

**Résumé des résultats de l'évaluation de l'aspartame lors de la  
Réunion 134 du Programme des Monographies du Centre international de  
Recherche sur le Cancer (CIRC),  
du 6 au 13 juin 2023  
et  
de la 96<sup>e</sup> réunion du COMITÉ MIXTE FAO/OMS D'EXPERTS DES  
ADDITIFS ALIMENTAIRES,  
du 27 juin au 6 juillet 2023**

#### **Évaluation du CIRC**

Un Groupe de travail des *Monographies du CIRC*, composé de 25 experts indépendants de 12 pays différents, dont aucun ne présentait de conflit d'intérêts d'après l'analyse des liens d'intérêts, s'est réuni à Lyon du 6 au 13 juin 2023. Ils ont examiné toutes les études publiées ou rendues publiques concernant le cancer chez l'homme et chez l'animal de laboratoire, ainsi que les indications mécanistiques liées aux caractéristiques clés des cancérrogènes. Ces études ont été examinées selon le processus scientifique strict décrit dans le [Préambule des Monographies du CIRC](#) (en anglais).

Le [Groupe de travail](#) a classé l'aspartame comme *peut-être cancérogène pour l'homme* (Groupe 2B) d'après des indications *limitées* de cancer chez l'homme (pour le carcinome hépatocellulaire, un type de cancer du foie). Parmi les études disponibles sur le cancer chez l'homme, il n'y avait que trois études sur la consommation de boissons édulcorées artificiellement qui ont permis d'évaluer l'association entre l'aspartame et le cancer du foie. Dans ces études, la consommation de boissons édulcorées artificiellement a été considérée comme un bon indicateur de l'exposition à l'aspartame, d'après des données probantes à l'appui sur les pays et les périodes d'utilisation de l'aspartame dans les boissons. Dans les trois études, une association positive a été observée entre la consommation de boissons édulcorées artificiellement et le risque de cancer du foie, dans l'ensemble ou dans des sous-groupes importants des populations étudiées, mais le hasard et la présence de biais ou de facteurs de confusion n'ont pas pu être exclus comme explication des résultats positifs.

Il y avait également des indications *limitées* de cancer chez l'animal de laboratoire. Une incidence accrue de tumeurs a été observée chez deux espèces, souris et rat, pour les deux sexes, dans trois études publiées. Cependant, en raison de préoccupations concernant la structure des études, leur interprétation et la communication des données, le Groupe de travail a conclu que les indications de cancer chez l'animal de laboratoire étaient *limitées*.

En outre, il y avait des indications mécanistiques *limitées* du fait que l'aspartame présente des caractéristiques clés des cancérrogènes, se fondant sur des indications constantes et cohérentes selon lesquelles l'aspartame induit un stress oxydatif dans les systèmes expérimentaux, et des indications suggestives selon lesquelles l'aspartame induit une inflammation chronique et modifie la prolifération cellulaire, la mort cellulaire et l'apport en nutriments dans les systèmes expérimentaux.

Un résumé de l'évaluation, accompagné d'une brève justification, sera publié en ligne dans *The Lancet Oncology* le 14 juillet (à 0 h 30 HAEC). L'évaluation complète sera publiée dans le Volume 134 des *Monographies du CIRC*.

#### **Évaluation du Comité mixte**

Le groupe du Comité mixte, composé de 13 membres et de 13 experts de 15 pays, dont aucun ne présentait de conflit d'intérêts d'après l'analyse des liens d'intérêts, s'est réuni à Genève du 27 juin au 6 juillet 2023.

Dans l'ensemble, le Comité mixte a conclu qu'il n'y avait pas de données convaincantes obtenues chez l'animal de laboratoire ou chez l'homme indiquant que l'aspartame a des effets nocifs après ingestion. Cette conclusion est étayée par le fait que l'aspartame est totalement hydrolysé dans les voies digestives en métabolites identiques à ceux absorbés après la consommation d'aliments courants, et qu'il n'y a pas d'aspartame qui entre dans la circulation générale en tant

que telle. Le Comité mixte a conclu que les données évaluées au cours de la réunion ne fournissaient aucun motif justifiant une modification de la dose journalière admissible (DJA) de 0 à 40 mg/kg de poids corporel précédemment établie pour l'aspartame. Le Comité mixte a donc réaffirmé la DJA de 0 à 40 mg/kg de poids corporel pour l'aspartame.

Après une exposition orale, l'aspartame est totalement hydrolysé dans les voies digestives chez l'homme et chez l'animal en trois métabolites : phénylalanine, acide aspartique et méthanol. Le Comité mixte a donc réaffirmé qu'il n'y a pas d'exposition systémique à l'aspartame après l'exposition alimentaire. La phénylalanine, l'acide aspartique et le méthanol sont également libérés à partir d'aliments couramment consommés lors de l'hydrolyse catalysée par des enzymes. Le Comité mixte a noté que, dans les études sur l'exposition à l'aspartame par voie orale chez l'homme à des doses allant jusqu'à la DJA actuelle, il n'y avait pas d'augmentation des concentrations plasmatiques des métabolites de l'aspartame.

L'aspartame a fait l'objet de plusieurs tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Compte tenu des résultats contradictoires et de la qualité limitée des études, le Comité mixte a conclu que l'aspartame n'a pas d'action génotoxique.

Le Comité mixte a évalué les données de 12 études sur la cancérogénicité de l'aspartame par voie orale et a identifié des limites dans toutes ces études. Le Comité mixte a souligné que toutes les études, à l'exception de celles menées par Morando Soffritti et ses collaborateurs (2005 ; 2006 ; 2007 ; 2010) ont obtenu des résultats négatifs<sup>1</sup>. Le Comité mixte a examiné les résultats positifs de Morando Soffritti et ses collaborateurs, en notant toutefois qu'il y avait des limites liées à la structure, à la mise en œuvre, à la communication des données et à l'interprétation de ces études.

En se fondant sur les résultats des études sur la cancérogénicité de l'aspartame par voie orale, sur l'absence de données probantes indiquant une génotoxicité et sur un manque de données probantes sur un mécanisme par lequel l'exposition à l'aspartame par voie orale pourrait induire le cancer, le Comité mixte a conclu qu'il n'est pas possible d'établir un lien entre l'exposition à l'aspartame chez l'animal et l'apparition du cancer.

Le Comité mixte a évalué les données issues d'essais contrôlés randomisés (ECR) et d'études épidémiologiques afin d'examiner l'association entre la consommation d'aspartame et certains effets sur la santé, tels que le cancer, le diabète de type 2 et d'autres critères sanitaires non liés au cancer chez l'homme.

Le Comité mixte a noté que des augmentations statistiquement significatives avaient été signalées pour certains cancers, tels que les cancers hépatocellulaires, du sein et hématologiques (lymphomes non hodgkiniens et myélome multiple), dans certaines études de cohorte menées avec l'aspartame ou avec des boissons contenant de l'aspartame comme édulcorant intense. Cependant, une association constante entre la consommation d'aspartame et un type de cancer spécifique n'a pas pu être démontrée. Toutes les études présentaient des limites concernant la manière dont elles estiment l'exposition, en particulier celles qui utilisaient l'exposition aux édulcorants sans sucre comme indicateur de l'exposition à l'aspartame. Il n'a pas été possible d'exclure totalement la causalité inverse, le hasard, la présence de biais et la confusion par des facteurs socio-économiques ou liés aux modes de vie, ou encore la consommation d'autres constituants du régime alimentaire.

Un résumé de l'évaluation, accompagné d'une brève justification, sera publié en ligne sur la page Web du Comité mixte par l'OMS et la FAO le 14 juillet. Le rapport de la 96<sup>e</sup> réunion du Comité mixte et les *Monographies* seront publiés dans un délai de six mois.

<sup>1</sup> Soffritti, M., Belpoggi, F., Degli Esposti, D., Lambertini, L. (2005). Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *Eur. J. Oncol.*, 10, 107–116

Soffritti, M., Belpoggi, F., Degli Esposti, D., Lambertini, L., Tibaldi, E., Rigano, A. (2006). First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Perspect.* 114, 379–385. <https://doi.org/10.1289/ehp.8711>

Soffritti, M., Belpoggi, F., Tibaldi, E., Esposti, D.D., Lauriola, M. (2007). Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ. Health Perspect.* 115, 1293–1297. <https://doi.org/10.1289/ehp.10271>

Soffritti, M., Belpoggi, F., Manservigi, M., Tibaldi, E., Lauriola, M., Falcioni, L., Bua, L. (2010). Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am. J. Ind. Med.* 53,1197–1206. <https://doi.org/10.1002/ajim.20896>

## Rôle du CIRC et du Comité mixte dans l'évaluation des substances chimiques

- Le CIRC et le Comité mixte ont des rôles différents, mais complémentaires dans l'évaluation des substances chimiques.
- Le CIRC se concentre sur le cancer en tant que résultat et procède à l'identification des dangers, ce qui constitue la première étape fondamentale pour comprendre la cancérogénicité. L'identification des dangers vise à identifier les propriétés spécifiques de l'agent et son potentiel nocif, c'est-à-dire le potentiel d'un agent à provoquer le cancer, en examinant les expositions par voies alimentaire et non alimentaire.
- Du 6 au 13 juin 2023, un Groupe de travail s'est réuni pour évaluer la cancérogénicité de l'aspartame pour la première fois lors de la Réunion 134 des *Monographies du CIRC* à Lyon, en France.
- Le Comité mixte examine tous les effets possibles sur la santé et réalise une évaluation des risques, qui détermine la probabilité qu'un type particulier d'effets nocifs (par exemple, cancer et autres maladies non transmissibles, trouble de la santé reproductive, trouble du développement physique et mental, etc.) survienne dans certaines conditions et à certains niveaux d'exposition. Une évaluation des risques se fonde sur les propriétés identifiées d'un agent en matière de danger et les expositions prévues dans des scénarios spécifiques. Ainsi, toutes les données concernant l'exposition par voie alimentaire, les conditions, la fréquence et les niveaux d'exposition sont prises en compte. Le rôle du Comité mixte consiste en particulier à procéder à une évaluation des risques pour le scénario d'exposition par voie alimentaire.
- Lors de l'évaluation de l'innocuité des substances chimiques, le Comité mixte utilise toutes les données et évaluations disponibles, y compris l'identification des dangers des *Monographies du CIRC*.
- Lors de la 96<sup>e</sup> réunion du Comité mixte, qui s'est déroulée du 27 juin au 6 juillet 2023, l'aspartame a été réévalué. La dernière évaluation avait été effectuée en 2016. Le CIRC avait informé le Comité mixte des discussions, des délibérations importantes et du résultat concernant le danger cancérogène de l'aspartame lors de sa 134<sup>e</sup> réunion en juin 2023, de façon confidentielle. En outre, pour assurer la cohérence de l'approche adoptée par les deux groupes d'experts, trois membres du Comité mixte ont participé en qualité d'observateurs à la réunion des *Monographies du CIRC*, et les secrétariats du CIRC et du Comité mixte ont assisté aux réunions du CIRC et du Comité mixte.

## Relations de l'OMS avec le CIRC et le Comité mixte

Le CIRC a un double statut unique, étant à la fois un institut international indépendant de recherche sur le cancer et le centre spécialisé de recherche sur le cancer de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) au sein du système des Nations Unies, créé en mai 1965 par une résolution de l'Assemblée mondiale de la Santé. Le CIRC est régi par son propre Conseil de direction et son Conseil scientifique ; le Conseil de direction se compose de représentants de chaque État participant, ainsi que de Directeur général de l'OMS. Le CIRC a ses propres méthodes scientifiques, définies par le Préambule des *Monographies du CIRC*. De plus amples informations sur la gouvernance du CIRC sont disponibles à l'adresse : [https://www.iarc.who.int/fr/cards\\_page/organisation-et-gestion/](https://www.iarc.who.int/fr/cards_page/organisation-et-gestion/).

Le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires est un comité international d'experts scientifiques administré conjointement par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il se réunit depuis 1956, initialement pour évaluer la sécurité sanitaire des additifs alimentaires. Son travail comprend désormais également l'évaluation des contaminants, des substances toxiques présentes naturellement et des résidus de médicaments vétérinaires dans les aliments. De plus amples informations sur le Comité mixte sont disponibles (en anglais) à l'adresse : [https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-\(jecfa\)/about](https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-(jecfa)/about).

## Questions-réponses

### Quels sont les résultats de l'identification des dangers par le CIRC ?

Un Groupe de travail des *Monographies du CIRC*, composé de 25 experts indépendants de 12 pays différents, dont aucun ne présentait de conflit d'intérêts d'après l'analyse des liens d'intérêts, s'est réuni à Lyon du 6 au 13 juin 2023. Le

Groupe de travail a examiné toutes les données accessibles au public conformément au processus scientifique strict décrit dans le [Préambule des Monographies du CIRC](#) (en anglais).

Le Groupe de travail a classé l'aspartame comme **peut-être cancérigène pour l'homme (Groupe 2B)** en se fondant sur :

des **indications limitées** de cancer chez l'homme, d'après les résultats pour le cancer du foie (en particulier, le carcinome hépatocellulaire). Parmi les études disponibles sur le cancer chez l'homme, il n'y avait que trois études sur la consommation de boissons édulcorées artificiellement qui ont permis d'évaluer l'association entre l'aspartame et le cancer du foie. Les trois études (qui comprenaient quatre cohortes de grande taille) ont été menées dans le cadre de la cohorte EPIC (European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition)<sup>2</sup>, d'une analyse groupée de la cohorte National Institutes of Health (NIH)-American Association of Retired Persons (AARP) et de la cohorte PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening)<sup>3</sup>, et de la cohorte CPS-II (Cancer Prevention Study II)<sup>4</sup>. Dans ces études, la consommation de boissons édulcorées artificiellement a été considérée comme un bon indicateur de l'exposition à l'aspartame, d'après des données probantes à l'appui sur les pays et les périodes d'utilisation de l'aspartame dans les boissons. Dans les trois études, une association positive a été observée entre la consommation de boissons édulcorées artificiellement et le risque de cancer du foie, dans l'ensemble ou dans des sous-groupes importants des populations étudiées, mais la présence de biais ou de facteurs de confusion n'a pas pu être exclue comme explication des résultats positifs.

Il y avait également des **indications limitées** de cancer chez l'animal de laboratoire. Une incidence accrue de néoplasmes malins ou d'une association de néoplasmes bénins et malins a été observée chez les animaux des deux sexes de deux espèces (souris et rat), dans trois études publiées. Cependant, en raison de préoccupations concernant la structure des études, le Groupe de travail a conclu que les indications de cancer chez l'animal de laboratoire étaient **limitées**. Plus précisément, dans les analyses des deux études sur l'exposition prénatale, aucun ajustement n'a été apporté pour tenir compte des effets liés aux portées (par exemple, nombre de portées, petits par groupe de traitement, etc.), ce qui pouvait entraîner des faux positifs si les petits de la même portée répondaient de la même manière au traitement en raison de facteurs génétiques. Des préoccupations ont également été exprimées au sujet des diagnostics de lymphomes (principalement, mais pas exclusivement, les lymphomes touchant les poumons). De plus, il y avait des questions non résolues concernant l'interprétation de l'histologie des proliférations hépatocellulaires et des lésions bronchioloalvéolaires.

En outre, il y avait des **indications mécanistiques limitées** du fait que l'aspartame présente des caractéristiques clés des cancérigènes, se fondant sur des indications constantes et cohérentes selon lesquelles l'aspartame induit un stress oxydatif dans les systèmes expérimentaux, et des indications suggestives selon lesquelles l'aspartame induit une inflammation chronique et modifie la prolifération cellulaire, la mort cellulaire et l'apport en nutriments dans les systèmes expérimentaux. Plusieurs études disponibles ont obtenu certains résultats positifs pour la génotoxicité ; toutefois, un grand nombre de ces études présentaient des limites associées à leur structure, à l'analyse des données et à l'interprétation.

Un résumé de l'évaluation, accompagné d'une brève justification, est publié en ligne dans *The Lancet Oncology*<sup>5</sup>. L'évaluation complète sera publiée dans le Volume 134 des *Monographies du CIRC*.

<sup>2</sup> Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, et al. (2016). Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. *Eur J Nutr*. 55(1):7–20. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0818-5> PMID:25528243

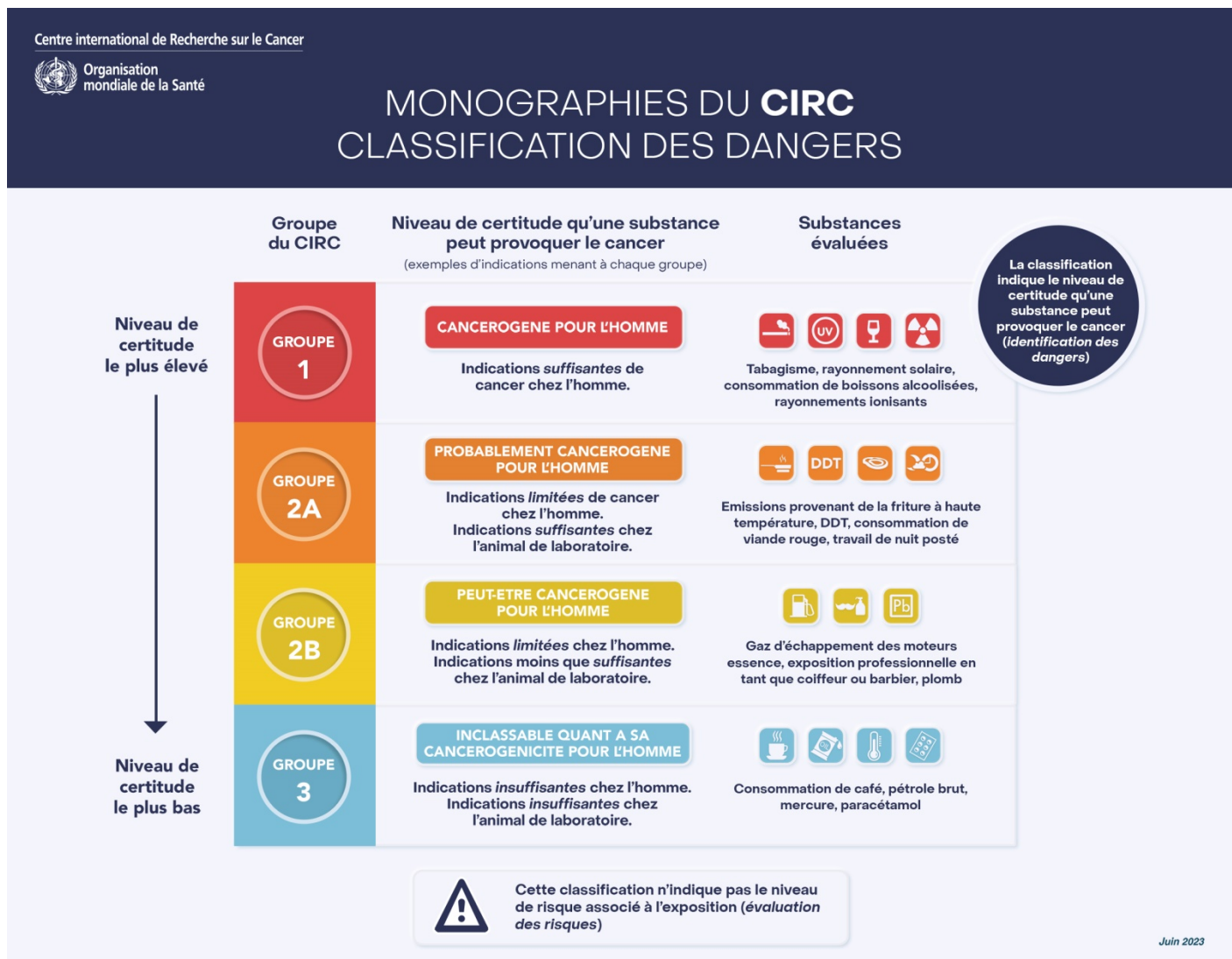
<sup>3</sup> Jones GS, Graubard BI, Ramirez Y, Liao LM, Huang WY, Alvarez CS, et al. (2022). Sweetened beverage consumption and risk of liver cancer by diabetes status: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol*. 79:102201. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102201> PMID:35728406

<sup>4</sup> McCullough ML, Hodge RA, Campbell PT, Guinter MA, Patel AV (2022). Sugar- and artificially-sweetened beverages and cancer mortality in a large U.S. prospective cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 31(10):1907–18. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0392> PMID:36107009

<sup>5</sup> Riboli et al. (2023). Carcinogenicity of aspartame, isoeugenol, and methyleugenol. *Lancet Oncol*, publié en ligne le 13 juillet 2023 à 23 h 30, heure d'été britannique. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00341-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00341-8)

## Que signifie une classification du danger cancérigène dans le Groupe 2B ?

L'identification des dangers cancérigènes par les *Monographies du CIRC* indique la force des indications selon lesquelles un agent peut provoquer le cancer chez l'homme. Une classification dans le Groupe 2B signifie que l'agent a été classé comme *peut-être cancérigène pour l'homme*. Cette classification peut être décidée lorsqu'il existe des indications *limitées* selon lesquelles l'agent pourrait provoquer le cancer chez l'homme, mais des indications *limitées* ou *insuffisantes* de cancer chez l'animal de laboratoire ; ou lorsqu'il existe des indications convaincantes (*suffisantes*) que l'agent provoque le cancer chez l'animal de laboratoire, mais peu ou pas d'informations (indications *insuffisantes*) selon lesquelles il cause le cancer chez l'homme ; ou encore lorsqu'il existe des indications mécanistiques *fortes*, qui démontrent que l'agent présente une ou plusieurs des caractéristiques clés reconnues des cancérigènes pour l'homme.



## Qu'indique la classification du CIRC ?

Les classifications des *Monographies du CIRC* indiquent la force des indications scientifiques selon lesquelles un agent peut provoquer le cancer chez l'homme, mais elles n'indiquent pas le niveau de risque de développer un cancer à un niveau d'exposition donné ou pour une voie d'exposition donnée. Les types d'exposition, l'ampleur du risque, les personnes qui peuvent être à risque et les types de cancers liés à l'agent concerné peuvent être très différents d'un agent à l'autre.

Étant donné que le Groupe défini par le CIRC indique la force des indications concernant le danger cancérogène et non le risque cancérogène à un certain niveau d'exposition, le risque cancérogène (à des niveaux d'exposition donnés) associé à deux agents classés dans le même Groupe du CIRC peut être très différent.

### Comment ces classifications sont-elles utilisées ? Le CIRC peut-il faire appliquer une réglementation reposant sur celles-ci ?

Le CIRC est un centre de recherche qui évalue les données sur les causes du cancer, mais qui ne formule pas de recommandations sanitaires. Les organismes de santé et de réglementation peuvent prendre en considération les évaluations des *Monographies du CIRC* dans leur examen des mesures visant à éviter l'exposition à des agents potentiellement cancérogènes. Le CIRC n'émet pas de recommandations en termes de réglementation, de législation ou d'interventions de santé publique, qui demeurent la responsabilité des gouvernements et d'autres organisations internationales.

### Combien d'études ont été évaluées dans le cadre de l'évaluation de l'aspartame par le CIRC ?

Plus de 7000 références ont été rassemblées et analysées. Environ 1300 études ont été incluses dans l'examen et mises à la disposition du Groupe de travail.

### Quels types d'études pouvaient être incluses dans l'examen du Groupe de travail du CIRC et quelles étaient leurs sources ?

Comme le décrit le [Préambule des Monographies du CIRC](#) (en anglais, dernière révision en 2019), le Groupe de travail examine les données scientifiques accessibles au public, telles que des articles évalués par des pairs dans la littérature scientifique ; il peut également examiner des rapports non publiés, s'ils sont mis à disposition dans leur forme finale par les organismes gouvernementaux et s'ils contiennent suffisamment d'informations pour permettre un examen critique. Dans le cas de l'aspartame, le Groupe de travail a pu consulter et examiner la littérature issue de l'*appel de données* de 2011 pour l'évaluation des risques par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA), qui a été mise à disposition sur le [site Web de l'EFSA](#). De plus, le CIRC a lancé un *appel public de données* sur son site Web un an avant la réunion consacrée au Volume 134. Les études admissibles sont uniquement celles qui ont été publiées ou acceptées pour publication dans la littérature scientifique librement accessible au moment de la réunion du Groupe de travail.

### Le Programme des Monographies du CIRC a-t-il déjà évalué des additifs alimentaires ?

Au cours de ses 51 années d'existence, le Programme des *Monographies du CIRC* a évalué plus de 70 substances différentes qui ont été ou sont utilisées en tant qu'additifs alimentaires. On peut citer notamment le premier édulcorant, la dulcine, évaluée en 1968, ainsi que les cyclamates, le d-limonène, la coumarine, l'édulcorant artificiel appelé saccharine, la quinoléine, les huiles minérales, parmi de nombreuses autres substances.

### Pourquoi le CIRC a-t-il décidé d'évaluer l'aspartame ?

Un Groupe consultatif indépendant d'experts internationaux formule des recommandations concernant les agents que l'on soupçonne de provoquer le cancer qui devraient être évalués par le Programme des *Monographies du CIRC*. L'évaluation de certains agents est recommandée lorsqu'il existe des données qui montrent que des personnes peuvent y être exposées et lorsqu'il existe également des données scientifiques pouvant mener à une détermination de la cancérogénicité (ou de la cancérogénicité probable ou éventuelle).

En 2019, le Groupe consultatif pour recommander des priorités pour les *Monographies du CIRC* a recommandé une évaluation ou une réévaluation d'une grande variété d'agents ou de substances par le Programme des *Monographies du*



CIRC au cours de la période 2020-2024. Ces agents peuvent avoir différents impacts sur la santé publique. Un niveau de priorité élevé a été attribué à l'évaluation de l'aspartame en tant qu'additif alimentaire par le Programme des *Monographies du CIRC* sur la base des nouvelles données probantes sur le cancer chez l'homme et chez l'animal de laboratoire.

Un Groupe de travail a évalué la cancérogénicité de l'aspartame pour la première fois lors de la Réunion 134 des *Monographies du CIRC*, qui a eu lieu du 6 au 13 juin 2023 à Lyon, en France.

### Quelles sont les différences entre les évaluations du Comité mixte et celles du CIRC ?

Dans le cadre du Programme des *Monographies du CIRC*, le CIRC procède à l'identification des dangers, ce qui constitue la première étape fondamentale pour comprendre la cancérogénicité. L'identification des dangers vise à identifier les propriétés spécifiques de l'agent et son potentiel nocif, c'est-à-dire le potentiel d'un agent à provoquer le cancer.

Le programme du Comité mixte réalise une évaluation des risques, qui détermine la probabilité qu'un type spécifique particulier d'effets nocifs (par exemple, cancer, toxicité pour la reproduction, génotoxicité) survienne dans certaines conditions et à certains niveaux d'exposition. Cette évaluation des risques se fonde sur les propriétés identifiées d'un agent en matière de danger et les expositions prévues dans des scénarios spécifiques, prenant ainsi en compte les voies, les conditions, la fréquence et les niveaux d'exposition. Le Comité mixte procède en particulier à une évaluation des risques pour le scénario d'exposition par voie alimentaire, étant donné qu'il évalue les additifs alimentaires.

### En quoi les méthodologies utilisées diffèrent-elles entre ces évaluations ?

Le CIRC et le Comité mixte évaluent différents types de données. Le CIRC n'examine que les études et les rapports accessibles au public. Le Comité mixte examine toutes les études et tous les rapports accessibles au public, et peut également examiner des études menées à des fins réglementaires.

Pour l'aspartame, il y avait une part importante de recoupement en ce qui concerne les études et les rapports accessibles au public, car le Groupe de travail des *Monographies du CIRC* a pu examiner de nombreuses études non publiées qui avaient été rendues publiques par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA).

Le CIRC identifie les dangers cancérogènes par l'évaluation des indications concernant le cancer chez l'homme et chez l'animal, et des indications mécanistiques sur l'exposition à une variété d'agents différents. Dans une évaluation des *Monographies du CIRC*, les indications peuvent provenir d'expositions professionnelles, environnementales, nutritionnelles, et d'autres types, auxquelles les personnes peuvent être soumises. Les évaluations des *Monographies du CIRC* sont réalisées selon des critères stricts, comme le décrit le [Préambule des Monographies du CIRC](#) (en anglais) récemment révisé. Le Comité mixte procède à une évaluation des risques pour le scénario d'exposition par voie alimentaire, car il évalue les additifs alimentaires.

### Le CIRC a-t-il travaillé en collaboration avec le Comité mixte sur ces évaluations des dangers et des risques ?

Les deux évaluations sont indépendantes. Le Programme des *Monographies du CIRC* et le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires ont des rôles distincts, des membres de groupes de travail différents, et des règles et principes spécifiques régissant les évaluations des dangers et des risques. Toutefois, dans le cas de l'aspartame, les deux secrétariats ont suivi ensemble la réalisation des évaluations, se sont informés mutuellement des données disponibles et avaient des membres communs.

De plus, pour assurer la cohérence de l'approche adoptée par les deux groupes d'experts, trois membres du Comité mixte ont participé en qualité d'observateurs à la réunion des *Monographies du CIRC* et les secrétariats du CIRC et du Comité mixte ont assisté aux réunions du CIRC et du Comité mixte.

## Pourquoi les évaluations du CIRC et du Comité mixte sont-elles complémentaires ?

Le Groupe de travail du CIRC a évalué l'effet cancérigène potentiel de l'aspartame, tandis que le Comité mixte a mis à jour son exercice précédent d'évaluation des risques, ce qui comprenait l'examen de la dose journalière admissible (DJA) actuelle et une évaluation de l'exposition à l'aspartame par voie alimentaire. L'enchaînement de ces évaluations et l'étroite collaboration entre le secrétariat des *Monographies du CIRC* et le secrétariat du Comité mixte ont permis de réaliser une évaluation complète des effets sur la santé de la consommation d'aspartame sur la base des dernières données disponibles.

## Pourquoi le CIRC et le Comité mixte ont-ils publié les résultats ensemble ?

Compte tenu de la disponibilité de nouveaux résultats de recherche, un niveau de priorité élevé a été attribué à l'évaluation de l'aspartame par le Groupe consultatif pour recommander des priorités pour les *Monographies du CIRC*, ainsi que par le Comité du Codex sur les additifs alimentaires, qui propose l'évaluation de substances par le Comité mixte. Le CIRC a évalué l'effet cancérigène potentiel de l'aspartame (identification des dangers), tandis que le Comité mixte a mis à jour son évaluation des risques, y compris l'examen de la dose journalière admissible, et a évalué l'exposition par voie alimentaire.

Les évaluations sont complémentaires et ont été menées l'une après l'autre aux mois de juin et juillet 2023.

## Les conclusions du Comité mixte concordent-elles avec la classification du CIRC ?

Le Comité mixte a fondé ses conclusions sur une synthèse qualitative de différents éléments de preuve qui peuvent être résumés comme suit :

- Indications limitées de cancer chez l'homme : Le Groupe de travail du CIRC et le Comité mixte ont tous deux considéré et examiné les études disponibles sur le cancer chez l'homme. Le Groupe de travail du CIRC et le Comité mixte ont noté les augmentations statistiquement significatives observées pour le cancer du foie (en particulier, le carcinome hépatocellulaire) ; toutefois il n'est pas possible d'exclure la causalité inverse, le hasard, la présence de biais et la confusion par des facteurs socio-économiques ou liés aux modes de vie, ou encore la consommation d'autres constituants du régime alimentaire. Le Comité mixte indique que les données ne sont « pas convaincantes » au lieu de l'expression « indications limitées » utilisée par le Programme des *Monographies du CIRC*.
- Une étude menée en France portant sur environ 100 000 participants entre 2009 et 2021 (NutriNet-Santé) a observé une augmentation des risques pour la santé lorsque les consommateurs des quantités les plus faibles (moyenne : 3,24 mg/jour ; ET : 4,06) et les consommateurs des quantités les plus élevées (moyenne : 47,42 mg/jour ; ET : 60,75) sont comparés aux personnes ne consommant pas d'aspartame (Debras et coll., 2022, 2023). Des associations statistiques ont été observées à des expositions 20 ou 40 fois inférieures à la DJA actuelle.
- Il y avait également des indications limitées de cancer chez l'animal de laboratoire. Le Groupe de travail du CIRC et le Comité mixte ont tous deux noté des limites similaires concernant les études sur les animaux ayant obtenu des résultats positifs (études de l'Institut Ramazzini).
- Il y avait également des indications mécanistiques limitées. Le Groupe de travail du CIRC et le Comité mixte ont tous deux analysé les mécanismes possibles (CIRC) ou les modes d'action (Comité mixte) de l'aspartame. Les études examinant la génotoxicité ont été considérées comme non concluantes par le Comité mixte et par le CIRC en raison de limites liées à leur structure. Cependant, l'évaluation du CIRC a identifié des indications constantes et cohérentes de stress oxydatif et des indications suggestives d'inflammation chronique et de modification de la prolifération cellulaire, de la mort cellulaire ou de l'apport en nutriments, le tout dans des systèmes expérimentaux.
- En outre, le Comité mixte et le CIRC ont noté que l'aspartame est totalement hydrolysé dans les voies digestives en métabolites communs à ceux absorbés après la consommation d'autres aliments et boissons. Il n'y a pas d'aspartame qui entre dans la circulation générale en tant que telle.



Les conclusions sont exprimées différemment, conformément aux exigences des mandats respectifs.

L'évaluation du CIRC a relevé des limites concernant les trois types d'indications (cancer chez l'homme, cancer chez l'animal de laboratoire, et indications mécanistiques). Les indications « limitées » de carcinome hépatocellulaire chez l'homme sont l'élément qui a conduit à la classification dans le Groupe 2B, conformément au Préambule des *Monographies du CIRC*.

Contrairement au CIRC, le Comité mixte n'a pas de système de classification. Le Comité mixte n'a pas trouvé d'éléments de preuve convaincants d'un mécanisme plausible conduisant à des effets nocifs chez l'animal ou chez l'homme, ni un nombre suffisant d'études démontrant de tels effets.

### Qu'en est-il des effets non liés au cancer ?

Le Comité mixte, contrairement au CIRC, examine les effets nocifs autres que le cancer. Les données récentes issues d'une étude de cohorte bien conduite indiquant une association statistique entre la consommation d'aspartame et le diabète de type 2, et entre la consommation d'aspartame et les maladies vasculaires cérébrales, n'ont pas été considérées comme convaincantes par le Comité mixte. Bien que les associations aient persisté dans diverses analyses de sensibilité conçues pour limiter la confusion et la possibilité de causalité inverse, certains biais inhérents aux études de cohorte et la possibilité de confusion résiduelle ne peuvent être éliminés. Pour déduire que l'association est causale, les épidémiologistes utilisent un certain nombre de critères tels que la force, l'homogénéité, la spécificité, la temporalité, le gradient biologique, la plausibilité, la cohérence, l'expérience et l'analogie. À l'heure actuelle, il est difficile de satisfaire à tout ou partie de ces critères. Ces associations nécessitent des recherches supplémentaires pour tirer des conclusions définitives.

### Y a-t-il d'autres mécanismes d'action qui ne sont pas abordés par le Comité mixte ?

Les recherches menées chez l'animal et chez l'homme ont introduit la possibilité selon laquelle l'aspartame pourrait modifier le microbiome. Cependant, les résultats sont hétérogènes et le mécanisme par lequel cela pourrait éventuellement être lié aux résultats observés dans les études épidémiologiques humaines n'est pas clair. Un essai contrôlé randomisé chez l'homme a indiqué que la consommation d'aspartame modifiait fonctionnellement les microbiomes oral et intestinal. Bien que l'aspartame n'ait pas modifié de manière significative les réponses glycémiques chez les sujets étudiés eux-mêmes, des souris exemptes de germes recevant des transplantations bactériennes de ces sujets ont présenté des modifications des réponses glycémiques. Les résultats de cette étude indiquent également la possibilité d'une variabilité interpersonnelle des réponses à l'aspartame. Des travaux de recherche complémentaires sont nécessaires pour comprendre le rôle que les modifications du microbiome peuvent jouer dans les effets sur la santé éventuels de la consommation d'aspartame.

L'évaluation du CIRC a révélé que des études pertinentes chez les rongeurs ont indiqué que l'exposition à l'aspartame augmentait les taux sériques d'insuline. Bien que ces résultats laissent supposer une modification de la sensibilité à l'insuline, leur pertinence pour les mécanismes de la cancérogenèse constitue une lacune importante en matière de recherche.

### L'OMS recommande-t-elle de poursuivre les recherches sur l'aspartame ?

Oui, le CIRC et l'OMS encouragent les groupes de recherche indépendants à réaliser des études de cohorte mieux conduites (avec un suivi plus long et des questionnaires sur l'alimentation répétés dans les cohortes existantes) et des essais contrôlés randomisés, y compris des études sur les voies mécanistiques pertinentes pour la régulation de l'insuline, le syndrome métabolique et le diabète, en particulier en lien avec la cancérogénicité. Des études supplémentaires sur la cancérogénicité dans les systèmes expérimentaux peuvent également être utiles pour déterminer si la consommation d'aspartame présente un danger cancérogène.

### Que recommande l'OMS en ce qui concerne la consommation de sucres et d'édulcorants sans sucre ?

Chez l'adulte et chez l'enfant, l'OMS recommande de réduire la consommation de sucres libres à moins de 10 % de l'apport énergétique total (recommandation forte). L'OMS suggère une réduction supplémentaire de la consommation de sucres libres à moins de 5 % de l'apport énergétique total (recommandation conditionnelle).

L'OMS conseille de ne pas utiliser les édulcorants sans sucre comme moyen de maîtrise du poids corporel ou de réduction du risque de maladies non transmissibles (recommandation conditionnelle). L'OMS réaffirme sa recommandation de ne pas utiliser les édulcorants sans sucre comme moyen de maîtrise du poids corporel ou de réduction du risque de maladies non transmissibles, car les données indiquent toujours que leur utilisation n'aide pas à la maîtrise du poids corporel à long terme et peut augmenter le risque de diabète de type 2, de maladies cardiovasculaires et de mortalité prématurée.