

ANALYSE DU RAPPORT EFSA

«DRAFT OPINION ON THE RE-EVALUATION OF ASPARTAME (E 951) AS A FOOD ADDITIVE».

Contexte :

La réévaluation de l'aspartame comme additif alimentaire devait être réalisée au plus tard en 2020. Elle a été avancée à 2012 à la demande de la Commission européenne, laquelle demande était la conséquence de celle du RES adressée à la Commission en 2011.

Le RES avait demandé cette réévaluation en raison du fait que l'actuelle Dose Journalière Admissible (DJA) fixée à 40 mg/kg/j reposait pour partie sur des données scientifiques issues de l'industrie chimique, datant de 1973 et 1974 et **n'ayant jamais été publiées dans une revue scientifique**. Par ailleurs, cette réévaluation était nécessaire au vu des données scientifiques nouvelles publiées depuis l'évaluation de l'aspartame en 2002 par l'EFSA, notamment les études de cancérogénèse effectuées par l'Institut Ramazzini (Soffritti, 2005, 2006, 2007, 2010) ou l'étude sur l'augmentation de prématurité consécutive à la consommation de boissons avec édulcorants (Halldorsson, 2011).

Lors de la réunion publique qui s'est tenue le 16 mars 2011 au Parlement Européen sur le thème « Should we be afraid of aspartame ? » Mr Hughes Kenigswald, Chef de l'unité Food additives and Nutrient, à l'EFSA avait publiquement indiqué ne pas avoir lu les études de 1973 et 1974 qui, selon les rapports de l'AFSSA et l'EFSA publiés en 2002, avaient permis de définir la Dose Journalière Admissible de 40 mg/kg/j. Il avait indiqué faire confiance à ceux qui les ont interprétés et avait déclaré ces « études correctes ». Par courrier du 24 mai 2011, il avait répondu au courrier du RES faisant suite à cette réunion : **«l'EFSA ne dispose pas de dossier de demande d'autorisation de l'aspartame en Europe qui devait contenir ces études...»**. Le 6 juin 2011, le RES avait pris acte de cette situation, rappelé le témoignage de Jacqueline Verrett (voir ci-dessous) et demandé en conséquence que la DJA soit publiquement invalidée.

La qualité de ces données a été mise en cause par un rapport de la Food and Drug Administration publié en 1977 (rapport Bressler). Dans son témoignage sous serment devant le congrès américain, Jacqueline Verrett, toxicologue de la FDA ayant participé à la rédaction de ce rapport déclarait à propos de ces études :

«Aucun protocole n'était écrit avant que l'étude ne soit mise en route; les animaux n'étaient pas étiquetés de façon permanente pour éviter des mélanges [...] il y avait un mesurage sporadique de la consommation alimentaire et/ou un report inadéquat de la consommation et du poids des animaux; des tumeurs étaient enlevées et les animaux étaient remis dans l'étude; des animaux étaient enregistrés comme morts, mais des enregistrements ultérieurs les classaient comme vivants [...] Au moins une de ces aberrations aurait suffi à annuler cette étude destinée à évaluer un additif alimentaire [...] Il est impensable que

n'importe quel toxicologue, après une évaluation objective des données résultant d'une telle étude puisse conclure autre chose que l'étude était ininterprétable et sans valeur et qu'elle devrait être refaite». (Source Devra Davis «The secret history of the war on cancer» Basic Books Ed New York 2007).

Le RES a systématiquement rappelé ce fait dans ses différents courriers à l'EFSA (à Mr Hughes Kenigswald, mais aussi à Mr Michael Flüh Chef de l'unité Additifs alimentaires à la DG SANCO et Mr Marc Mortureux, Directeur Général de l'ANSES) et n'a jamais reçu de démenti quant à la véracité de ces propos.

Le rapport EFSA du 8 Janvier 2013

- Réalisation de l'expertise
 - Composition du comité d'expert

S'agissant du réexamen d'un dossier, **on pouvait s'attendre à ce que le comité d'experts soit entièrement renouvelé**, or 12 membres de ce panel sur 17 ont été signataires de l'avis de l'EFSA rejetant l'étude Ramazzini de 2007 (avis du 19 mars 2009). On n'imagine pas un procès en cour d'Appel fait avec les mêmes juges qu'en première instance.

La liste des experts ayant signé le rapport de 2002 n'est pas accessible sur le site de l'EFSA, ce qui ne permet pas de faire une comparaison. Il en est de même pour le rapport de l'AFSSA de 2002. Cependant on retrouve dans le comité EFSA de 2013 la même personne qui présidait le comité d'expert de l'AFSSA en 2002 ayant statué sur l'aspartame.

De plus, 6 membres du panel EFSA de 2013, selon les rapports publiés par l'ONG CEO (Corporate European Observatory) en 2011, ont un conflit d'intérêts, pour avoir travaillé de façon étroite avec l'industrie agroalimentaire, notamment via son organisme de lobbying l'ILSI (International Life Sciences Institute), soit directement pour les fabricants (Ajinomoto) ou pour les gros utilisateurs (Coca-Cola soda) (Voir annexe 1)

Le rapport mentionne cependant qu'un de ses membres n'a pas participé aux discussions en raison d'un conflit d'intérêt, mais sans préciser son nom.

- Audition d'experts

Bien qu'ayant été à l'origine de la demande de réexamen du dossier aspartame, le RES n'a pas été auditionné. Le rapport mentionne des contributions provenant toutes de l'industrie agroalimentaire et de consultants travaillant pour celle-ci comme le groupe Burdock, dont la contribution est présentée sous la forme d'une « Opinion d'un panel d'expert » avec curieusement la mention « rapport confidentiel ».

➤ L'influence de l'industrie agroalimentaire

- Un rapport inspiré de celui du groupe Burdock

Le groupe Burdock se présente sur son site comme un consultant fournissant de l'expertise à 4 types d'industrie (Food and Beverage, Dietary Supplements, Cosmetic and Personal Care Products, Animal and Pet Feed). Il a rédigé en 2007 à la demande du fabricant d'aspartame Ajinomoto un article dans la revue *Critical Reviews in Toxicology* sur l'évaluation de l'aspartame.

Magnuson BA, Burdock GA, Doull J, Kroes, RM, Marsh GM, Pariza MW, Spencer PS, Waddell WJ, Walker R and Williams GM, 2007. Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *Critical Reviews in Toxicology*, 37,

Le rapport EFSA 2013 s'avère être pour partie un copier-coller de l'article de Magnuson, Burdock et al. Un exemple illustratif en est donné en annexe 2. Pour le seul paragraphe "Effect of Aspartame on behaviour and cognition", qui comporte 96 lignes (de 3396 à 3492), 60 lignes sont identiques ou très proches. Sans surprise, la conclusion est la même.

- Le choix des études selon leur source de financement

Pour le seul paragraphe "Effect of Aspartame on behaviour and cognition", 12 études sont citées dont 11 ne montrent pas d'effet et une seule des effets liés à l'exposition à l'aspartame chez l'homme (enfant et adulte). Sur les études négatives, 6 études, ont été financées par Nutrasweet ou l'ILSI, 2 par la FDA et la source n'a pas pu être identifiée pour les 3 autres (Annexe 3).

La seule étude positive a eu un financement indépendant. Elle est le fait de R. Walton, psychiatre au Department of Psychiatry, Northeastern Ohio Universities College of Medicine, Youngstown. Celui-ci a effectué par ailleurs une étude de la littérature relative à l'aspartame entre 1970 et 1998 montrant que sur 166 études publiées, les 74 (100 %) ayant été financées par l'industrie (Searle, Nutrasweet, Ajinomoto, ILSI) étaient négatives alors que, sur 92 études financées de façon indépendante de l'industrie, 85 étaient positives (92%). Ce travail n'a pas fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique (<http://www.dorway.com/peerrev.html>). La recherche faite par nos soins sur les 12 études traitant des troubles cognitifs et comportementaux liés à l'aspartame chez l'homme semble valider l'analyse de Walton.

Si on ne peut considérer par principe que toute étude financée par l'industrie est faussée pour obtenir un résultat négatif, il serait souhaitable de procéder à l'analyse de la source de financement sur l'ensemble des articles cités dans le rapport EFSA, comme sur ceux qui n'ont pas été cités. D'autres exemples publiés dans la littérature scientifique montrent en effet que la source de financement influence les résultats de recherche.

On trouve par exemple référencés 14 fois dans le rapport EFSA les travaux de l'équipe (Stegink, Filer, Bell) dont les études financées par Nutrasweet permettent principalement de considérer le taux de phénylalanine produit lors de la dégradation métabolique de l'aspartame comme normal.

Stegink LD, Brummel MC, Persoon TJ, Filer LJ Jr, Bell EF, Ziegler EE. Effect of sucrose on the metabolic disposition of aspartame. *Am J Clin Nutr.* 1990 Aug;52(2):335-41.

Stegink LD, Wolf-Novak LC, Filer LJ Jr, Bell EF, Ziegler EE, Krause WL, Brummel MC Aspartame-sweetened beverage: effect on plasma amino acid concentrations in normal adults and adults heterozygous for phenylketonuria. *J Nutr.* 1987 Nov; 117(11): 1989-95.

- L'utilisation des rapports des fabricants d'aspartame non publiés dans la littérature scientifique

Les échanges avec l'EFSA en 2011 ont permis de mettre en évidence que l'avis rendu par l'EFSA en 2002 fixant la DJA toujours en vigueur ne l'avait pas été sur la base de l'analyse de la littérature scientifique, mais sur la reprise de l'avis de la FDA publié en 1981 dans le Journal officiel américain (Federal Register), comme le montre la liste des références du rapport :

FDA (1984). Food additives permitted for direct addition to food for human consumption: aspartame. Food and Drug Administration. Federal Register **49**: 6672.

FDA (1981-1984). Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; aspartame, Food and Drug Administration. Federal Register, 46FR38285, 1981; 48FR31376, 1983; 49FR6672, 1984.

Ces avis de la FDA s'appuyaient sur les études de 1973 et 1974 non publiées déjà évoquées. Le rapport Magnuson, Burdock et al les référence lui clairement.

Trutter, J.A., and Reno, F.E. (1973). SC-18862: Two-year toxicity study in the rat; Final report. E-33 and E-34. Hazleton Laboratories, Inc., Vienna, VA. Report P-T No. 838H71.

Le rapport EFSA 2013 s'appuie encore largement sur les rapports émanant des fabricants Ajinomoto et Nutrasweet référencés, soit en commun (E1-E112), soit séparément (Nutrasweet E169-E173 et UN01-UN10 ; Ajinomoto UA01-UA04). Il s'agit principalement des études des années 70 complétées par des études plus récentes (jusqu'en 2006). A aucun moment il n'est fait mention du doute jeté sur la qualité des études antérieures à 1977 par le rapport Bressler.

C'est donc toujours sur ces études non publiées que le panel EFSA s'appuie pour maintenir la DJA à 40 mg/kg/j.

Comme en 2002, il s'appuie de façon complémentaire sur les études de Ishii du service médical d'Ajinomoto, dont il faut noter que l'étude sur la cancérogénèse n'a porté que sur la recherche des cancers du cerveau, et non sur l'ensemble des cancers, et réfute les études de cancérogénèse menées par l'Institut Ramazzini (voir ci-dessous).

Ishii H. Incidence of brain tumors in rats fed aspartame. *Toxicol Lett.* 1981 Mar;7(6):433-7.

Ishii H, Koshimizu T, Usami S, Fujimoto T. Toxicity of aspartame and its diketopiperazine for Wistar rats by dietary administration for 104 weeks. *Toxicology.* 1981;21(2):91-4.

➤ Analyse par type d'effets sanitaires

• **Cancer**

▪ Etudes de cancérogénèse

○ Etudes chez l'animal

L'étude Ishii (citée ci-dessus) ne mettait pas en évidence de cancer du cerveau, mais elle n'avait pas examiné d'autres sites de tumeurs. Elle avait été menée avec un protocole classique (Exposition de l'adulte sur 2 ans) et fournissait des données très succinctes (article de 4 pages). Le laboratoire n'est pas connu pour avoir mis en évidence le caractère cancérogène d'autres substances chimiques.

A l'inverse, l'Institut Ramazzini est un institut dont la réputation est bien établie au niveau mondial depuis sa création en 1966. En 2002, il avait réalisé 398 essais sur 200 composés dont 47 agents ont été ensuite classés cancérogènes comme le chlorure de vinyle, le benzène, le formaldéhyde ou methyl-*tert*butyl ether (MTBE). 3 études ont été menées sur l'aspartame montrant un effet cancérogène chez le rat et la souris. Lorsque l'exposition débute in utero l'effet cancérogène est doublé pour leucémies et lymphomes par rapport à l'étude menée chez l'adulte. L'étude fournit une dose DSENO à 20 mg/kg/j susceptible de fournir la base d'une DJA à 20 µg/kg/j, en appliquant un facteur de sécurité classique de 1000 (facteur habituel de 100 + un facteur supplémentaire de 10 pour tenir compte du caractère cancérogène).

Soffritti M, Belpoggi F, Minardi F, Maltoni C. Ramazzini Foundation cancer program: history and major projects, life-span carcinogenicity bioassay design, chemicals studied, and results. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Dec;982:26-45.

Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD and Lambertini L, 2005. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *European Journal of Oncology*, 10,107–116.

Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E and Rigano A, 2006. First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. *Environmental Health Perspectives*, 114, 379-385.

Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Degli Esposti D and Lauriola M, 2007. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during pre-natal life increases cancer effects in rats. *Environmental Health Perspectives*, 115, 1293-1297.

Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, Tibaldi E, Lauriola M, Falcioni L and Bua L, 2010. Aspartame administered in feed, beginning pre-natally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *American Journal of Industrial Medicine*, 53, 1197-1206.

Ces études ont été réfutées par le panel EFSA 2013 comme elles l'avaient été par le panel EFSA de 2009 avec les mêmes arguments, des erreurs dans le diagnostic des types de tumeurs et des causes de mortalité par infection élevées. L'argument du protocole non standard (essai sur la durée de vie de 3 ans au lieu de 2 ans) n'est plus utilisé. Ce protocole est supérieur aux protocoles habituels qui sont construits sur la durée d'exposition de l'adulte sur

2 ans sans exposition in utero, car il correspond aux vraies conditions d'exposition de la population.

L'accusation concernant des erreurs de diagnostic est étonnante s'agissant d'un institut ayant près de 50 ans d'expérience. Sur 49 substances mises en évidence comme cancérigène par l'Institut Ramazzini (chiffre 2006), 8 concernaient des leucémies et des lymphomes. C'est donc un effet qui n'est pas observé régulièrement avec ce protocole. Quant à l'argument des causes de décès pour infections, il n'est pas recevable dans la mesure où **l'étude a comparé les exposés et les non exposés et c'est donc la différence entre exposés et non exposés qui est déterminante.**

- Etude chez l'homme

- Lymphomes Non Hodgkiniens et myélomes

Des études portant sur des temps d'exposition de courte durée aux boissons avec édulcorants ne montraient pas d'effet. L'étude récente de Schernhammer s'appuie sur deux grandes cohortes de plusieurs dizaines de milliers de personnes suivies depuis plusieurs décennies aux Etats Unis : Nurses' Health Study (NHS) et Health Professionals Follow-Up Study (HPFS) (77 218 femmes et 47 810 hommes suivies sur 22 ans ; 1324 cas de lymphome Non-Hogklinien (NHL), 285 cas de myélome multiple et 339 leucémies). Chez les hommes, à partir d'une consommation de boisson light par jour, le risque est augmenté de façon statistiquement significative pour le NHL (RR: 1.31; 95% CI: 1.01, 1.72) et le myélome multiple (RR: 2.02; 95% CI: 1.20, 3.40) en comparaison des hommes ne consommant pas de boissons light. Pour les boissons sucrées, une association est observée avec le NHL (RR=1.66 ; 95%CI : 1.10, 2.51), mais pas avec le myélome. Aucune association n'est observée chez les femmes. Le risque de leucémie apparaît seulement lorsque les cohortes hommes et femmes sont fusionnées (RR=1.42; 95% CI: 1.00, 2.02).

Contre l'évidence le panel EFSA rejette cette étude "The Panel considered that the results of these epidemiological studies do not suggest an increased risk associated with aspartame consumption for the types of cancer examined" en avançant des arguments fallacieux : risque relatif faible et absence de relation dose-effet claire. **On est là en présence d'une conclusion qui ne correspond à la réalité des données scientifiques.**

Schernhammer ES, Bertrand KA, Birmann BM, Sampson L, Willett WC, Feskanich DAM J Consumption of artificial sweetener- and sugar-containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women. Clin Nutr. 2012 Dec;96(6):1419-28. doi: 10.3945/ajcn.111.030833. Epub 2012 Oct 24.

- Tumeurs des voies urinaires

Une étude argentine n'a pas été considérée par le panel EFSA 2013 qui montre que le risque de cancer des voies urinaires augmente avec la durée de consommation de boissons light. Pour les consommateurs sur la longue durée, le risque est presque doublé 2.18 (95CI : 1.22-3.89) après ajustement sur l'âge, le genre, l'IMC, le statut social et le tabagisme. La conclusion est que l'usage régulier d'aspartame pendant plus de 10 ans est associé positivement au risque de cancer des voies urinaires.

Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR, Navarro A. Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. *Prev Med.* 2008 Jul;47(1):136-9. doi: 10.1016/j.ypmed.2008.03.015. Epub 2008 Apr 8.

- **Prématurité**

L'étude a été menée avec la cohorte danoise de 59 334 femmes enceintes. Elle montre, après ajustement sur les facteurs de confusion, une augmentation du taux de prématurité chez les femmes consommant plus de 1 boisson light par jour [OR= 1.38 (95% CI: 1.15, 1.65)]. Le taux était plus élevé pour 4 boissons light par jour [OR=1.78 (95% CI: 1.19, 2.66)]. Aucun excès n'était observé chez les consommatrices de boissons sucrées. Le panel EFSA 2013 ne discute pas les résultats de Halldorsson, mais reprend la conclusion de Halldorsson lui-même "however, additional studies were required to reject or confirm the association" pour conclure que des études complémentaires sont nécessaires. Cette phrase est rituelle dans un article d'épidémiologie, car **aucune étude épidémiologique ne peut conclure en elle-même par principe. Elle ne constitue évidemment pas une absence de preuve.**

Halldorsson TI, Strøm M, Petersen SB, Olsen SF. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *Am J Clin Nutr.* 2010 Sep;92(3):626-33. doi: 10.3945/ajcn.2009.28968. Epub 2010 Jun 30.

Une étude similaire menée sur une cohorte de femmes enceintes norvégiennes aboutit au résultat suivant : excès de prématurité pour la consommation de plus d'une boisson light [OR=1.11 (95% CI: 1.00, 1.24)], mais aussi pour la consommation de boissons sucrées [OR: 1.25; 95% CI: 1.08, 1.45)].

Englund-Ögge L, Brantsæter AL, Haugen M, Sengpiel V, Khatibi A, Myhre R, Myking S, Meltzer HM, Kacerovsky M, Nilsen RM, Jacobsson B. Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2012 Sep;96(3):552-9. doi: 10.3945/ajcn.111.031567. Epub 2012 Aug 1.

Après avoir noté la qualité des deux études, le panel EFSA 2013 conclut que ces observations peuvent être la conséquence de facteurs de confusion résiduels non contrôlés, qu'il y a des inconsistances dans les associations (ce qui est faux puisque **la relation dose-effet chez Halldorsson est linéaire**) et qu'en conséquence ces études ne mettent pas en évidence de risque. **On est là en présence d'une conclusion qui ne correspond pas à la réalité des données scientifiques.**

"This observation could be a consequence of uncontrolled residual confounding, and the inconsistencies in the patterns of association reinforce this uncertainty. When findings from the two studies are considered together, they do not point to a hazard concerning the intake of artificially sweetened soft drinks".

Il faut noter que dans ces deux études ce n'est pas l'aspartame seul qui est en cause mais la consommation de boissons gazeuses light avec notamment l'association aspartame et acesulfame K.

- **Fibromyalgie**

Une étude réalisée par une équipe du CHU de Dijon relate 2 cas de disparition et de réapparition des symptômes de la fibromyalgie selon l'exposition à l'aspartame. Compte-tenu de l'importance croissante de cette pathologie, cette étude aurait dû être examinée, d'autant plus qu'une étude de 2001 avait décrit 4 cas similaires (exposition au glutamate monosodique seul ou avec aspartame). Cette étude n'est pas non plus analysée par le rapport EFSA 2013, bien que citée dans l'article de Magnuson, 2007.

Ciappuccini R, Ansemant T, Maillefert JF, Tavernier C, Ornetti P. Aspartame-induced fibromyalgia, an unusual but curable cause of chronic pain. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Nov-Dec;28(6 Suppl 63):S131-3. Epub 2010 Dec 22.

Smith, J.D., Terpening, C.M., Schmidt, S.O., and Gums, J.G. (2001). Relief of fibromyalgia symptoms following discontinuation of dietary excitotoxins. *Annals of Pharmacotherapy* 35:702-706.

- **Effets métaboliques**

- Etude chez l'animal

Deux études récentes mettent en évidence une hyperglycémie et une augmentation de l'intolérance à l'insuline. Le glutamate peut amplifier ce phénomène.

Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Saleh SM, Andres B, Inglis A, Al-Rabiah R and Al-Mohanna FA, 2012. Gender dimorphism in aspartame-induced impairment of spatial cognition and insulin sensitivity. *Public Library of Science One*, 7, e31570.

Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Al-Rabiah R, Inglis A, Andres BL, Ubungen R, Shoukri M and Al-Mohanna FA, 2012a. Interactive effects of neonatal exposure to monosodium glutamate and aspartame on glucose homeostasis. *Nutrition and Metabolism*, 14, 9, 58.

L'EFSA écarte ces études en considérant principalement que cette souche de souris est particulièrement sensible. Cet argument n'est pas recevable, car l'étude effectue une comparaison entre exposés et non exposés ; le choix d'une souche sensible permet de faciliter la mise en évidence de cette différence, elle ne la crée pas.

- Etude chez l'homme

Une étude française, parue après la publication du rapport EFSA, montre un lien entre boissons light et diabète de type 2. L'étude a été menée auprès de 66 118 femmes françaises de la cohorte E3N suivies pendant 14 ans. Les femmes qui consomment des boissons sucrées "light" ont une consommation plus grande que celles qui consomment des boissons sucrées "normales" (2,8 verres/semaine contre 1,6 verres/semaine en moyenne, respectivement). A quantité égale consommée, le risque de diabète est plus élevé lorsqu'il s'agit de boissons

"light" que de boissons sucrées "non light". Le risque de développer un diabète est de 15% supérieur pour une consommation de 0,5 L/semaine et de 59% supérieur pour 1,5 L/semaine respectivement.

Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr.* 2013 Jan 30.

Pour les auteurs (d'après site Inserm), « plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'augmentation de risque de diabète associée à une grande consommation de boissons sucrées :

- Tout d'abord, en termes de calories, ces boissons ne se substituent pas aux aliments solides, car boire des boissons sucrées n'est pas suffisamment satiétogène (les calories des boissons sucrées s'ajoutent donc aux calories des solides). D'autre part, les sucres contenus dans les boissons sucrées entraînent en réaction un pic d'insuline, et des pics à répétition peuvent engendrer une insulino-résistance.
- S'agissant en particulier des boissons "light", la relation avec le diabète pourrait s'expliquer d'une part par une appétence plus forte pour le sucre en général des consommatrices de ce type de boissons. D'autre part, l'aspartame, qui est un des principaux édulcorants utilisés aujourd'hui, induirait une augmentation de la glycémie et de ce fait une hausse du taux d'insuline, comparable à celle engendrée par le sucre.

La consommation de boissons sucrées augmente le risque de surpoids, lui-même facteur de risque de diabète. Toutefois, dans leur étude, les chercheurs de l'équipe E3N ont observé un effet d'une grande consommation de boissons sucrées, indépendant de la corpulence de la femme ».

Ces données rejoignent des travaux plus généraux sur les effets métaboliques des édulcorants et les mécanismes impliqués. Les édulcorants peuvent augmenter l'expression des transporteurs GLUT 4 des cellules intestinales, les entérocytes, ce qui induit une augmentation de l'absorption des glucides présents dans l'intestin. D'autres mécanismes sont à étudier comme ceux faisant intervenir les incrétines. Quant à la phase initiale de la sécrétion d'insuline elle est initiée par le goût sucré et non le devenir métabolique du composé absorbé.

En conclusion, il n'y a pas d'étude pouvant convaincre que l'emploi d'édulcorant améliore l'équilibre glycémique. Cela a conduit l'ANSES à conclure à une absence d'intérêt nutritionnel pour les femmes enceintes.

NOTE D'ETAPE de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à l'évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses chez la femme enceinte. 4 juin 2012

AMOUYAL C. ANDREELLI F. Effets métaboliques des édulcorants. *Réalités en nutrition et diabétologie.* 41, Sept 2012.

MACE OJ, AFFLECK J, PATEL N *et al.* Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2, *J Physiol.* 2007 ; 582 : 379-392.

MARGOLSKEE RF, DYER J, KOKRASHVILI Z *et al.* T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007 ; 104 : 15 075-15 080.

JANG HJ, KOKRASHVILI Z, THEODORAKIS MJ *et al.*, Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007 ; 104 : 15 069-15 074.

STEINERT RE, FREY F, TOPFER A *et al.* Effects of carbohydrate sugars and artificial sweeteners on appetite and the secretion of gastrointestinal satiety peptides. *Br J Nutr*, 2011 ; 105 : 1 320-1 328.

FUJITA Y, WIDERMAN RD, SPECK M *et al.* Incretin release from gut is acutely enhanced by sugar but not by sweeteners in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009 ; 296 : E473-479.

JUST T, PAU HW, ENGEL U *et al.* Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation ? *Appetite*, 2008 : 51 : 622-627.

NEHRLING JK, KOBE P, McLANE MP *et al.* Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care*, 1985 : 8 : 415-417.

KARNANI M, BURDAKOV D. Multiple hypothalamic circuits sense and regulate glucose levels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011 ; 300 : R47-55.

SMEETS PA, DE GRAAF C, STAFLEU A *et al.* Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. *Am J Clin Nutr*, 2005 ; 82 : 1 011-1 016.

- **Effets neurologiques**

Une étude met en évidence les effets de l'exposition in utero en termes d'atteinte de la capacité de reconnaissance spatiale (dose 50 mg/kg /j pendant 17 semaines).

Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Saleh SM, Andres B, Inglis A, Al-Rabiah R and Al-Mohanna FA, 2012. Gender dimorphism in aspartame-induced impairment of spatial cognition and insulin sensitivity. *Public Library of Science One*, 7, e31570.

Cette étude est contestée par le panel EFSA 2013 au motif qu'il s'agit d'une dose unique et qu'une autre étude n'a pas montré d'effets chez le rat (Holder, 1989). Cette étude ancienne a été financée par Nutrasweet.

Holder MD, 1989. Effects of perinatal exposure to aspartame on rat pups. *Neurotoxicology and Teratology*, 11, 1-6.

De façon plus préoccupante, le panel EFSA ignore d'autres études publiées ces dernières années sur le sujet :

- Atteinte de la mémoire, modification du nombre de récepteurs cholinergiques et modifications enzymatiques chez des rats ayant reçu une dose d'aspartame de 250 mg/kg/j dans l'eau de boisson pendant 3 ou 4 mois. Cette étude était répertoriée par l'article de Magnuson, 2007.

Christian B, McConnaughey K, Bethea E, Brantley S, Coffey A, Hammond L, Harrell S, Metcalf K, Muehlenbein D, Spruill W, Brinson L, McConnaughey M. Chronic aspartame affects T-maze performance, brain cholinergic receptors and Na⁺,K⁺-ATPase in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004 May;78(1):121-7.

- Stress oxydant dans le cerveau chez le rat à la dose de 75 mg/kg/j.

Iyyaswamy A, Rathinasamy S. Effect of chronic exposure to aspartame on oxidative stress in the brain of albino rats. *J Biosci.* 2012 Sep;37(4):679-88.

- Stress oxydant et inflammation dans le cerveau (dose de 0,625 à 45 mg/kg/j) et inhibition dose-dépendante des neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline et dopamine) chez la souris.

Abdel-Salam OM, Salem NA, Hussein JS. Effect of aspartame on oxidative stress and monoamine neurotransmitter levels in lipopolysaccharide-treated mice. *Neurotox Res.* 2012 Apr;21(3):245-55. doi: 10.1007/s12640-011-9264-9. Epub 2011 Aug 6

- Stress oxydant dans le cerveau et atteinte de la mémoire chez la souris.

3 doses ont été testées (0,625 ; 1,875 ; 5, 625 mg/kg). L'effet étant mesuré à la dose la plus élevée, il est possible d'en déduire une DSENO (Dose Sans Effet Nocif Observé) à 1, 875 mg/kg et par voie de conséquence, en appliquant un facteur de sécurité classique de 100, une DJA à 20 µg/kg, soit une dose 2000 fois plus faible que l'actuelle DJA.

Abdel-Salam OM, Salem NA, El-Shamarka ME, Hussein JS, Ahmed NA, El-Nagar ME. Studies on the effects of aspartame on memory and oxidative stress in brain of mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Dec;16(15):2092-101.

La mise en évidence de troubles cognitifs, confortés par la mise en évidence d'un stress oxydant, de modifications des enzymes et des neurotransmetteurs apporte un éclairage nouveau. Cette concordance des effets à des doses proches ou même inférieures à l'actuelle DJA aurait dû être considérée par le panel EFSA.

CONCLUSION

L'avis émis par le panel EFSA 2013 présente de graves manques aux règles de la déontologie de l'expertise.

La composition du groupe a peu changé par rapport à celui qui avait rejeté précédemment les études de l'Institut Ramazzini. Plusieurs membres sont en situation de conflits d'intérêts, notamment en raison de leur activité pour l'organisme de lobbying de l'industrie agroalimentaire l'ILSI.

Aucune audition n'a été organisée. L'industrie a pu fournir des contributions, soit directement soit via un consultant, le groupe Burdock (rapport qualifié de « confidentiel »). Le rapport a intégré dans sa liste de référence des rapports fournis par l'industrie qui n'ont pas fait l'objet d'une publication dans la littérature scientifique.

Le rapport a utilisé, sans le citer, sous forme d'un copier-coller pour certaines parties, l'article de Magnuson, Burdock et al 2007, travail financé par le fabricant Ajinomoto.

Le rapport n'a pas procédé à une analyse exhaustive de la littérature (par exemple 2 études sur les troubles cognitifs chez l'animal sont citées, une positive récente contre une

négative ancienne, alors que 4 autres études positives ont été publiées récemment). 2 études relatant un lien possible avec la fibromyalgie et 1 étude sur le lien avec les tumeurs des voies urinaires ne sont pas citées.

Le rapport EFSA 2013 considère qu'il n'y a pas de raison de remettre en cause la DJA de 40 mg/kg/j définie par le précédent rapport EFSA de 2002, au motif qu'il s'agit d'études de longue durée. Il ne prend pas en compte le fait que ces données proviennent d'études non publiées, dont les conditions de réalisation ont été dénoncées comme inacceptables par un rapport de la FDA de 1977, ce qui n'a pas à ce jour été réfuté.

En matière de cancérogénèse, pour ne s'en tenir qu'aux études publiées, comme cela aurait dû être le cas, le rapport fait le choix d'une étude négative, ancienne (Ishii, 1981), menée par le laboratoire d'un fabricant (Ajinomoto) et partielle, car ne portant que sur le cancer du cerveau. Il réfute, pour des raisons de qualité (par exemple accusation d'erreurs sur de typage des tumeurs), 3 études portant sur l'ensemble des sites de tumeurs, menées par l'Institut Ramazzini, laboratoire de référence au niveau mondial, car possédant une expérience presque cinquantenaire, à la source de la mise en évidence de 49 substances cancérogènes, alors que le laboratoire Ajinomoto n'est pas connu pour avoir produit des résultats similaires, même de façon limitée.

Les données scientifiques de plus en plus nombreuses mettent en cause le rôle de l'aspartame, seul ou en mélange, à partir de données animales et humaines pour des effets du type cancer, prématurité, troubles métaboliques et effets neurologiques à des doses correspondant à celles auxquelles la population humaine est exposée.

En matière de cancer, les 3 études animales de l'Institut Ramazzini sont confortées par la publication d'une étude mettant en évidence un excès de lymphomes et de leucémies chez les consommateurs de boissons light à partir de l'observation d'une cohorte importante sur plus d'une décennie.

La consommation de boissons light apparaît liée à la prématurité et au diabète de type 2 sur la base de 3 cohortes plusieurs dizaines de milliers de femmes.

Plusieurs études récentes apportent des données cohérentes sur un effet de stress oxydant dans le cerveau et des troubles cognitifs chez l'animal.

La conclusion du panel EFSA 2013 « The Panel concluded that there were no safety concerns at the current ADI of 40 mg/kg bw/day » ne peut être sérieusement soutenue au vu de la littérature actuelle. Sur la base de l'étude de cancérogénèse de l'Institut Ramazzini et de l'étude Abdel-salam sur les troubles cognitifs, il est possible de fixer une nouvelle DJA à 20 µg/m³, 2000 fois plus faible que l'actuelle DJA.

L'ensemble des données accumulées au cours des dernières années (données animales et de plus en plus données humaines) conduisent à considérer que l'utilisation de l'aspartame, seul ou avec d'autres édulcorants, représente un risque sanitaire pour la population, en priorité pour la femme enceinte, pour laquelle l'ANSES a rappelé qu'il ne présente pas d'intérêt nutritionnel pour la femme enceinte.

ANNEXE

Annexe n°1

Extrait du rapport du CEO 15 juin 2011 :

French professor of toxicology Dominique Parent-Massin has worked as consultant for Coca-Cola in 2009, and acted as a consultant for Ajinomoto, the world's largest aspartame manufacturer; from 2005 to 2008. In March 2011 she declared "financial links with Ajinomoto" that were considered a conflict of interest by EFSA¹⁶. She also acts as a food consultant in a consultancy firm which does not disclose its clients.

Austrian professor Jürgen König has been a consultant to both the French food giant Danone and Nöm since 2007. His lab was funded by the Austrian food industry lobby FIAA between 2007 and 2010.

König failed to report this collaboration with ILSI in his 2011 annual declaration of interests signed on 31 May 2011. According to EFSA rules, failure to file an annual declaration of interests "in a timely and complete manner" is considered as a "prima facie breach of trust towards EFSA".

Belgian professor Paul Tobback has been a member of the scientific committee of FEVIA, the food industry lobby in Belgium, since 2001 and acted as a consultant for the supermarket chain Carrefour between 2003 and 2009. Paul Tobback has not declared – or been asked to declare – which companies he represented during those 12 years.

The British businessman John Gilbert and French scientist Jean-Charles Leblanc both acted as advisors to ILSI until 2009 – and Gilbert has worked for ILSI for 15 years.

Finally, the French scientist Fernando Aguilar has a conflict of interest because a "close family member" is employed by Nestlé.

Le rapport EFSA de janvier 2013 mentionne la contribution sans participation au panel de Ivonne Rietjens, citée dans ce rapport du CEO :

« The vice-chair of the panel, Dutch toxicologist Ivonne Rietjens has received funding for her lab from the food giant Nestlé since 2005 and from the International Organization of Flavor Industries (IOFI) since 2010. She also received funding from Polak Spices from 2007-2008. Besides, Rietjens has been a member of an expert group set up by the US Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA) – an industry lobby group driven by Coca-Cola and PepsiCo since 2006, and has been involved in ILSI work on redesigning risk assessment procedures for food and chemicals ».

Communiqué de presse CEO-RES mardi 13 Septembre 2011 :

Riccardo Crebelli, a research director at the Italian Institute of Health, and Ursula Gundert-Remy, a former medical expert at the German Institute for Risk Assessment, have both acted as advisers for ILSI in the past five years. Gundert-Remy was appointed a scientific adviser at the ILSI Research Foundation in Washington in 2005, and Crebelli was a member of a scientific committee on the safety of food packaging set up by ILSI in 2008”.

Annexe n° 2

Comparaison entre le rapport EFSA 2013 et l'article Magnuson, Burdock et al, 2007.

Exemples concernant le paragraphe "Effect of Aspartame on behaviour and cognition".

Sur 96 lignes (de 3396 à 3492), 60 lignes sont identiques ou très proches, dont, sans surprise, la conclusion.

Version EFSA	Article Magnuson, Burdock et al
<p>Kruesi <i>et al.</i> (1987) evaluated the effect of sugar and aspartame on 'aggression and activity' in preschool boys (ages 2 to 6 years) who were identified as 'sensitive to sugar' by their parents. The study was a double-blind cross-over challenge with aspartame (30 mg/kg bw), sucrose (1.75 g/kg bw), saccharin (amount not specified) and glucose (1.75 g/kg bw) to sugar-responsive (children described as being sensitive to sugar; $n = 14$) and age-matched control boys ($n = 10$). The sweeteners were given in a lemon-flavoured drink each sweetener was given on two occasions; once in a laboratory setting, and once 4 days later in a home setting. Children were scored for 'aggression and activity' by researchers during the laboratory playroom challenge, and by their parents in the days following the challenge to detect any delayed reaction, and during the home challenge. Washout periods of 5–7 days occurred between challenges.</p>	<p>Kruesi <i>et al.</i> (1987) evaluated the effect of sugar and aspartame on 'aggression and activity' in preschool boys (ages 2 to 6 years) who were identified as 'sensitive to sugar' by their parents. The study was a double-blind cross-over challenge with aspartame (30 mg/kg bw), sucrose (1.75 g/kg bw), saccharin (amount not specified) and glucose (1.75 g/kg bw) to sugar-responsive ($n = 14$) and age-matched control boys ($n = 10$). The sweeteners were given in a lemon-flavoured drink once in a laboratory setting, and once 4 days later in a home setting. Children were scored for 'aggression and activity' by researchers during the laboratory playroom challenge, and by their parents in the days following the challenge to detect any delayed reaction, and during the home challenge. Washout periods of 5–7 days occurred between challenges.</p>
<p>In a randomised, double blind, and placebo-controlled crossover study Shaywitz <i>et al.</i> (1994) assessed the effect of aspartame on behaviour and cognitive function of children with attention deficit disorder. The dose of aspartame was 34 mg/kg bw/day. The children ($n = 15$, 11 males, 4 females, ages 5 to 13 years) were given capsules of either aspartame or placebo (microcrystalline cellulose) each morning for a 2-week period. Parents were instructed to provide an aspartame-free diet during the study. No effect was found on cognitive, attentive or behavioural testing or on urinary levels of neurotransmitters (noradrenaline, adrenaline, dopamine, homovanilic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid), but plasma tyrosine and phenylalanine levels were higher 2 hours after the aspartame treatment. Plasma tyrosine level values were not provided. Plasma phenylalanine levels are only reported graphically, and increased from approximately 60 μM at baseline to approximately 85 μM two hours after aspartame dosing.</p>	<p>Shaywitz <i>et al.</i> (1994) assessed the effect of aspartame on behaviour and cognitive function of children with attention deficit disorder using a randomised, double blind, and placebo-controlled crossover study. The dose of aspartame was 34 mg/kg bw/day. The children ($n = 15$, 11 males, 4 females, ages 5 to 13 years) were given capsules of either aspartame or placebo (microcrystalline cellulose) each morning for a 2-week period. Parents were instructed to provide an aspartame-free diet during the study. No effect was found on cognitive, attentive or behavioural testing or on urinary levels of neurotransmitters (noradrenaline, adrenaline, dopamine, homovanilic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid), but plasma tyrosine and phenylalanine levels were higher 2 hours after the aspartame treatment. Plasma tyrosine level values were not provided. Plasma phenylalanine levels are only reported graphically, and increased from approximately 60 μM at baseline to approximately 85 μM two hours after aspartame dosing.</p>
<p>A double-blind randomised crossover trial</p>	<p>A double-blind randomised crossover trial with 10</p>

<p>(Lapierre <i>et al.</i>, 1990) with 10 healthy adult volunteers (6 men, 4 women, ages 21–36 years) evaluated the effect of a single dose of aspartame (15 mg/kg bw) or placebo capsules on mood, cognitive function, and reaction time. No effect was observed on any of the parameters measured (i.e. hunger, headache, memory, reaction time, or cognition) during the study despite elevation of plasma phenylalanine levels following consumption (data values not reported).</p>	<p>healthy adult volunteers (6 men, 4 women, ages 21–36 years) evaluated the effect of a single dose of aspartame (15 mg/kg bw) or placebo capsules on mood, cognitive function, and reaction time. No effect was observed on. hunger, headache, memory, reaction time, or cognition during the study despite elevation of plasma phenylalanine levels following consumption (data values not reported) The percentage of total LNAA that was phenylalanine increased from approximately 11% to a peak of about 18 at the 2h time point after dosing, but dropped to normal after 8h (Lapierre <i>et al.</i>, 1990) .</p>
<p>Pivonka and Grunewald (1990) compared the effect of water, and aspartame and sugar-containing beverages on mood in 120 young women and found no effect on self-reported surveys of mood.</p>	<p>Pivonka and Grunewald (1990) compared the effect of water, and aspartame and sugar-containing beverages on mood in 120 young women and found no effect on self-reported surveys of mood.</p>
<p>The acute study (Stokes <i>et al.</i>, 1991) involved 12 healthy certified pilots (four females and eight males). The study was double-blinded with each subject undertaking testing on 5 occasions, with at least 1 week between treatments that were given in random order among the 12 participants. Participants were tested for baseline values, then given placebo capsules, aspartame (50 mg/kg bw), or ethyl alcohol (positive control, estimated dose to raise plasma alcohol 0.1%), followed by a post-test with no treatment. For all treatments, participants consumed orange juice with either a trace or the test dose of alcohol, and capsules containing either placebo (dextrose) or aspartame, all participants consumed a small carbohydrate meal prior to treatments. Cognitive performance was tested using the SPARTANS cognitive test battery (a sensitive test to detect changes in performance of complex tasks required for aircraft operations). Cognitive impairment was detected in several tasks following consumption of the low dose of alcohol but not aspartame or placebo treatments.</p>	<p>The acute study (Stokes <i>et al.</i>, 1991) involved 12 healthy certified pilots (four females and eight males). The study was double-blinded with each subject undertaking 5 times, with at least 1 week between treatments given in random order among the 12 participants. Participants were pretested for baseline values, then given placebo capsules, aspartame (50 mg/kg bw), or ethyl alcohol (positive control, estimated dose to raise plasma alcohol 0.1%), followed by a posttest with no treatment. For all treatments, participants consumed orange juice with either a trace or the test dose of alcohol, and capsules containing either placebo (dextrose) or aspartame. Cognitive performance was tested using the SPARTANS cognitive test battery which is a sensitive test to detect changes in performance of complex tasks required for aircraft operations. As has been discussed previously, concerns have been voiced regarding the possible potentiation of the effects of aspartame by consumption concurrently with carbohydrates. Cognitive impairment was detected in several tasks following consumption of the low dose of alcohol but not aspartame or placebo treatments.</p>
<p>The follow up study (Stokes <i>et al.</i>, 1994) was undertaken in 12 subjects (college students, sex not reported) received placebo capsules or aspartame capsules (50 mg/kg bw/day) for 9 days, or an acute dose of ethyl alcohol to achieve 0.1% blood ethanol levels as described above. All participants received the placebo and ethanol treatments once and the aspartame treatment twice with a 7-day period between treatments. On the last day of treatment periods plasma phenylalanine levels averaged 59 µM following placebo treatments and 121.5 µM following aspartame consumption. Forty-seven task variables were measured and significant differences between pre- and post-test results and</p>	<p>Twelve subjects (college students, sex not defined) received placebo capsules or aspartame capsules (50 mg/kg bw/day) for 9 days, or an acute dose of ethyl alcohol to achieve 0.1% blood ethanol levels as described above. All participants received the placebo and ethanol treatments once and the aspartame treatment twice with a 7-day interval. Blood phenylalanine and breath alcohol levels were measured. On the last day of treatment periods , when subjects completed the cognitive testing , blood alcohol levels were 0.0% during all treatments except following the alcohol treatment when it averaged 0.09%.. Plasma phenylalanine levels averaged 59 µM following placebo</p>

<p>aspartame treatment were detected for three tasks. However, an improvement, rather than impairment, of function was observed in participants following the aspartame treatments, which the authors described as unexpected and attributed to chance.</p>	<p>treatments and 121.5 µM following aspartame consumption. Forty-seven task variables were measured and significant differences between pre- and post-test results and aspartame treatment were detected for three tasks. However, unexpectedly, an improvement, rather than impairment, of function was observed in participants following the aspartame treatments.</p>
<p>In a three-way crossover double-blind study a group of 48 healthy volunteers (24 men, 24 women, ages 18–34 years) received treatments consisting of aspartame, sucrose and placebo administered for 20 days (Spiers <i>et al.</i>, 1998). Twenty-four participants received a high dose of aspartame (45 mg/kg bw/day) and the remaining received a low dose of aspartame (15 mg/kg bw/day). Acute effects were evaluated on day 10 of each treatment, with testing starting 90 min after consumption of test material; chronic effects were evaluated on day 20. Plasma phenylalanine levels increased dose-dependently with aspartame consumption, but no cognitive, neurophysiologic and behavioural effects were observed.</p>	<p>Cognitive, neurophysiologic and behavioral effects of consuming aspartame for 20 days were evaluated by Spiers <i>et al.</i> (1998) in a group of 48 healthy volunteers (24 men, 24 women, ages 18–34 years). This was a three-way crossover double-blind study with treatments consisting of aspartame, sucrose and placebo. Twenty-four participants received a high dose of aspartame (45 mg/kg bw/day) and the remaining received a low dose of aspartame (15 mg/kg bw/day). Acute effects were evaluated on day 10 of each treatment arm, with testing starting 90 min after consumption of test material. Chronic effects were evaluated on day 20. Plasma phenylalanine levels increased dose-dependently with aspartame consumption, but no other effects were observed.</p>
<p>Overall, the Panel concluded that the weight-of evidence suggested that aspartame ingestion had no effect on behaviour or cognitive function.</p>	<p>Overall, the weight-of evidence indicates that aspartame has no effect on behaviour or cognitive function.</p>

Annexe 3

Sources des études citées dans le paragraphe “Effect of Aspartame on behaviour and cognition” et nature du résultat.

	Source de financement		Résultats	
	Industrie	Indépendante		
Kruesi <i>et al.</i> (1987)			Négatif	
Wolraich <i>et al.</i> , 1994	ILSI		Négatif	
Shaywitz <i>et al.</i> (1994)	Nutrasweet		Négatif	
Roshon and Hagen (1989)	?	?	Négatif	
Saravis <i>et al.</i> (1990)	ILSI		Négatif	
Lapierre <i>et al.</i> , 1990	Nutrasweet		Négatif	
Ryan-Harshman <i>et al.</i> , 1987	Nutrasweet		Négatif	
Pivonka and Grunewald (1990)	?	?	Négatif	
Stokes <i>et al.</i> , 1991		FDA	Négatif	
Stokes <i>et al.</i> , 1994		FDA	Négatif	
Spiers <i>et al.</i> , 1998	Nutrasweet		Négatif	
Walton <i>et al.</i> , 1993		Université		Positif