 43210-0012 Phone: 614-447-3731 Toll Free: 800-753-4227 Fax: 614-447-3751 E-Mail: help@cas.org	Domaine couvert : chimie, chimie appliquée (biochimie, pharmacie, toxicologie...)
	Date de couverture : 1967
	Taille : 14 millions (février 1998)
	Nature des documents :
	Mise à jour : Hebdomadaire
	Indexation : CA General Subject Index Headings, CAS Reference Number, CA Index Guide.
	Version papier : Chemical Abstracts
	Autre accès : logiciel client interface SciFinder Scholar

Annexe 1-2 : Bases interrogées séparément

Uncover (n'est plus disponible sur Dialog après 2001. Accès :

<url : www.ingenta.com/>)

Producteur The UnCover Company 3801 E. Florida Avenue Suite 200 Denver, CO 80210 Phone: 303-758-3030 Toll Free: 800-787-7979 Fax: 303-758-5946 E-Mail: uncover@carl.org Attention, racheté par Ingenta en 2000	Domaine couvert : sciences, sciences sociales, médecine, technologies, art et humanités
	Date de couverture : 1988
	Taille : 10 millions
	Nature des documents : articles de revues

Cinq des onze bases accessibles par TOXNET

<url : <http://toxnet.nlm.nih.gov/>>

Toxnet est un bouquet de bases de données en toxicologie et produits chimiques incertains, parrainé par la NLM à travers son programme d'information en toxicologie et environnement.

National Library of Medicine
 Customer Services Section
 8600 Rockville Pike
 Bethesda, MD 20894
 Phone: 301-594-5983
 Toll Free: 888-346-3656
 Fax: 301-402-1384
 E-Mail: custserv@nlm.nih.gov

- Bases bibliographiques

DART/ETIC Developmental and Reproductive Toxicology and Environmental Teratology Information Center

Producteur Developmental and Reproductive Toxicology and Environmental Teratology Information Center	Domaine couvert : toxicologie du développement et de la reproduction
	Nature des documents : études scientifiques, rapports, articles, etc

EMIC (Environmental Mutagen Information Center)

Producteur Environmental Mutagen Information Center	Domaine couvert : agents utilisés pour des études de génotoxicité
	Nature des documents : études scientifiques, rapports, articles, etc

Toxline

Producteur National Library of Medicine Customer Services Section 8600 Rockville Pike Bethesda, MD 20894 Phone: 301-594-5983 Toll Free: 888-346-3656 Fax: 301-402-1384 E-Mail: custserv@nlm.nih.gov	Domaine couvert : Médicaments et produits chimiques. Leurs effets biochimiques, toxicologiques, pharmacologiques et physiologiques
	Nature des documents : études scientifiques, rapports, articles, etc

- Bases d'informations factuelles :

CCRIS (Chemical Carcinogenesis Research Information System)

Producteur the National Cancer Institute (NCI)	Domaine couvert : carcinogénicité, mutagenicité
	Nature des informations : factuelles

GENE-TOX GENE-TOX

Producteur Environmental Protection Agency (EPA)	Domaine couvert : tests de mutagenicité
	Nature des information : factuelles

1. *Thera*. 13^{ème} édition, Semp, 2001. 540 p.
2. *Vidal® 2002 : le dictionnaire*. OVP-Editions du Vidal, 2002. 2083 p.
3. **BOULARD B.** *Plantes médicinales du monde. Réalités et croyances*. Paris : éditions Estem, 2001. *Stevia rebaudiana* Hemsl, p 503.
4. **BRUNETON J.** *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*. 3^{ème} édition, Paris : éditions Tec & Doc-EMinter, 1999. Herbe sucrée du Paraguay, *Stevia rebaudiana* Bertoni, *Asteraceae*, p 653-654.
5. **DAOD NATHOO A.** *Stevia rebaudiana Bert : Aspects botanique, phytochimique et toxicologique d'un édulcorant d'origine naturelle*. Doctorat d'Etat : Montpellier 1, 1985. 75 p.
6. **LAYOUS B.** *Le stéviolside : édulcorant de Stevia rebaudiana Bertoni : mise au point d'un procédé de préparation industrielle, étude toxicologique*. Mémoire de Docteur-ingénieur en biochimie appliquée : Lille 1, 1986. 178 p.
7. **ROCHETTE J.-T.** *Stevia rebaudiana Bert. (Asteracées) : Etude bibliographique et expérimentale des diterpènes glycosylés*. Thèse d'exercice : Lyon 1, 1996. 134 p.
8. **BRANDLE J. E., STARRATT A. N., GIJZEN M.** **Stevia rebaudiana: Its agricultural, biological, and chemical properties*. *Can. J. Plant Sci.*, 1998, vol 78, n° 4, p 527.
9. **DAO K. N., LE V. H.** Biological properties of flavonoids from *Stevia rebaudiana* Bert. *Tap chi duoc hoc*, 1995, p 17-18.
10. **DELIMA O. F., MALAVOLTA E., YABICO H. Y.** [Influence of nutritional stress on content and production of steviolside during *Stevia rebaudiana* development]. *Pesqui. agropecu. bras.*, 1997, vol 32, n° 5, p 489-494.
11. **NEPOVIM A., DRAHOSOVA H., VALICEK P., et al.** The effect of cultivation conditions on the content of steviolside in *Stevia rebaudiana* Bertoni plants cultivated in the Czech Republic. *Pharm. pharmacol. lett.*, 1998, vol 8, n° 1, p 19-21.

12. **TATEO F., ESCOBAR M. L., LUBIAN E.** Stevioside content of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni grown in East Paraguay. *Ital. j. food. sci.*, 1999, vol 11, n° 3, p 265.
13. **BERRY C. W., HENRY C. A.** Effect of stevioside on the growth and acid production of *Streptococcus mutans*. *J. dent. res.*, 1981, vol 60, p 430.
14. **CHAN P., TOMLINSON B., CHEN Y. J., et al.** *A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Br. j. clin. pharmacol.*, 2000, vol 50, n° 3, p 215-220.
15. **CHAN P., XU D.-Y., LIU J.-C., et al.** The effect of stevioside on blood pressure and plasma catecholamines in spontaneously hypertensive rats. *life sci.*, 1998, vol 63, n° 19, p 1679-1684.
16. **CONSTANTIN J., ISHII-IWAMOTO E. L., FERRARESI-FILHO O., et al.** Sensitivity of ketogenesis and citric acid cycle to stevioside inhibition of palmitate transport across the cell membrane. *Braz. j. med. biol. res.*, 1991, vol 24, n° 8, p 767-771.
17. **CURI R., ALVAREZ M., BAZOTTE R. B., et al.** Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult humans. *Braz. j. med. biol. res.*, 1986, vol 19, n° 6, p 771-774.
18. **HAEBISCH E. M. A. B.** *Pharmacological trial of a concentrated crude extract of *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni in healthy volunteers. *Arq. biol. tecnol.*, 1992, vol 35, n° 2, p 299-314.
19. **HUBLER M. O., BRACHT A., KELMER-BRACHT A. M.** Influence of stevioside on hepatic glycogen levels in fasted rats. *Res. commun. chem. pathol. pharmacol.*, 1994, vol 84, n° 1, p 111-118.
20. **ISHII E. L., BRACHT A.** Stevioside, the sweet glycoside of *Stevia rebaudiana*, inhibits the action of atractyloside in the isolated perfused rat liver. *Res. commun. chem. pathol. pharmacol.*, 1986, vol 53, n° 1, p 79-91.
21. **ISHII E. L., BRACHT A.** Glucose release by the liver under conditions of reduced activity of glucose 6-phosphatase. *Braz. j. med. biol. res.*, 1987, vol 20, p 837-843.
22. **ISHII E. L., SCHWABO A. J., BRACHT A.** Inhibition of monosaccharide transport in the intact rat liver by stevioside and its derivatives. *Biochem. pharmacol.*, 1987, vol 36, n° 9, p 1417-1433.

23. **JEPPESEN P. B., GREGERSEN S., HERMANSEN K.** Effects of long-term treatment with stevioside on the type 2 diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats: Potential as a new antidiabetic drug. *Diabetes res. clin. pract.*, 2000, vol 50, n° Suppl. 1, p S393-S394.
24. **JEPPESEN P. B., GREGERSEN S., POULSEN C. R., et al.** Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: Actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive K_{sup} +-channel activity. *Metab. clin. exp.*, 2000, vol 49, n° 2, p 208-214.
25. **KELMER-BRACHT A. M., ALVAREZ M., BRACHT A.** Effects of *Stevia rebaudiana* natural products on rat liver mitochondria. *Biochem. pharmacol.*, 1985, vol 34, n° 6, p 873-882.
26. **KLEBER C. J.** [Rat dental caries investigation of stevioside natural sweetener]. *Dental science research*, 1990, n° 219, p 481-487.
27. **LEE C.-N., WONG K.-L., LIU J.-C., et al.** Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce antihypertension. *Planta med.*, 2001, vol 67, n° 9, p 796-799.
28. **LEVY N. M., BRACHT A., KELMER-BRACHT A. M.** Effects of *Stevia rebaudiana* natural products on the mitochondrial L-glutamate dehydrogenase. *Arq. biol. tecnol.*, 1994, vol 37, n° 3, p 673-680.
29. **LIU J.-C., KAO P. F., HSIEH M. H., et al.** *The antihypertensive effect of stevioside derivative isosteviol in spontaneously hypertensive rats. *Acta cardiol. Sin.*, 2001, vol 17, n° 3, p 133-140.
30. **MELIS M. S.** Influence of calcium on the blood pressure and renal effects of stevioside. *Braz. j. med. biol. res.*, 1992, vol 25, n° 9, p 943-949.
31. **MELIS M. S.** Stevioside effect on renal function of normal and hypertensive rats. *J. ethnopharmacol.*, 1992, vol 36, n° 3, p 213-217.
32. **MELIS M. S.** *Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* in rats: renal effects. *J. ethnopharmacol.*, 1995, vol 47, n° 3, p 129-134.
33. **MELIS M. S.** A crude extract of *Stevia rebaudiana* increases the renal plasma flow of normal and hypertensive rats. *Braz. j. med. biol. res.*, 1996, vol 29, n° 5, p 669-675.

34. **MELIS M. S.** Effects of steviol on renal function and mean arterial pressure in rats. *Phytomedicine*, 1997, vol 3, p 349-352.
35. **MELIS M. S., MACIEL R. E., SAINATI A. R.** Effects of indomethacin on the action of stevioside on mean arterial pressure and on renal function in rats. *IRCS med. sci.*, 1985, vol 13, p 1230-1231.
36. **MELIS M. S., SAINATI A. R.** Effect of calcium and verapamil on renal function of rats during treatment with stevioside. *J. ethnopharmacol.*, 1991, vol 33, n° 3, p 257-262.
37. **MELIS M. S., SAINATI A. R.** Participation of prostaglandins in the effect of stevioside on rat renal function and arterial pressure. *Braz. j. med. biol. res.*, 1991, vol 24, n° 12, p 1269-1276.
38. **PINHEIRO C. E., DE OLIVEIRA S. S., DA SILVA S. M., et al.** Efeito dos extratos de guarana e de *Stevia Rebaudiana*. *Rev. ond. Univ (Sao Paulo)*, 1987, vol 1, n° 4, p 9-13.
39. **SUZUKI H., KASAL T., SUMIHARA M., et al.** [Influence de l'administration orale de stevioside sur les teneurs en glucose du sang et en glycogene du foie chez le rat intact]. *J. Agric. Chem. Soc. Jap.*, 1977, vol 51, n° 3, p 171-173.
40. **TOSKULKAO C., MONTHAPORN, SUTHEERAWATTANANON, et al.** Inhibitory effect of steviol, a metabolite of stevioside, on glucose absorption in everted hamster intestine in vitro. *Toxicol. lett.*, 1995, vol 80, n° 1-3, p 153-159.
41. **VON S. G. A., VARELA D. C. F., DOMINGOS E. A.** *Stevia rebaudiana* Bert. avliação do eito hipoglicemiantes em coelhos aloxanidalos. *Cienc. cult.*, 1977, vol 29, n° 5, p 599-601.
42. **YABU M., TAKASE M., TODA K., et al.** Studies on stevioside, natural sweetener, effect on the growth of some oral microorganisms. *J. Hiroshima Univ. Dent. Soc.*, 1977, vol 9, p 12-17.
43. **YAMAMOTO N. S., KELMER-BRACHT A. M., ISHII E. L., et al.** Effect of steviol and its structural analogues on glucose production and oxygen uptake in rat renal tubules. *Experientia*, 1985, vol 41, n° 1, p 55-57.
44. **ARITAJAT S., KAWEEWAT K., MANOSROI J., et al.** Dominant lethal test in rats treated with some plant extracts. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2000, vol 31, n° Suppl 1, p 171-173.

45. **FLORES R. Z., CECHIN S. Z., DA SILVA A. R.** [Absence of mutagenesis induced by stevioside from *Stevia rebaudiana* Bert. Bertoni]. *Cienc. cult.*, 1987, vol 39, p 417-418.
46. **HAGIWARA A., FUKUSHIMA S., KITAORI M., et al.** Effects of 3 sweeteners on rat urinary bladder carcinogenesis initiated by N-butyl-N-(hydroxybutyl)-nitrosamine. *Gann monogr. cancer res.*, 1984, n° 75, p 763-768.
47. **HOEHN S., ZANKL H.** Mutagenic effects of stevioside in-vitro and in-vivo. *Mutagenesis*, 1990, vol 5, n° 6, p 622.
48. **ITO N., FUKUSHIMA S., SHIRAI T., et al.** Drugs, food additives and natural products as promoters in rat urinary bladder carcinogenesis. *IARC sci. publ.*, 1984, vol 56, p 399-407.
49. **KERR W. E., MELLO M. S., BONADIO E.** Testes de ACZo mutagenica do steviosido do *Stevia rebaudiana* Bert. *Rev. bras. genet.*, 1983, vol 6, n° 1, p 173-176.
50. **KLONGPANICHPAK S., TEMCHAROEN P., TOSKULKAO C., et al.** Lack of mutagenicity of stevioside and steviol in *Salmonella typhimurium* TA 98 and TA 100. *J. Med. Assos. Thail.*, 1997, vol 80, n° 1, p S121-S128.
51. **MATSUI M., MATSUI K., KAWASAKI Y., et al.** *Evaluation of the genotoxicity of stevioside and steviol using six in vitro and one in vivo mutagenicity assays. *Mutagenesis*, 1996, vol 11, n° 6, p 573-579.
52. **MATSUI M., MATSUI K., NOHMI T., et al.** Mutagenicity of steviol : an analytical approach using the southern slotting system. *Mutat. res.*, 1988, vol 203, n° 377, p 83-87.
53. **MATSUI M., MATSUI K., NOHMI T., et al.** Detection of deletion mutations in Psv2-Gpt plasmids induced by metabolically activated steviol. *Mutat. res.*, 1989, vol 216, p 367-368.
54. **MATSUI M., SOFUNI T., NOHMI T.** Regionally-targeted mutagenesis by metabolically-activated steviol: DNA sequence analysis of steviol-induced mutants of guanine phosphoribosyltransferase (gpt) gene of *Salmonella typhimurium* TM677. *Mutagenesis*, 1996, vol 11, n° 6, p 565-572.
55. **MELIS M. S.** *Effects of chronic administration of *Stevia rebaudiana* on fertility in rats. *J. ethnopharmacol.*, 1999, vol 67, n° 2, p 157-161.

56. **MORI N., SAKANOUÉ M., TAKEUCHI M., et al.** [Effect of stevioside on fertility in rats]. *J. Food. Hyg. Soc. Jpn.*, 1981, vol 22, n° 5, p 409-414.
57. **NADAMITSU S., SEGAWA M., SATO Y., et al.** Effects of stevioside on the frequencies of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in the D-6 Cell of Chinese Hamster. *Hiroshima Daigaku Sogo Kagakubu Kiyo*, 1985, vol 10, p 57-62.
58. **OKAMOTO H., YOSHIDA D., SAITO Y., et al.** Inhibition of 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced ornithine decarboxylase activity in mouse epidermis by sweetening agents and related compounds. *Cancer lett.*, 1983, vol 21, p 29-35.
59. **OKUMORA M.** Studies on the safety of stevioside with rec-assay and reversion test. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 1978, vol 19, p 486-490.
60. **OLIVEIRA FILHO R. M., UEHARA O. A., VALLE L. B. S., et al.** [Parametros endocricos em ratos tratados cronicamente com extrato concentrado de *Stevia rebaudiana* (Bert.) Bertoni]. *Supl. Acta. Amazonica*, 1988, vol 18, n° 1-2, p 187-195.
61. **PEZZUTO J. M., COMPADRE C. M., SWANSON S. M., et al.** Metabolically activated steviol, the aglycone of stevioside, is mutagenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1985, vol 82, n° 8, p 2478-2482.
62. **PEZZUTO J. M., NANAYAKKARA N. P. D., COMPADRE C. M., et al.** Characterization of bacterial mutagenicity mediated by 13-hydroxyent-kaurenoic acid (steviol) and several structurally-related derivatives and evaluation of potential to induce glutathione S-transferase in mice. *Mutat. res.*, 1986, vol 169, n° 3, p 93-103.
63. **PEZZUTO J. M., NANAYAKKARA N. P. D., KINGHORN A. D.** Steviol, the aglycone of the commercial sweetening agent stevioside, is mutagenic. *Proc. Amer. Assoc. Cancer. Res.*, 1983, vol 24, n° 88, p 486-490.
64. **PORTELLA NUNES B. A.** Influencia do cha caa héê, *Stevia rebaudiana* Bert., sobre o peso dos organos sexualis isolados de Camundongo Jovens. *Supl. Acta. Amazonica*, 1988, vol 18, n° 1-2, p 181-185.
65. **PROCINSKA E., BRIDGES B. A., HANSON J. R.** Interpretation of results with the 8-azaguanine resistance system in *Salmonella typhimurium* : no evidence for direct acting mutagenesis by 15-Oxosteviol, a possible metabolite of steviol. *Mutagenesis*, 1991, vol 6, n° 2, p 165-167.

66. **SINCHOLLE D., MARCORELLES P.** [The anti-androgenic activity of *Stevia rebaudiana* Bertoni extract]. *Plant. méd. phytothér.*, 1989, vol 23, n° 4, p 282-287.
67. **SUTTAJIT M., VINITKETKAUMNUEN U., MEEVATEE U., et al.** Mutagenicity and human chromosomal effect of stevioside, a sweetener from *Stevia rebaudiana* Bertoni. *Environ. health perspect.*, 1993, vol 101, n° 3, p 53-60.
68. **TATEO F., FUGAZZA M., FAUSTLE S., et al.** [Technological and toxicological problems connected with the formulation of low-calorie foods. Note II: the mutagenic and fertility-modifying activity of extracts and constituents of *Stevia rebaudiana* Bertoni]. *Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment*, 1990, vol 19, p 13-22.
69. **TOSKULKAO C., CHATURAT L., TEMCHAROEN P., et al.** *Acute toxicity of stevioside, a natural sweetener, and its metabolite, steviol, in several animal species. *Drug chem. toxicol.*, 1997, vol 20, n° 1-2, p 31-44.
70. **TOSKULKAO C., DEECHAKAWAN W., LEARDKAMOLKARN V., et al.** *The low calorie natural sweetener stevioside: nephrotoxicity and its relationship to urinary enzyme excretion in the rat. *PTR, Phytother. res.*, 1994, vol 8, n° 5, p 281-286.
71. **TOSKULKAO C., DEECHAKAWAN W., TEMCHAROEN P., et al.** Nephrotoxic effects of stevioside and steviol in rat renal cortical slices. *J. clin. biochem. nutr.*, 1994, vol 16, n° 2, p 123-131.
72. **TOYODA K., MATSUI H., SHODA T., et al.** *Assessment of the carcinogenicity of stevioside in F344 rats. *Food chem. toxicol.*, 1997, vol 35, n° 6, p 597-603.
73. **USAMI M., SAKEMI K., KAWASHIMA K., et al.** [Teratogenicity study of stevioside in rats]. *Eisei Shikenjo Hokoku*, 1995, vol 113, p 31-35.
74. **WASUNTARAWAT C., TEMCHAROEN P., TOSKULKAO C., et al.** *Developmental toxicity of steviol, a metabolite of stevioside, in the hamster. *Drug chem. toxicol.*, 1998, vol 21, n° 2, p 207-222.
75. **XILI L., CHENGJIANY B., ERYI X., et al.** *Chronic oral toxicity and carcinogenicity study of stevioside in rats. *Food chem. toxicol.*, 1992, vol 30, n° 11, p 957-965.

76. **YODYINGYUAD V., BUNYAWONG S.** Effect of stevioside on growth and reproduction. *Hum. reprod.*, 1991, vol 6, n° 1, p 158-165.