

ASPARTAME : LE RESEAU ENVIRONNEMENT SANTE DEMANDE QUE L'ENSEMBLE DES ETUDES DE CANCEROGENICITE SOIENT EVALUEES AVEC LES MEMES CRITERES

REPONSE DU RESEAU ENVIRONNEMENT SANTE A LA NOTE « ASPARTAME :

POINT D'ETAPE SUR LES TRAVAUX DE L'ANSES » PUBLIEE LE 2/2/11 <http://www.anses.fr/index.htm>

Etudes de l'Institut Ramazzini

Le RES a invité en janvier Morando Soffritti, Directeur Scientifique de l'Institut Ramazzini de Bologne, pour présenter les derniers résultats acquis par son Institut sur la toxicité de l'aspartame. Pour la 3^{ème} fois, en effet, les études sur le rongeur montrent que l'exposition chronique à l'aspartame induit des cancers. Ces études ont été faites par un Institut de grande expérience puisqu'il est la source depuis plus de 40 ans de la découverte de grandes substances cancérigènes comme le formaldéhyde ou le chlorure de vinyle. Ces résultats ont été publiés dans les revues de référence en Santé Environnement¹. La règle est de considérer comme cancérigène une substance qui a été testée positive sur au moins 2 espèces animales.

Néanmoins, l'ANSES refuse de les prendre en considération en avançant des arguments :

1) inexacts :

1. « utilisation de doses élevées », alors que les 1ers effets sont observés chez le rat à la dose de 20mg/kg/j ce qui correspond à une consommation de 3 sodas, 2 yaourts, 1 crème, 1 pudding, 4 cafés et 10 chewing-gum, une consommation certes un peu élevée mais vraisemblable (d'après Davis²).
2. « Le manque de reproductibilité des effets cancérigènes chez la souris par rapport à aux études précédentes réalisées par la même équipe chez le rat, illustrant les spécificités d'espèces et de sexe (pas d'incidence observée sur les souris femelles) et la difficulté d'en extrapoler des conséquences pour l'homme » .

Cette critique est étonnante de la part d'un organisme qui devrait savoir que c'est la situation la plus fréquente. Une substance est généralement classée cancérigène sur la base d'un excès de tumeurs sur 2 espèces différentes, quel que soit le type de tumeurs. Nul besoin d'avoir une concordance parfaite entre les types de tumeurs observés dans chaque espèce. Par exemple le tetrachloroéthylène induit (d'après le 11^{ème} rapport sur les

¹ Pour les 2 premières Environmental Health Perspectives, revue de l'Institut National des Sciences de la Santé Environnementale des Etats-Unis (Facteur d'impact 6,2, soit le plus élevé du champ Santé Environnement) et pour la 3^{ème} American Journal of Industrial Medicine (Facteur d'Impact 1,7)

² Devra Davis « The secret history of the war on cancer », Basic Books Ed New York 2007.

cancérogènes publié par les 2 agences américaines NIEHS et NTP³) après exposition par inhalation : cancer du foie chez la souris (mâle et femelle), leucémie chez le rat des 2 sexes et cancer du rein chez le rat mâle. Par ailleurs, les cancers observés chez l'homme sont les cancers de l'oesophage, de l'utérus et des lymphomes non-Hodgkiniens. Les sites de cancer sont donc différents entre le rat, la souris et l'homme, néanmoins le tetrachloroéthylène est classé en catégorie 2A (Cancérogène probable) par le Centre International de Recherche contre le Cancer.

2) partiels :

L'ANSES reproche à l'Institut Ramazzini d'utiliser un « protocole non conforme aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (appelé dans le texte OCDE) », or ce protocole est en réalité nettement meilleur que le protocole habituel, car il correspond à la réalité de l'exposition humaine (Voir ci-dessous la recommandation de la FAO et l'OMS). Les animaux sont en effet exposés dès la gestation et tout au long de leur vie (3 ans), alors que, dans le protocole classique OCDE, ils ne sont exposés qu'à l'âge adulte et pendant 2 ans. De plus le nombre d'animaux utilisés par l'Institut Ramazzini est 2 à 3 fois plus élevé pour chaque dose, ce qui augmente la puissance statistique de l'étude.

Cette supériorité a été mise en évidence dans des cas précis. Par exemple, l'Institut Ramazzini a suivi pendant 6 mois supplémentaires des rats exposés au toluène pendant 2 ans et mis en évidence des cancers des glandes mammaires, de la cavité orale, des lèvres, de la langue, des leucémies et des lymphomes alors qu'une autre étude menée par le National Toxicology Program des Etats-Unis n'avait rien observé en sacrifiant les animaux au bout des 2 ans. Une autre étude sur le cadmium a mis en évidence un impact après 31 mois alors que l'étude après 24 mois ne mettait rien en évidence⁴. Ceci est assez logique si l'on compare à l'espèce humaine. On comprendrait mal la réalité du cancer chez l'homme, si on arrêtaient l'observation à l'âge de 55 ans.

L'intransigeance de l'ANSES est d'autant plus surprenante qu'elle ne manifeste pas la même rigueur devant les études sur laquelle elle fonde pourtant sa DJA (Dose Journalière Admissible). Cette DJA a été déterminée en 1980 par le JEFCA (Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires)⁵ (« La dose sans effet a été évaluée d'après les études sur l'animal, à 4 g/kg. La DJA pour l'aspartame a été fixée à 40 mg/kg »).

L'AFSSA, dans son rapport de 2002, fait référence à 3 études expérimentales de cancérogénicité, dont 2 publiées avant 1980, qui sont donc celles qui ont servi à définir la DJA de 40mg/kg/j⁶. Ces 2 études sont référencées par l'AFSSA comme émanant de la FDA, « Food and Drug Administration, Federal Register, 1981, 1983, 1984 » sans référence à une publication précise). Le JEFCA ne fournit non plus aucune référence précise concernant ces études dans son rapport.

Extrait du rapport AFSSA (2002) :

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

³ <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleveth/profiles/s169tetr.pdf>

⁴ Huff J, Jacobson MF, Davis DL. [The limits of two-year bioassay exposure regimens for identifying chemical carcinogens](#). Environ Health Perspect. 2008 Nov;116(11):1439-42.

⁵ Evaluation de certains additifs alimentaires 24^{ème} rapport du comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires n° 653 (1980)

⁶ 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 (2002)

- 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 mâles 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 mâles 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 ».

Les chercheurs de l'Institut Ramazzini ont analysé ces 2 études dans leur propre publication de 2006 ⁷

“ Dans la 1ère étude, des groupes de 40 mâles et 40 femelles rats Sprague-Dawley ont été traités à des doses de 1, 2, 4, ou 6–8 g/kg/j d'aspartame dans la nourriture. Le traitement démarrait à l'âge de 4 semaines et durait 104 semaines. Un groupe témoin de 60 rats par sexe recevait la même nourriture, mais sans aspartame. A la fin du traitement, tous les animaux survivants étaient sacrifiés et leurs cerveaux et les autres organes (non spécifiés dans le rapport), étaient examinés au plan histologique. Les tumeurs du cerveau étaient observés chez 7 sur 155 (4,5%) des mâles exposés contre 1 sur 59 (1,7%) chez les témoins, chez 5 sur 158 (3.2%) des femelles exposées contre 0 sur 59 (0%) chez les témoins. La FDA a considéré que l'étude était négative du point de vue cancérrogénicité (FDA 1981).

Dans la seconde étude, des groupes de 40 mâles et 40 femelles rats Sprague-Dawley ont été exposés à des doses de 2 et 4 g/kg/j, via la nourriture de leurs mères à la fois in utero et durant la lactation puis pendant 104 semaines via leur nourriture . Un groupe témoin de 60 rats par sexe a reçu la même nourriture, mais sans aspartame. Les animaux étaient étudiés à leur mort ou à 104 semaines après sevrage. 3 cancers du cerveau ont été observés parmi les mâles et parmi les femelles témoins. Les cancers du cerveau ont aussi été observés chez 2 mâles et une femelle dans le groupe à 2 g/kg/j et un mâle et une femelle dans le groupe à 4 g/kg/j. Là encore, la FDA a considéré que l'étude était négative du point de vue cancérrogénicité (FDA 1981)”.

⁷ [Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A.](#) First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. [Environ Health Perspect.](#) 2006 Mar;114(3):379-85.

Les 2 études référencées FDA par l'AFSSA datent de 1973 et 1974. Ces études n'ont donc pas été faites selon les Bonnes Pratiques de Laboratoires puisque ce référentiel a commencé à être défini en 1978 et fut définitivement adopté en 1983. Cela faisait suite à la mise en évidence de fraudes dans des études menées plusieurs laboratoires travaillant pour l'industrie chimique dont l'un Industrial Bio-Test (IBT) a vu 3 de ses dirigeants condamnés à des peines de prison⁸. Ces BPL sont en fait un dispositif de traçabilité des études. Il est aujourd'hui largement dépassé par l'évolution des connaissances scientifiques, car il ne permet pas de mettre en évidence des effets majeurs comme les troubles du comportement ou la transformation précancéreuse des cellules mammaires⁹. Le référentiel des NIH (National Institutes of Health) suivi par les laboratoires universitaires apparaît plus adapté. De fait, les BPL sont utilisées principalement par les laboratoires travaillant pour l'industrie chimique, car moins contraignantes au plan scientifique.

Les informations données par l'Institut Ramazzini sur ces 2 études de 1973 et 1974 confirme que seuls 40 animaux étaient utilisés dans les études qui ont servi de base à la fixation de la DJA actuelle, soit un chiffre inférieur à celui de 50 considéré aujourd'hui comme minimum. Par ailleurs, la 2nde étude a utilisé un protocole d'intoxication démarrant pendant la gestation, ce qui est reproché par l'ANSES aujourd'hui aux études de l'Institut Ramazzini comme non conforme aux BPL mais n'empêche pas celle-ci de s'y référer.

Le rapport AFSSA mentionne ensuite explicitement la 3^{ème} étude, celle de Ishii comme ayant été menée selon le référentiel BPL, mais ne mentionne pas, par contre le fait que cette étude émane des laboratoires Ajinomoto, un des grands fabricants d'aspartame et qu'elle n'a porté que sur la recherche des cancers du cerveau. Cette étude a bien été quant à elle publiée en 1981 dans une revue scientifique de référence.

En résumé, l'ANSES est devant une contradiction : elle conteste les études de l'Institut Ramazzini parce que celles-ci n'utilisent pas le référentiel BPL, mais elle reprend à son compte la DJA de 40 mg/kg/j, alors que cette valeur a été fixée à partir d'études n'utilisant pas elles non plus les BPL, (notamment en raison d'un nombre d'animaux inférieur à ce qui est obligatoire aujourd'hui et pour l'une d'entre elles en raison d'un protocole d'intoxication dès la gestation). Par ailleurs, l'étude faite selon le référentiel BPL et censée confirmer les résultats des 2 précédentes est manifestement incomplète puisqu'elle n'a recherché qu'un seul type de cancer.

Il n'existe aucune raison d'invalider les résultats des 3 études menées par l'Institut Ramazzini et la DJA devrait être calculée en appliquant un facteur de sécurité de 1000 à la dose la plus basse induisant un effet 20 mg/kg/j, ce qui donne une DJA de 20 µg/kg/j, 2000 fois plus basse que l'actuelle DJA, ce qui revient à une interdiction.

Etude danoise

⁸ Myers JP, vom Saal FS, Akingbemi BT, Arizono K, Belcher S, Colborn T, Chahoud I, Crain DA, Farabollini F, Guillette LJ Jr, Hassold T, Ho SM, Hunt PA, Iguchi T, Jobling S, Kanno J, Laufer H, Marcus M, McLachlan JA, Nadal A, Oehlmann J, Olea N, Palanza P, Parmigiani S, Rubin BS, Schoenfelder G, Sonnenschein C, Soto AM, Talsness CE, Taylor JA, Vandenberg LN, Vandenberg JG, Vogel S, Watson CS, Welshons WV, Zoeller RT. [Why public health agencies cannot depend on good laboratory practices as a criterion for selecting data: the case of bisphenol A.](#) Environ Health Perspect. 2009 Mar;117(3):309-15

⁹ vom Saal FS, Myers JP. [Good laboratory practices are not synonymous with good scientific practices, accurate reporting, or valid data.](#) Environ Health Perspect. 2010 Feb;118(2):A60; author reply A61

Le RES avait également communiqué à cette occasion sur les résultats d'une enquête danoise menée auprès de 60 000 femmes enceintes mettant en évidence un lien entre naissance prématurée et consommation de boissons light, en écartant tout facteur de confusion connu. L'ANSES reconnaît la qualité de l'étude, mais néanmoins, n'estime pas suffisants ces résultats, au motif qu'il peut subsister un doute sur l'origine des naissances prématurées provoquées. Il n'y a aucune raison de penser cependant que le choix de naissance provoquée ait été fait en fonction de la consommation ou non d'aspartame. Ce critère ne devrait donc pas être retenu.

Par ailleurs l'ANSES dit que les auteurs eux-mêmes recommandent des travaux ultérieurs. Par principe l'épidémiologie met en évidence une corrélation statistique, qui ne peut être prise comme une relation de causalité. Ceci étant les épidémiologistes se réfèrent aux critères de Bradford-Hill pour juger de la plausibilité des résultats. Parmi ces critères figure la relation dose-effet, qui est particulièrement significative dans l'étude danoise. Ceci aurait dû être mentionné.

In fine, la position de l'ANSES par rapport à cette étude comme par rapport à la précédente apparaît peu argumentée. L'ANSES devrait dire à partir de quels niveaux de preuve scientifique elle donnerait de nouvelles recommandations notamment aux femmes enceintes et aux enfants. La logique de précaution signifie que s'il y a doute, le doute doit profiter à la protection de la santé humaine et non aux fabricants d'aspartame ou de boissons light, à plus forte raison quand il s'agit de la protection de la santé de l'enfant et de substances consommées par des millions de personnes.

Méthodologie

L'OMS et la FAO ont publié en 2009 le N° 240 de la série « Environmental Health Criteria » intitulé « Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food » (Principes et Méthodes pour l'Évaluation des Substances Chimiques dans l'Alimentation » ; Résumé en français)¹⁰. Ce document a été conçu pour actualiser les règles utilisées pour faire les évaluations dans les années 80 compte-tenu des évolutions scientifiques en ce domaine .

Extrait :

« Pour donner suite aux recommandations formulées par le JECFA et la JMPR dans les années 80 concernant la nécessité d'examiner la validité des procédures d'évaluation utilisées à cette époque, le Programme international relatif à la sécurité des produits chimiques (IPCS) a parrainé l'élaboration de monographies sur les Critères de santé de l'environnement (EHC), sur les Principes d'évaluation de la sécurité des additifs et des contaminants dans les aliments (EHC 70) et sur les Principes d'évaluation toxicologique des résidus de pesticides dans les aliments (EHC 104). Les évaluations effectuées par le JECFA et la JMPR se fondent sur ces monographies et sur les principes formulés dans les rapports ultérieurs.

Une grande partie des indications fournies dans l'EHC 70 et l'EHC 104 sont encore valables, mais des progrès importants ont été accomplis depuis l'élaboration de ces monographies dans l'analyse chimique, la toxicologie, l'évaluation de l'exposition alimentaire et les méthodes d'évaluation des risques dus à la présence de substances

¹⁰ http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_240_15_eng_summary_fre.pdf

chimiques dans les aliments (souligné par nous). La FAO et l'OMS ont donc amorcé un projet visant à actualiser, harmoniser et consolider les principes et les méthodes utilisés par le JECFA et la JMPR pour évaluer les risques que présentent les additifs alimentaires, les contaminants alimentaires, les toxiques naturels et les résidus de pesticides et de médicaments vétérinaires. La présente monographie est le résultat de ce projet ».

Par exemple, ce document écrit :

- « Toutes les études utilisées pour évaluer les risques de présence d'une substance dans les aliments sont passées en revue afin de s'assurer de l'adéquation de leur conception et de leur réalisation, et ces études doivent être de préférence menées dans le respect des principes des Bonnes pratiques de laboratoire. La monographie examine également les récents développements prometteurs concernant les protocoles d'essai qui n'ont pas été encore officiellement acceptés par l'OCDE (souligné par nous) »
- « les essais doivent être effectués de manière à se rapprocher le plus possible des scénarios d'exposition humaine »,

Ces indications montrent une reconnaissance de la validité du protocole suivi par l'institut Ramazzini.

Conclusion

Le Réseau Environnement Santé demande que l'ensemble des études de cancérogénicité publiées sur l'aspartame soient évaluées avec les mêmes critères et selon les règles actuelles de l'évaluation des risques.

Annexe

Devra Davis a décrit dans son livre « The secret history of the war on cancer” (Basic Books Ed New York 2007) les conditions d’agrément de l’aspartame par la FDA à la demande du groupe Searle à l’époque fabricant d’aspartame. Le groupe fut ensuite absorbé par Monsanto pour devenir la Nutrasweet Company.

L’étude de 1973 a été rejetée dans un premier temps par la FDA. Une responsable de la FDA Jacqueline Verrett a témoigné sous serment devant le congrès américain en 1989 sur la qualité des études soumises par Searle :

« 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 auraient 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 ».

Le dossier a été représenté en 1981 et sous l’impulsion du PDG de Searle, Donald Rumsfeld, ancien secrétaire d’Etat à la défense la FDA acceptait l’aspartame en 1981 dans les produits secs, un an plus tard dans les liquides et les vitamines, puis en 1996 dans tous usages.