

## **RAPPORT**

### **de l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Aliments sur la question d'un éventuel lien entre exposition à l'aspartame et tumeurs du cerveau.**

#### **1 - Contexte de la demande**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments a été saisie le 16 octobre 2000 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes sur la question d'un éventuel lien entre exposition à l'aspartame et tumeurs du cerveau. L'aspartame est autorisé en France comme édulcorant de table et dans de nombreux aliments (JO, 1997). Dans des publications parues dans les media et sur Internet (ATIC, 1998), la consommation d'aspartame a été mise en cause dans l'apparition de nombreux effets secondaires chez l'homme. Selon ces publications, cet édulcorant serait à l'origine d'effets nocifs sur le système nerveux central, il serait notamment impliqué dans l'augmentation de la fréquence des cancers du cerveau aux Etats Unis.

A partir des travaux scientifiques disponibles, le présent rapport a été élaboré par le comité d'expert spécialisé Arômes, Additifs, Auxiliaires Technologiques placé auprès de l'Afssa. Il se propose de réévaluer : i) la toxicité de l'aspartame sur le système nerveux central des animaux de laboratoire et de l'homme, ii) l'exposition du consommateur français à cet édulcorant et, iii) le risque pour la santé publique lié à la consommation d'aspartame. L'objectif étant de répondre à la question sur le crédit scientifique qu'il faut accorder aux rumeurs mettant en cause l'innocuité de l'aspartame sur le système nerveux.

Au niveau communautaire, le Comité scientifique de l'alimentation humaine procède actuellement à l'évaluation des données scientifiques portant sur les effets attribués à l'aspartame. Cette évaluation est réalisée par la Food Standard Agency (FSA). Dans ce contexte, une collaboration s'est instaurée entre l'Afssa et la FSA ; la contribution de l'Afssa sur l'évaluation des effets neurologiques de l'aspartame sera intégrée dans le rapport de la FSA.

## 2 - Introduction

L'aspartame a été découvert en 1965 par un chimiste de la société Searle et une première autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accordée aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en 1974. Cette AMM a été suspendue quelques mois après à la suite d'un appel contre cette autorisation motivé par la possibilité que les effets toxiques et cancérigènes sur le cerveau de ce composé ou de ses métabolites, aient été mal appréciés au cours des études expérimentales. Après réévaluation des études sur animaux de laboratoire et examen de nouvelles données (dont une étude de cancérogenèse chez le rat), la FDA accordait de nouveau l'AMM à ce produit en 1981 (FDA, FR 1981) dans les aliments solides. Cette autorisation était étendue aux boissons gazeuses en 1983 (FDA, FR 1983) et comme édulcorant général en 1996. L'innocuité de l'aspartame a été évaluée et reconnue par de nombreux autres organismes nationaux et internationaux dont le comité d'experts sur les additifs alimentaire de la FAO/OMS (JECFA) et, pour l'Europe, par le Comité scientifique de l'alimentation humaine (CSAH). Il a été autorisé par la Directive 94/35/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires (adoptée le 30 juin 1994) et son utilisation est approuvée dans plus de 90 pays. En France, l'aspartame a été autorisé à partir de 1988. La dose journalière acceptable (DJA) de l'aspartame pour l'homme a été fixée à 40 mg/kg de poids corporel/j par le JECFA (1980).

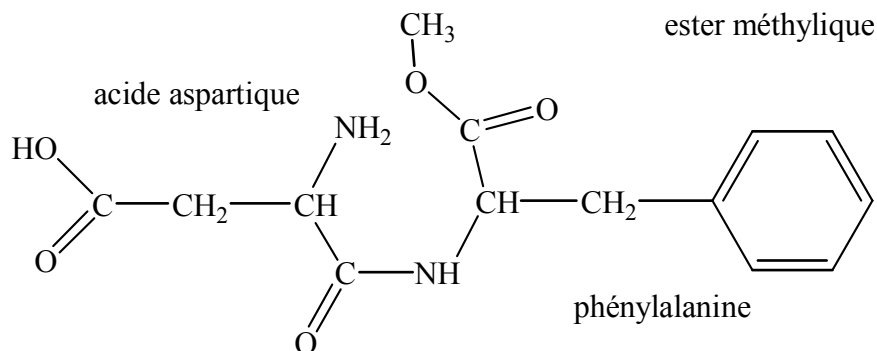
En 1996, un article de J.W. Olney, faisant l'hypothèse d'un lien entre l'augmentation de l'incidence des tumeurs du cerveau aux Etats-Unis et la commercialisation de l'aspartame, a relancé le débat sur les risques pour la santé humaine liés à sa consommation. La polémique a été relayée par les médias et en particulier sur Internet où plusieurs milliers de sites sont consacrés aux effets de l'aspartame. On y trouve des allégations rendant cet additif responsable d'effets secondaires nombreux (plus d'une cinquantaine) et souvent graves comme : sclérose en plaques, lupus érythémateux, syndrome de la guerre du Golfe, tumeurs du cerveau, crises d'épilepsie, complications du diabète... Parallèlement, les autorités sanitaires de nombreux pays ont réagi en informant le public sur les études disponibles ou en cours et sur les données scientifiquement fondées.

Après un rappel des propriétés physico-chimiques de l'aspartame, ce rapport fait le point sur, d'une part, les données toxicologiques et épidémiologiques disponibles concernant les effets de cet additif sur le système nerveux (cancer et convulsions) et, d'autre part, les estimations de la consommation de cet édulcorant par la population générale et des populations particulières comme les enfants et adolescents diabétiques. En effet, pour ces derniers, un risque potentiel pourrait découler d'une consommation importante, d'une masse corporelle faible ou enfin d'une susceptibilité métabolique particulière.

## 3 - Identité, propriétés physico-chimiques et stabilité de l'aspartame

L'aspartame est codifié E 951 en France et en Europe. Il a été commercialisé par la société NutraSweet AG et plus récemment par la société Ajinomoto, sous le nom de Nutrasweet, Candérel, Pouss-suc... Cet édulcorant est incorporé dans de nombreuses denrées alimentaires (boissons, desserts, confiseries...) et dans environ 600 médicaments ; le présent rapport n'a pas considéré les apports éventuels (très limités au regard des apports alimentaires) en aspartame provenant de cette source. Son pouvoir sucrant est 180 à 200 fois supérieur à celui du saccharose.

L'aspartame est l'ester méthylique du dipeptide L-aspartyl-L-phénylalanine. C'est une poudre blanche, cristallisée, sans odeur. Sa masse moléculaire est de 294,3 Daltons et son pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D^{22} = 2,3^\circ$  dans HCl 1M.



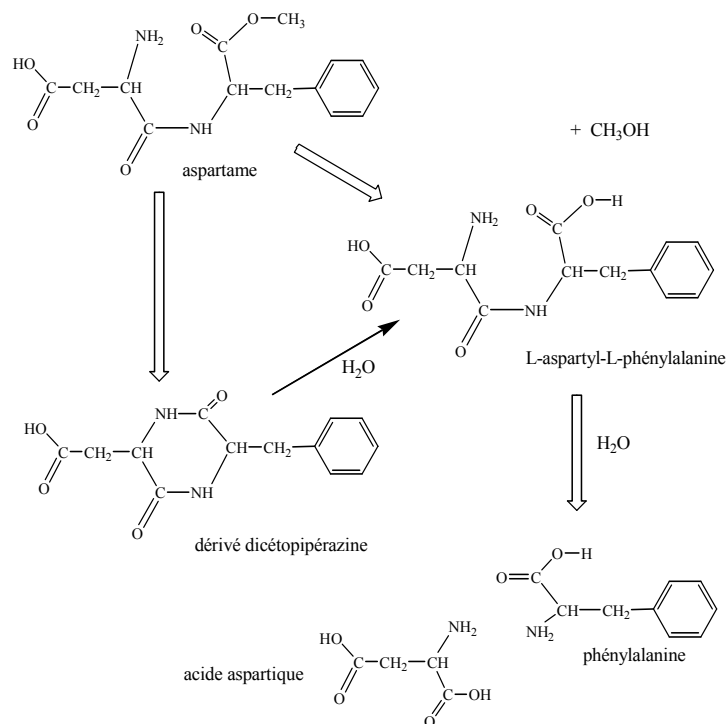
L'impureté principale (environ 2%) est la dicétopipérazine ; c'est un produit de dégradation de l'aspartame dénué de pouvoir sucrant.

La solubilité dans l'eau de l'aspartame est dépendante du pH et de la température : le maximum de solubilité est atteint à pH 2,2 (20 mg/ml à 25°C), la solubilité minimale a pH 5,2 (pHi) est de 13,5 mg/mL à 25°C.

La stabilité de l'aspartame est fonction du temps, de la température, du pH et de l'activité de l'eau (Dziezak, 1986; Bell *et al.*, 1991; Tsoubeli *et al.*, 1991; Homler, 1984; Graves *et al.*, 1987; Huang *et al.*, 1987; Neiderauer, 1998).

L'aspartame est très stable à l'état sec : à 105°C une perte d'environ 5 % (formation de dicétopipérazine) est observée après 100 heures de traitement. A 120°C, une perte de 50 % est obtenue au bout de 80 heures de traitement.

En milieu hydraté, à des températures de conservation allant de 30 à 80°C, l'aspartame est dégradé en dicétopipérazine (Pattanaargson *et al.*, 2000), ce qui le rend inutilisable dans les aliments chauffés (cuisson, stérilisation...). A température ambiante, sa stabilité est bonne entre pH 3,4 et 5 et elle est maximale à pH 4,3. Aux pH inférieurs à 3,4 le dipeptide est hydrolysé et, pour des pH supérieurs à 5, il se produit une cyclisation en dicétopipérazine. Dans les deux cas cette transformation se traduit par la perte du pouvoir sucrant.



Dans les aliments à teneur en eau faible ou intermédiaire (activités de l'eau comprises entre 0,34 et 0,66), la stabilité maximale est observée à pH 5,0.

Dans les produits congelés, la stabilité de l'aspartame est bonne.

## 4 - Métabolisme et toxicologie

Chez les animaux de laboratoire comme chez l'homme, l'aspartame est métabolisé dans le tractus gastro-intestinal en méthanol, acide aspartique et phénylalanine. Sur une base pondérale, le métabolisme de l'aspartame génère approximativement 50 % de phénylalanine, 40 % d'acide aspartique et 10 % de méthanol. Le métabolisme interviendrait dans la lumière intestinale et dans les entérocytes (Karim *et al.*, 1996; Stegink *et al.*, 1996). Il est possible qu'une faible partie de l'aspartame (10-12 % de la dose) soit absorbée sans métabolisation mais ces résultats demandent à être confirmés (Creppy *et al.*, 1998).

### 4.1 - Toxicité à long terme et cancérogenèse de l'aspartame

#### Données expérimentales

L'aspartame n'a pas montré d'effets génotoxiques au cours d'un essai de mutation réversible sur *S. typhimurium*, de deux essais de cytogénétique *in vivo* sur cellules somatiques et d'un essai de mutation létale dominante sur cellules germinales (JECFA, 1980). Deux études plus récentes confirment l'absence d'effet clastogène (Durnev *et al.*, 1995; Mukhopadhyay *et al.*, 2000).

Dans une étude de cancérogenèse chez la souris CD-1 (FDA, FR 1981), l'aspartame, administré dans l'aliment à des doses de 1, 2 et 4 g/kg/j pendant 110 semaines, n'a présenté aucun effet cancérogène.

Trois études de cancérogenèse ont été réalisées chez des rats Sprague Dawley et Wistar.

- Dans la première étude (1973), des rats Sprague Dawley au sevrage ont reçu, dans leur alimentation, des doses d'aspartame correspondant à 1, 2, 4, 6/8 (dose augmentée au cours de l'étude) g/kg de poids corporel/j pendant 104 semaines.
- Dans la seconde étude (1974), dans le cadre d'un essai sur deux générations, des rats Sprague Dawley males et femelles ont été exposés pendant la gestation, la lactation et après sevrage pendant 104 semaines, à des doses de 0, 2 et 4 g/kg de poids corporel/j d'aspartame dans l'aliment.

Les résultats de ces deux études ont été largement discutés par la communauté scientifique et les instances réglementaires (FDA). En effet, dans la première étude, l'incidence des tumeurs du cerveau chez les animaux traités est supérieure à celle des animaux témoins mais sans qu'il y ait de relation dose-effet. Dans la deuxième étude, au contraire, la fréquence des tumeurs chez les rats traités est inférieure à celle des témoins. Pour ces raisons, une troisième étude a été menée dans des conditions de Bonnes Pratiques de Laboratoires afin d'assurer la fiabilité des données expérimentales.

- Dans cette troisième étude (Ishii, 1981), des lots de rats Wistar males et femelles ont reçu dans l'alimentation des doses d'aspartame de 0, 1, 2, 4 g/kg de poids corporel/j pendant 104 semaines. Dans ces conditions l'aspartame n'a pas provoqué d'augmentation de l'incidence des tumeurs du cerveau.

En prenant en compte l'ensemble des essais réalisés, la fréquence des tumeurs spontanées chez le rat de laboratoire, les types de tumeurs observées et l'absence de relation dose-effet, il a été conclu à l'absence d'effet cancérogène de l'aspartame sur le cerveau, chez l'animal de laboratoire (FDA FR, 1981-1984; Koestner, 1984; Cornell *et al.*, 1984; Flamm, 1997).

La dose journalière acceptable de l'aspartame pour l'homme (DJA) a été fixée à 40 mg/kg de poids corporel/j (JECFA, 1980) à partir d'une dose sans effet de 4 g/kg de poids corporel/j, correspondant à la dose la plus forte utilisée au cours des études de cancérogenèse chez le rat, divisée par un facteur de sécurité de 100.

### **Données épidémiologiques**

En 1996, Olney *et al.* publient un article sur une relation possible entre l'augmentation de la fréquence des tumeurs du cerveau chez l'homme et la consommation d'aspartame au Etats-Unis. En se fondant sur les données du National Cancer Institute (10 % de la population) dans la période 1975-1992, les auteurs concluent à une augmentation significative de la fréquence des tumeurs du cerveau au milieu des années 1980, période suivant la mise sur le marché de l'aspartame.

Les conclusions de cette étude épidémiologique ont été critiquées par de nombreux scientifiques qui ont mis en cause la méthodologie, l'utilisation des données et leur interprétation (Levy *et al.*, 1996; Linet *et al.*, 1999; Ross, 1998; Seife, 1999; Smith *et al.*, 1998). Les auteurs n'ont tenu compte de la fréquence des tumeurs du cerveau que sur une

période choisie (1975-1992). L'utilisation de l'ensemble des données épidémiologiques (1973-1992) aboutit à une conclusion différente, la fréquence des cancers du cerveau augmentant dès 1973 et se stabilisant à partir du milieu des années 1980 (Levy *et al.*, 1996). De plus, Olney n'a fourni aucune relation quantitative ou qualitative entre l'exposition de la population à l'aspartame et la fréquence des tumeurs du cerveau observées. Enfin, une augmentation de l'incidence des tumeurs peut avoir de nombreuses causes dont, entre autres, l'évolution des moyens de diagnostic (Modan *et al.*, 1992).

Plus récemment, Gurney *et al.*, (1997) ont publié les résultats d'une étude cas-témoins sur la relation entre la consommation d'aspartame et la fréquence des tumeurs du cerveau. L'étude a porté sur 56 patients atteints de tumeurs pendant l'enfance et 94 témoins. D'après ces auteurs, aucune relation n'a pu être établie entre la consommation d'aspartame et la fréquence des tumeurs du cerveau.

En France, des données d'incidence et de mortalité par cancers du cerveau ont été fournies par le réseau FRANCIM (F. Ménégoz, 2001). Ces cancers regroupent les tumeurs des méninges et les tumeurs du cerveau lui-même (graphiques en annexe). Entre 1980 et 1997, l'incidence (nombre de nouveaux cas apparus chaque année) des tumeurs cérébrales a été relativement stable chez l'homme et en très légère augmentation chez la femme. La tendance à l'augmentation de la mortalité par cancer du cerveau et d'autres parties du système nerveux est ancienne, puisqu'elle est apparue en 1950 et se poursuit jusqu'à nos jours, pour les deux sexes. Toutefois, dans la dernière décennie, la mortalité chez l'homme s'est stabilisée et l'augmentation de mortalité par cancer du cerveau chez la femme a été moins forte que dans la période précédente.

Dans ce contexte, il faut signaler une étude cas-témoins qui est en cours de réalisation en France (CEREPHY - Laboratoire Santé, Travail, Environnement, Université de Bordeaux II) et qui concerne les relations entre cancers du cerveau et exposition aux produits phytosanitaires mais aussi habitudes de vie (dont la consommation d'édulcorants). Les résultats de cette étude pourraient apporter des informations supplémentaires et orienter des recherches épidémiologiques futures. De même, les résultats à paraître de l'étude épidémiologique lancée par Le National Cancer Institute entre 1994 et 1998 devront être analysés avec attention. Cette étude doit en effet évaluer les éventuelles relations entre différents facteurs (téléphones cellulaires, facteurs alimentaires dont les édulcorants...) et l'incidence des tumeurs du cerveau chez l'adulte.

En France, les données épidémiologiques des registres des cancers ne permettent pas de donner d'indication définitive sur une éventuelle relation aspartame - tumeurs du cerveau mais elles montrent qu'aujourd'hui la commercialisation de cet additif alimentaire en France ne s'est pas accompagnée d'une augmentation de la fréquence des tumeurs cérébrales et d'une mortalité accrue liée à cette pathologie dans la population générale.

#### **4.2 - Relation entre aspartame et crises d'épilepsie chez l'animal et chez l'homme**

Parmi les réactions secondaires possibles de l'aspartame, les convulsions ont retenu l'attention de chercheurs. En effet, quelques études suggèrent une relation entre la consommation de doses élevées d'aspartame et le déclenchement de crises d'épilepsie. Dans une étude ancienne (1972), chez des singes nouveau-nés (2-3 animaux par lot) traités par des doses d'aspartame de 1, 3 et 4 g/kg/j pendant 52 semaines, des crises d'épilepsies ont été notées aux deux plus fortes doses, après 218 jours de traitement. Par la suite, des convulsions

sporadiques ont été observées lors de la manipulation des animaux. Ces symptômes étaient identiques à ceux observés chez les jeunes singes traités par la phénylalanine. Par contre, dans une étude similaire réalisée également sur des jeunes singes, aucun effet de l'aspartame n'a été observé à des doses de 2 et 2,7 g/kg/j. Les résultats différents observés dans les deux études pourraient s'expliquer par des variations dans les conditions d'exposition, de nutrition et d'état sanitaire des animaux (JECFA, 1980).

Walton *et al.* (1993) rapportent, dans une étude réalisée chez 13 malades atteints de dépression, que l'administration de 30 mg/kg/j d'aspartame pendant 7 jours a provoqué chez ces patients des effets secondaires préoccupants qui ont amené les auteurs à conclure que l'emploi de cet édulcorant devait être évité chez les patients dépressifs. Ce même auteur (Walton, 1986) rapporte un cas de crise d'épilepsie et de troubles graves du comportement chez une femme sous traitement antidépresseur, ingérant de grandes quantités de thé contenant de l'aspartame. Wurtman (1985) indique que l'administration d'aspartame, par le biais d'une augmentation de l'absorption de phénylalanine dans le cerveau, pourrait affecter la synthèse de catécholamines ou de sérotonine et provoquer des convulsions. Il s'appuie sur trois exemples de gros consommateurs de boissons sans sucre et sur des études expérimentales sur animaux montrant que la consommation d'aspartame diminuait le seuil de sensibilité aux convulsions induites chimiquement (Maher *et al.*, 1987 ; Guiso *et al.*, 1988; Pinto *et al.*, 1988). Enfin Camfield *et al.* (1992) ont montré que l'aspartame pouvait augmenter la durée d'un certain type de crises d'épilepsie chez des enfants.

L'ATIC sur Internet rapporte un grand nombre de témoignages de personnes ayant identifié la consommation d'aspartame comme étant à l'origine de leurs maux et en particulier de crises de convulsions. Ces déclarations sont à prendre en compte mais avec la réserve qu'elles n'ont pas été examinées d'un point de vue académique. Elles pourraient cependant, dans certains cas, être le reflet d'une hypersensibilité de certains individus à l'aspartame ou à ses métabolites. Des effets sur les crises convulsives ont été rapportés avec la phénylalanine, l'acide aspartique ou le méthanol mais il s'agit de conditions particulières (doses élevées, sensibilité des individus, type de convulsions...) qui ne sont pas représentatives de la population générale et de l'utilisation courante de cet édulcorant dans l'alimentation (Anderson *et al.*, 1996).

Ces relations causales entre aspartame et crises d'épilepsie ont été réfutées par de nombreux scientifiques qui se fondaient sur des études expérimentales réalisées sur les animaux de laboratoire ou sur des études cliniques ou de tolérance chez l'homme (Anderson *et al.*, 1996; Gaull, 1985; Rowan *et al.*, 1995; Shaywitz *et al.*, 1994; Tollefson *et al.*, 1992; 1993; Dailey *et al.*, 1991; Zhi *et al.*, 1989; Sze, 1989; Tilson *et al.*, 1989). The Epilepsy Institute aux USA a également conclu que l'aspartame n'était pas en cause dans les crises d'épilepsie (Congressional Record, June 20, 1986).

Aux Etats-Unis, diverses plaintes de consommateurs d'aspartame ont été collectées par le Special Nutritional Adverse Event Monitoring System (SN/AEMS). Les sources de ces rapports étaient la FDA, des agences de santé fédérales d'état ou locales, des consommateurs ou des professionnels de santé. Sur 2621 effets secondaires rapportés, concernant 3451 produits, une dizaine de cas ont concerné des préparations contenant de l'aspartame (mélanges contenant aussi des vitamines, des acides aminés et des compléments nutritionnels divers). Des effets aussi divers que : convulsions, mortalité, symptômes nerveux et cardiaques, œdème et état fébrile ont été notés. Toujours aux Etats-Unis, le Center for Disease Control a évalué 517 plaintes concernant l'aspartame (1983). Les symptômes rapportés ont été des céphalées,

une altération de l'humeur, des insomnies, des douleurs abdominales, des nausées, des convulsions... Ces symptômes sont observés fréquemment dans la population générale. Bien qu'il soit possible que certains individus soient particulièrement sensibles à l'aspartame, ces données portant sur un grand nombre de personnes n'ont pas permis de mettre en évidence de relation entre la consommation d'aspartame et la survenue de crises convulsives.

### **4.3 - Toxicité des métabolites de l'aspartame en relation avec les effets sur le système nerveux**

Chez les animaux de laboratoire tout comme chez l'homme, l'aspartame est métabolisé dans le tractus intestinal en méthanol, acide aspartique et phénylalanine.

#### **Méthanol**

Le méthanol correspond, en poids, à environ 10 % de l'aspartame, il est métabolisé en formaldéhyde, acide formique et CO<sub>2</sub>. Un litre de boisson sans sucre contenant de l'aspartame produit environ 48 mg de méthanol alors que 1 litre de jus de fruits ou de légumes contient environ 200 à 280 mg de méthanol. Cela indique que les quantités de méthanol apportées par l'aspartame en tant qu'additif alimentaire sont inférieures à celles apportées par certains aliments naturels (Maher, 1986). Chez l'homme, une ingestion de méthanol à la dose de 200-500 mg/kg de poids corporel est requise pour induire une accumulation de formate dans le sang et des effets toxiques sur la vision et le système nerveux central : ces doses sont plus de 100 fois supérieures à la dose maximum de méthanol apportée par l'aspartame (FDA, FR 1984). Ces données relativisent les effets toxiques potentiels des métabolites du méthanol (formaldéhyde et acide formique) après exposition à l'aspartame.

Trocho *et al.*, (1998) ont montré que l'aspartame radio-marqué sur le méthanol formait des adduits stables sur l'ADN et les protéines hépatiques. Pour ces auteurs l'accumulation des adduits après des prises répétées d'aspartame peut poser des problèmes de toxicité et de cancérogenèse à long terme. Outre que l'aspartame à forte dose n'a jamais induit l'apparition de cancers hépatiques chez le rat, les études de Trocho n'identifient pas la radioactivité retrouvée dans les protéines et les acides nucléiques. En conséquence, la formation d'adduits du formaldéhyde *in vivo* sur les protéines et les acides nucléiques à partir de l'aspartame reste à prouver (Tephly, 1999).

#### **Acide aspartique**

La transformation de l'aspartame en acide aspartique ne pose pas de problème de neurotoxicité, en particulier à cause des caractéristiques du système de transport de cet acide aminé à travers la barrière hémato-encéphalique qui empêche son accumulation dans le cerveau en favorisant sa sortie vers le sang (Maher, 1986). L'acide aspartique est principalement éliminé par voie pulmonaire sous forme de CO<sub>2</sub>. Chez l'homme, les taux plasmatiques d'acide aspartique n'augmentent pas de façon significative après administration orale d'aspartame à la dose de 34 mg/kg (Stegink, 1984).

#### **Phénylalanine**

La phénylalanine formée dans l'intestin après ingestion d'aspartame est excrétée pour une faible partie sous forme de CO<sub>2</sub>, elle s'incorpore principalement dans le pool des acides aminés et participe à la synthèse des protéines.



Le tableau suivant indique les concentrations plasmatiques de phénylalanine mesurées après administration orale d'aspartame à différentes doses chez l'homme adulte (Trefz *et al.*, 1996; Stegink *et al.*, 1996) :

| Aspartame (mg/kg)       | Phénylalanine ( $\mu\text{mol/L}$ ) |                 |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------------|
|                         | Taux de base                        | Pic plasmatique |
| 34                      | 50- 60                              | 110 – 120       |
| 50                      | -                                   | 160 – 170       |
| 100                     | -                                   | 200             |
| 150                     | -                                   | 350             |
| 200                     | -                                   | 500             |
| Enfants atteints de PCU | 1200 - 6000                         |                 |

PCU = phénylcétonurie

Même pour des doses très supérieures aux doses d'exposition normales, les taux sanguins de base de phénylalanine et susceptibles d'induire des effets secondaires chez l'enfant souffrant de phénylcétonurie ne sont pas atteints. De plus, l'administration de doses répétées d'aspartame ne provoque pas d'accumulation de phénylalanine dans le sang.

D'après Maher *et al.* (1986, 1987), la capacité de la phénylalanine à atteindre le cerveau serait différente selon qu'elle provient d'une consommation d'aspartame ou de l'ingestion de protéines alimentaires. Il y aurait en effet une compétition au niveau du passage de la barrière hémato-encéphalique entre la phénylalanine et d'autres acides aminés. Ainsi, la consommation d'aspartame en dehors des repas, serait susceptible d'augmenter sélectivement le taux de phénylalanine dans le cerveau. Ce phénomène pourrait induire un risque particulier pour les individus déficients en phénylalanine-hydroxylase ainsi que pour les individus ayant des problèmes neurologiques tels que l'épilepsie. Ce dernier point est supporté par l'opinion de Wurtman (1985) qui indique que l'administration d'aspartame, par le biais d'une augmentation de l'absorption de phénylalanine dans le cerveau, pourrait affecter la synthèse des catécholamines ou de la sérotonine et provoquer des convulsions.

Pour la FDA (FDA, FR 1984) et de nombreux auteurs (revues par Stegink *et al.*, 1996; Stegink *et al.*, 1996<sub>(a)</sub>; Trefz *et al.*, 1996), les doses de phénylalanine susceptibles d'induire des effets toxiques sur le cerveau sont très supérieures à celles pouvant être générées par la consommation d'aspartame en tablettes ou sous forme de boissons sans sucre. De plus, les effets de l'aspartame sur la synthèse des neurotransmetteurs ne sont encore que des hypothèses.

#### 4.4 - Toxicité de la dicétopipérazine en relation avec les effets sur le système nerveux

La toxicité de la dicétopipérazine, produit de dégradation de l'aspartame, a été évaluée chez les animaux de laboratoire. Cette substance n'est ni génotoxique ni cancérigène chez le rat et la souris. La dose journalière acceptable de la dicétopipérazine pour l'homme a été fixée à 7,5 mg/kg de poids corporel/j (JECFA 1980) à partir de la dose sans effet de 750 mg/kg de poids corporel/j obtenue dans une étude de toxicité à long terme chez le rat, divisée par un facteur de sécurité de 100.

## 4.5 - Conclusion

L'hypothèse d'Olney qui considérait l'exposition à l'aspartame comme une cause possible de l'augmentation de l'incidence des tumeurs du cerveau chez l'homme n'est, à ce jour, pas confirmée par les données expérimentales chez l'animal et les données épidémiologiques chez l'homme.

L'analyse de la littérature met en évidence l'absence d'arguments pour établir un lien de causalité entre aspartame et crises d'épilepsie ou anomalies de l'électroencéphalogramme chez l'homme.

En comparaison avec les aliments courants, l'aspartame est une source mineure de phénylalanine, d'acide aspartique et de méthanol. Ces composés ne peuvent donc pas être à l'origine d'effets nocifs pour le consommateur aux conditions normales d'emploi de cet édulcorant.

L'innocuité de l'aspartame a été évaluée et reconnue par de nombreux organismes nationaux et internationaux dont la FDA au Etats-Unis, le JECFA et le Comité scientifique de l'alimentation humaine (CSAH) pour l'Europe. Il a été autorisé par la Directive 94/35/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires (adoptée le 30 juin 1994) et son utilisation est approuvée dans plus de 90 pays. La DJA pour l'homme est de 40 mg par kg de poids corporel et par jour depuis 1980.

## 5 – Estimation de la consommation d'aspartame en France

La consommation d'aspartame d'origine alimentaire a été estimée par des études de consommation réalistes en population générale adulte et enfant. De plus, des estimations de consommation ont été faites pour les populations adultes et d'enfants diabétiques qui, selon le CSAH, sont celles les plus fortement exposées.

Les consommations alimentaires ont été estimées à partir d'enquêtes, les teneurs en aspartame des aliments étant soit, théoriques et maximales en fonction de la réglementation soit, mesurées à partir d'analyses des produits alimentaires édulcorés.

A partir des données d'achats des aliments vecteurs d'aspartame et en utilisant les valeurs maximales autorisées on obtient une consommation moyenne de 0,4 mg/kg/j soit 1 % de la DJA.

*Chez l'adulte*, à partir des études sur la consommation d'aspartame dans la population générale et en utilisant des valeurs d'aspartame mesurées dans les aliments, la consommation moyenne se situe entre 0,05 et 0,4 mg/kg/j et les valeurs maximales entre 1 et 2,75 mg/kg/j. Ce qui représente 7 % de la DJA au maximum pour 10 % de la population (Bär *et al.*, 1992; OCA/CREDOC, 1994; Hinson *et al.*, 1992).

*Chez les enfants et les adolescents*, à partir des études sur la consommation d'aspartame dans la population générale et en utilisant des valeurs d'aspartame mesurées dans les aliments, les valeurs maximales se répartissent entre 0,13 et 2,8 mg/kg/j (Hinson *et al.*, 1992 ; Leclercq *et al.*, 1999). Elles sont identiques aux valeurs maximales retrouvées pour la population générale et représentent moins de 7 % de la DJA.

Chez les adultes diabétiques ou en restriction calorique, Bär *et al.* (1992), utilisant des valeurs d'aspartame mesurées dans les aliments, ont montré que les adultes en restriction calorique sont de plus forts consommateurs d'aspartame que les diabétiques : la consommation moyenne se situe à 0,39 mg/kg/j ce qui correspond à la valeur haute moyenne de l'adulte de la population générale. Les valeurs maximales sont comprises entre 1,28 et 10,1 mg/kg/j. Pour 3,5 % à 10 % de cette population, les valeurs peuvent, selon les études, atteindre 3 à 25 % de la DJA (Bär *et al.*, 1992; MAFF, 1995; Hinson *et al.*, 1992).

Les enfants diabétiques sont considérés comme un groupe à risque pour la consommation d'édulcorants, d'une part, parce que la consommation alimentaire des diabétiques exclue en partie les glucides simples et, d'autre part, en raison de leur faible masse corporelle. Deux études ont été réalisées, l'une en Suède l'autre en France, en utilisant les valeurs maximales autorisées d'aspartame dans les aliments.

- L'étude suédoise (Ilbäck *et al.*, 2000) a réalisé une simulation de consommation extrême en considérant la consommation des 10 sujets plus forts consommateurs d'édulcorants (sur 320 sujets ayant participé à l'enquête). Le poids moyen était de 20 kg et la consommation estimée d'aspartame était de 46 mg/kg /j soit 114 % de la DJA. Ces données sont à utiliser avec précaution puisque les valeurs maximales concernent une dizaine d'individus seulement et que les teneurs d'aspartame utilisées sont les valeurs maximales autorisées dans les aliments. Par ailleurs, la méthode d'enquête alimentaire utilisée (questionnaire de fréquence) est imprécise et n'a pas été validée.
- L'étude française (Garnier-Sagne *et al.*, 2001), a été conduite sur une population de 227 jeunes diabétiques (112 filles et 115 garçons), membres de l'association d'Aide aux Jeunes diabétiques, répartis sur 65 départements et âgés de 2 à 20 ans. La méthode utilisée est celle du carnet de 5 jours. Plus de 84 % des enfants diabétiques étaient des consommateurs de l'édulcorant. La consommation moyenne d'aspartame a été estimée à 1,9 mg/kg/j (moins de 5 % de la DJA) et la consommation maximale était de 15,6 mg/kg/j (40 % de la DJA). Les résultats sont identiques pour les garçons et les filles. Cette étude indique en outre que les boissons sans sucre et l'édulcorant de table étaient les formes sous lesquelles l'aspartame était le plus consommé et contribuaient respectivement à 56 et 16 % de la consommation estimée.

En conclusion, les estimations de consommation de l'aspartame n'ont pas montré de dépassement de la DJA, en particulier en France, même pour les enfants diabétiques qui sont les plus gros consommateurs d'aspartame. Il faut souligner que, devant la montée de l'obésité de l'enfant, autre population fortement consommatrice d'édulcorants, il serait intéressant de disposer des études de consommation chez ces personnes.

## 6 – Résumé et conclusion

L'aspartame est stable à température ambiante. Le produit de décomposition majeur à des températures plus élevées est la dicétopipérazine. Ces deux composés ont été évalués de façon satisfaisante dans un grand nombre d'études chez l'homme et l'animal et une dose journalière acceptable (DJA) a été calculée pour chacun d'eux : 40 mg/kg/j pour l'aspartame et 7,5 mg/kg/j pour la dicétopipérazine.

Les métabolites de l'aspartame chez l'homme sont des composés que l'on retrouve dans l'alimentation courante et qui sont aussi produits par le métabolisme endogène des cellules. L'aspartame est une source mineure de phénylalanine, d'acide aspartique et de méthanol en comparaison des apports alimentaires courants de ces substances. Ceux ci ne peuvent donc pas être à l'origine des effets neurologiques nocifs attribués à l'aspartame.

Les essais de mutagenèse ont montré que l'aspartame et la dicétopipérazine n'étaient pas génotoxiques.

L'ensemble des études de cancérogenèse chez les rongeurs n'indique pas de relation entre un traitement par l'aspartame et l'apparition de tumeurs du cerveau.

L'étude épidémiologique de Olney *et al.* qui fait l'hypothèse d'une relation entre la mise sur le marché de l'aspartame et une éventuelle augmentation de la fréquence des cancers du cerveau chez l'homme n'apporte aucun élément scientifique justifiant ou démontrant le fondement de cette hypothèse ; celle ci n'a pas été confirmée à ce jour.

L'analyse de la littérature scientifique met en évidence l'absence d'arguments fondés en l'état de nos connaissances actuelles, permettant d'établir un lien de causalité entre la consommation d'aspartame et la survenue de crises d'épilepsie ou d'anomalies de l'électroencéphalogramme. (Il a été vérifié, en France, qu'aucun médicament à visée anti-convulsive ne contenait de quantités élevées d'aspartame.)

La consommation d'aspartame chez l'homme, même dans des populations particulièrement exposées comme les enfants diabétiques, ne dépasse pas la dose journalière acceptable, notamment en France.

En conclusion, l'Afssa estime que l'état actuel des données scientifiques ne permet pas d'établir une relation entre exposition à l'aspartame et tumeurs du cerveau chez l'homme ou l'animal.

**Martin Hirsch**

## Bibliographie

### Ouvrages scientifiques généraux

The clinical evaluation of a food additive. Assessment of Aspartame. Tschanz C, Butchko HH, Stargel WW, Kotsonis FN, Edts, 1996, CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo.

Aspartame. Physiology and Biochemistry. Stegink LD, Filer LJ. Edts, 1984, Marcel Dekker, Inc, New York and Basel.

### Publications et documents

Anderson GM, Novotny EJ, Shaywitz BA. Evaluation of seizures. In: The clinical evaluation of a food additive. Assessment of Aspartame. Tschanz C, Butchko HH, Stargel WW, Kotsonis FN, Edts, 1996, pp 205-216, CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo.

ATIC - Aspartame Toxicity Information Center, 1998, <http://www.holisticmed.com/aspartame/>

Bär A, Biermann Ch. Intake of intense sweeteners in Germany. *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft*, 1992, 31, 25-39.

Bell L.N., Labuza T. Aspartame degradation kinetics as affected by pH in intermediate and low moisture systems. *J. Food Sci.*, 1991, 56, 17.

Bradley D. Aspartame link “not proven”, *Chem. Britain*, 1997, 33, 7.

Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Gordon K, Jollymore S, Weaver DF. Aspartame exacerbates EEG spike wave discharge in children with generalised absence epilepsy : a double blind controlled study. *Neurology*, 1992, 42(5), 1000-1003.

Cornell RG, Wolfe RA, Sanders PG. Aspartame and brain tumours: statistical issues. In : Aspartame: Physiology and Biochemistry, 1984, 459-479.

Creppy EE, Baudrimont I, Betbeder AM. How aspartame prevents the toxicity of ochratoxin A. *J. Toxicol. Sci.*, 1998, 23(suppl 2), 165-172.

Dailey JW, Lasley SM, Burger RL, Bettendorf AF, Mishra PK, Jobe PC. Amino acids, monoamines and audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats: effects of aspartame. *Epilepsy Res.*, 1991, 8(2), 122-133.

Durnev AD, Oreshchenko AV, Kulakova AV, Beresten NF, Seredenin SB. Clastogenic activity of dietary sugar substitutes. *Vopr. Med. Khim.* 1995, 41(4), 31-3.

Dziezak J.D. Sweeteners and product development, *Food Technol.* January 1986, 119-121.

Food and Drug Administration, Federal Register, 1981, 1983, 1984.

Flamm WG. Increasing brain tumour rats: is there a link to aspartame ? *J. Neurpathol. Exp. Neurol.*, 1997, 56(1), 105-106.

Gaull GE. Aspartame and seizures. *Lancet*. 1985, 2 (8469-70),1431.

Garnier-Sagne, Leblanc JC, Verger Ph. Calculation of the intake of three intense sweeteners in young insulin-dependent diabetics. *Food Chem. Toxicol.*, 2001, 39(7), 745-749.

Graves D.J., Luo S. Decomposition of aspartame caused by heat in the acidified and dried state, *J. Agric. Food Chem.*, 1987, 35, 439-442.

Guiso G, Caccia S, Vezzani A, Stasi MA, Salmona M, Romano M, Garattini S. Effect of aspartame on seizures in various models of experimental epilepsy. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1988, 96(3), 485-493.

- Gurney JG, Pogoda JM, Holly EA, Hecht SS, Preston-Martin S. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumour risk: results from a case-control study. *J. Nat. Cancer Inst.* 1997, 89 (14), 1072-1074.
- Hinson AL, Nicol WM. Monitoring sweetener consumption in Great Britain. *Food Addit. Contam.*, 1992, 9(6), 669-681.
- Homler, B.E. Properties and stability of aspartame. *Food Technol.*, July 1984, 50.
- Huang T.C., Soliman A.A., Rosen R.T., Ho C.T. Studies of the Maillard browning reaction between aspartame and glucose, *Food Chem.*, 1987, 24, 187-196.
- Ilbäck NG, Alzin M, Jahrl S, Enghardt Barbieri H, Busk L. 2000. Sweetener intake and exposure. Study among Swedish diabetics. Report 2. National Food Administration, Sweden.
- Ishii H, Incidence of brain tumours in rats fed aspartame, *Toxicol. Lett.*, 1981, 7, 433-437.
- JECFA, Toxicological evaluation of certain food additives : aspartame, WHO food additive series No 15, Report series No 653, 1980.
- JO - Journal Officiel de la République Française, 08/11/1997. Arrêté du 2 octobre 1997 relatif aux additifs pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine.
- Karim A, Burns T. Metabolism and pharmacokinetics of radiolabeled aspartame in normal subjects. In: The clinical evaluation of a food additive. Assessment of Aspartame. Tschanz C, Butchko HH, Stargel WW, Kotsonis FN, Edts, 1996, pp 57-66, CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo.
- Koestner A, Aspartame and brain tumours: pathology issues. In Aspartame: Physiology and Biochemistry, 1984, 447-457.
- Koestner A, Increasing brain tumour rates: is there is a link to aspartame ?, *J. Neurpathol. Exp. Neurol.*, 1997, 56, 107-109.
- Leclercq C, Berardi D, Rita Sorbillo M Lambe J. Intake of saccharin, aspartame, acesulfame K and cyclamate in Italian teen-agers: present levels and projections. *Food Addit. Contam.*, 1999, 16, 99-109.
- Legler JM, Ries LA, Smith MA, Warren JL, Heineman EF, Kaplan RS, Linet MS. Brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1999, 91(6), 1382-1390.
- Levy PS, Hedeker D. Statistical and epidemiological treatment of the SEER incidence data. *J. Neurpathol. Exp. Neurol.*, 1996, 55(12), 1280.
- Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1999, 91(16), 1382-1390.
- MAFF, 1995, Survey of the intake of sweeteners by diabetics. Food Safety Directorate Food Surveillance Information Sheet, p 76.
- Maher TJ, Neurotoxicology of food additives. *Neurotoxicology*, 1986, 7(2), 183-196.
- Maher TJ, Wurtman RJ. Possible neurologic effects of aspartame, a widely used food additive. *Environ. Health Perspect.*, 1987, 75, 53-57.
- Modan B, Wagener DK, Feldman JJ, Rosenberg HM, Feinleib M. Increased mortality from brain tumours: a combined outcome of diagnostic technology and change of attitude towards the elderly. *Am. J. Epidemiol.*, 1992, 135, 1349-1357.
- Mukhopadhyay M, Mukherjee A, Chakrabarti J. In vivo cytogenetic studies on blends of aspartame and acesulfame-K. *Food Chem. Toxicol.*, 2000, 38(1), 75-77.

- Neiderauer T. Manufacture, properties and applications of sweeteners in foods, *Fluessiges-Obst.*, 1998, 65, 131-140.
- OCA/CREDOC. 1994. La consommation d'édulcorants de synthèse en France, évolution de 1989 à 1992. Etat d'avancement de la base de données de l'Observatoire au 30 décembre 1994.
- Olney JW, Farber NB, Spitznagel E, Robins LN. Increasing brain tumour rates: is there is a link to aspartame ?, *J. Neurpathol. Exp. Neurol.*, 1996, 55(11), 1115-1123.
- Pattanaargson S, Sanchavanakit C. Aspartame degradation study using electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2000, 14(11), 987-93.
- Pinto JM, Maher TJ. Administration of aspartame potentiates pentenetrozole- and fluorothyl-induced seizures in mice. *Neuropharmacology*, 1988, 27(1), 51-55.
- Roberts HJ. Aspartame and brain cancer, *The Lancet*, 1997 , 349, 362.
- Ross JA. Brain tumours and artificial sweeteners ? A lesson on not getting soured on epidemiology. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1998, 30 (1), 7-8.
- Rowan AJ, Shaywitz BA, Tuchman L, French JA, Luciano D, Sullivan CM. Aspartame and seizure susceptibility: results of a clinical study in reportedly sensitive individuals. *Epilepsia*, 1995, 36(3), 270-275.
- SEER Cancer Statistics Reviews, 1973-1996. National Cancer Institute. Bethesda MD, 1999. URL:[http://seer.cancer.gov/Publications/CSR1973\\_1996](http://seer.cancer.gov/Publications/CSR1973_1996)
- Seife C. Increasing brain tumour rates: is there a link to deficit spending, *J. Neurpathol. Exp. Neurol.*, 1999, 58(4), 404-405.
- Shaywitz BA, Anderson GM, Novotny EJ, Ebersole JS, Sullivan CM, Gillespie SM. Aspartame has no effect on seizures or epileptiform discharges in epileptic children. *Ann. Neurol.*, 1994, 35(1), 98-103.
- Smith MA, Freidlin B, Ries LA, Simon R. Trends in reported incidence of primary malignant brain tumours in children in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, 90 (17), 1269-77.
- Stegink, LD. Aspartame metabolism in humans : acute dosing studies. In Aspartame : Physiology and biochemistry, Stegink L, Filer L eds., 1984, 509-553, New-York, Marcel Dekker.
- Stegink LD. The aspartame story : a model for the clinical testing of a food additive. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1987, 46, 204-215.
- Stegink LD, Filer LJ. Effects of aspartame ingestion on plasma aspartate, phenylalanine and methanol concentrations in normal adults. In: The clinical evaluation of a food additive. Assessment of Aspartame. Tschanz C, Butchko HH, Stargel WW, Kotsonis FN, Edts, 1996, pp 67-86, CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo.
- Stegink LD, Filer LJ. Effects of aspartame ingestion on plasma aspartate, phenylalanine and methanol concentrations in potentially sensitive populations. In: The clinical evaluation of a food additive. Assessment of Aspartame. Tschanz C, Butchko HH, Stargel WW, Kotsonis FN, Edts, 1996<sub>(a)</sub>, pp 87-113, CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo.
- Sze PY. Pharmacological effects of phenylalanine on seizure susceptibility : an overview. *Neurochem. Res.*, 1989, 14(2), 103-111.
- Tephly TR. Comments on the purported generation of formaldehyde and adduct formation from the sweetener aspartame. *Life Sci.*, 1999, 65(13), 157-160.
- Tilson HA, Thai L, Zhao D, Sobotka TJ, Hong JS. Oral administration of aspartame is not proconvulsant in rats. *Neurotoxicology*, 1989, 10(2), 229-238.

Tollefson L, Barnard RJ. An analysis of FDA passive surveillance reports of seizures associated with consumption of aspartame, *J. Am. Diet. Assoc.*, 1992 , 92(5), 598-601.

Tollefson L. Multiple chemical sensitivity : controlled scientific studies as proof of causation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1993 , 18 (1), 32-43.

Trefz FK, Bickel H. Tolerance in PKU heterozygotes. In: The clinical evaluation of a food additive. Assessment of Aspartame. Tschanz C, Butchko HH, Stargel WW, Kotsonis FN, Edts, 1996, pp 149-160, CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo.

Trocho C, Pardo R, Rafecas I, Virgili J, Remesar X, Fernandez-Lopez JA, Alemany M. Formaldehyde derived from dietary aspartame binds to tissue components in vivo. *Life Sci.*, 1998, 63(5) 337-349.

Tsoubeli M.N. , Labuza T. Accelerated kinetic study of aspartame degradation in the neutral pH range. *J. Food Sci.*, 1991, 6, 1671.

Vetsch W. Aspartame: technical considerations and predicted use, *Food Chem.*, 1985, 16, 245-258.

Walton RG, Hudak R, Green-Waite RJ. Adverse reactions to aspartame : double blind challenge in patients from a vulnerable population. *Biol. Psychiatry*, 1993, 34 (1-2), 13-17.

Walton RG. Seizure and mania after high intake of aspartame. *Psychosomatics*, 1986, 27(3) 218, 220.

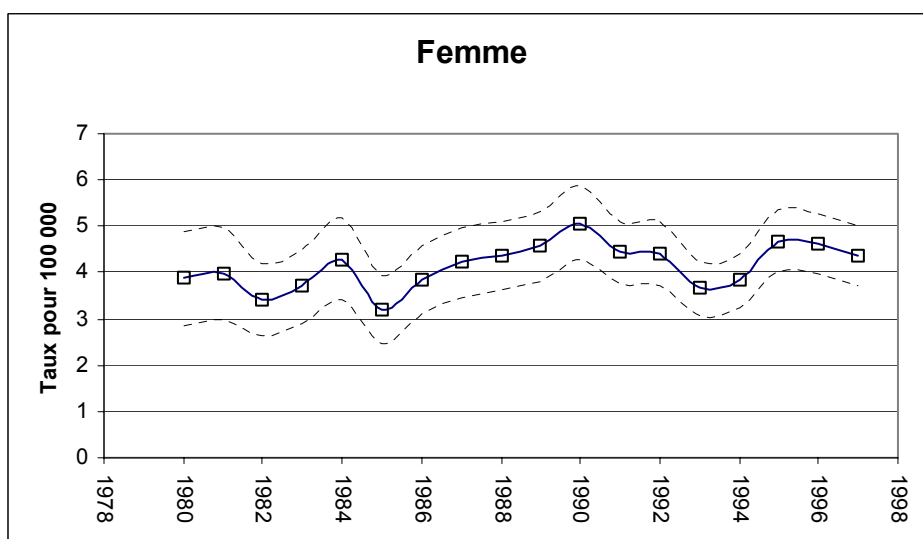
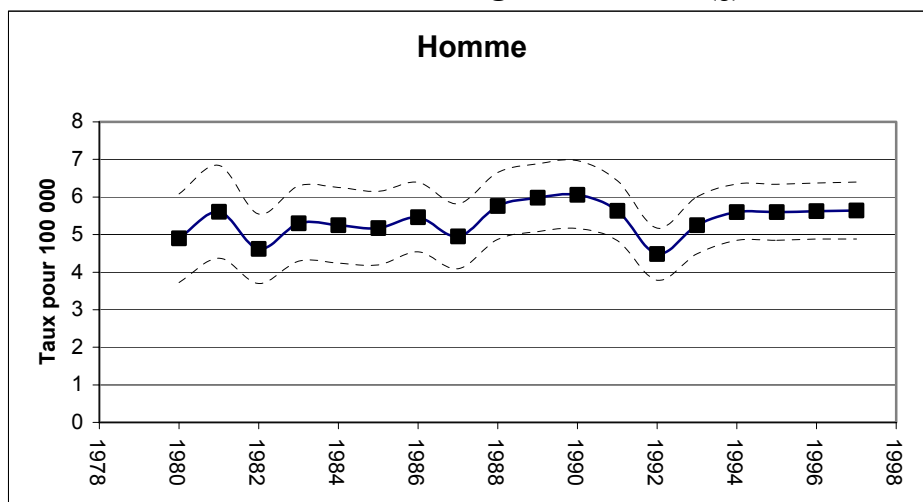
Wurtman RJ. Aspartame: possible effect on seizure susceptibility. *The Lancet*, 1985, 9(2), 1060.

Zhi JQ, Levy G. Aspartame and phenylalanine do not enhance theophylline-induced seizures in rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1989, 66 (1),171-174.

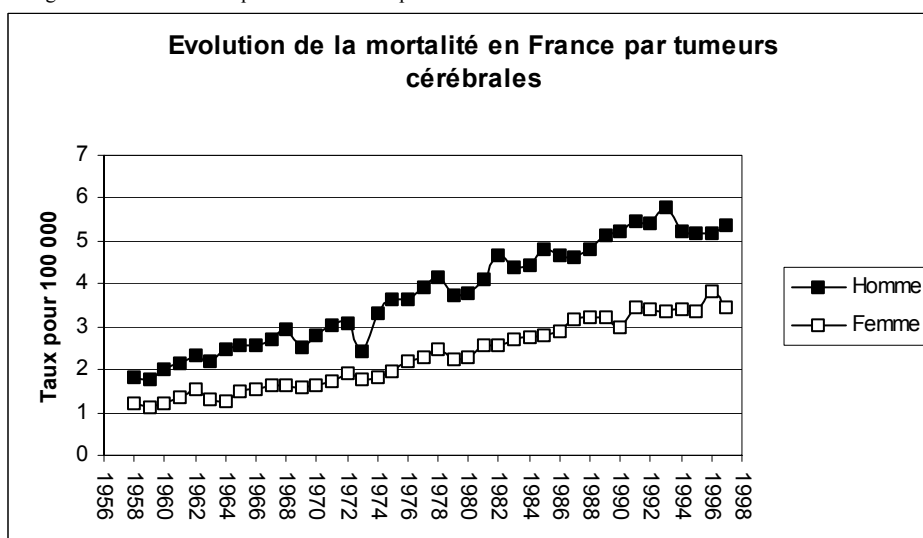


# ANNEXES

### Evolution de l'incidence(\*) des tumeurs cérébrales (Méninges et Encéphale) dans les registres français (§)



Les lignes discontinues indiquent les limites supérieure et inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %



(\*) L'incidence est le nombre de nouveaux cas apparus chaque année.

(§) Origine des données : réseau FRANCIM (2001).