

L'aspartame
en
nutrition humaine

Mémoire pour
le D.I.U. d'Alimentation Santé et Micronutrition
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dijon
2007

Dr Marie-Antoinette Moffa
Dr Jean-Bernard Morez

Sommaire

Introduction

1 – L’aspartame

- 1.1 – Historique de la découverte et de la légalisation de l’aspartame
- 1.2 – Identité et propriétés physicochimiques
 - 1.2.1 – Les édulcorants
 - 1.2.2 – L’aspartame
 - 1.2.2.1 – Caractéristiques et propriétés physicochimiques
 - 1.2.2.2 – Le pouvoir sucrant
 - 1.2.3 – La commercialisation
- 1.3 – La réglementation
 - 1.3.1 – La quantité autorisée
 - 1.3.2 – Les critères de pureté
 - 1.3.3 – L’étiquetage
- 1.4 – La synthèse industrielle
 - 1.4.1 – Voies chimiques et enzymatiques
 - 1.4.2 – Voie biotechnologique

2 – L’aspartame et les aliments

- 2.1 – Utilisation en synergie
 - 2.1.1 – Mélange d’édulcorants différents
 - 2.1.2 – Mélange avec d’autres additifs alimentaires
- 2.2 – L’utilisation de l’aspartame dans les produits dits allégés
- 2.3 – La consommation d’aspartame sur le plan nutritionnel
 - 2.3.1 – Intérêt de l’utilisation de l’aspartame
 - 2.3.2 – Risques de dépendance vis-à-vis de la consommation d’aspartame

3 – L’aspartame et la sécurité de son utilisation

- 3.1 – La métabolisation de l’aspartame
- 3.2 – L’acide aspartique
- 3.3 – La phénylalanine
- 3.4 – Dérivés
 - 3.4.1 – La stabilité de l’aspartame
 - 3.4.2 – Le méthanol
 - 3.4.3 – La dicétopiperazine

4 – La consommation dans l’alimentation humaine

- 4.1 – La dose journalière autorisée (DJA)
- 4.2 – Les effets sur la glycémie et sur l’insulinémie

5 – La toxicité à long terme et la cancérogenèse

- 5.1 – Données expérimentales
 - 5.1.1 – de 1970 à 2003
 - 5.1.2 – Les études de la Fondation Ramazzini
 - 5.1.2.1 – Description
 - 5.1.2.2 – Les critiques des experts de l’EFSA et la réponse du Dr Soffritti
 - 5.1.2.3 – L’étude de cancérogenèse publiée en Septembre 2006
 - 5.1.3 – Une autre étude de cancérogenèse
- 5.2 – Données épidémiologiques

6 – Les diverses manifestations cliniques ayant été imputées à la consommation d’aspartame

7 – Le principe de précaution et la consommation d’aspartame

- 7.1 – Le principe de précaution
- 7.2 – Le rapport bénéfice/risque de l’aspartame dans l’alimentation humaine

Conclusion

Bibliographie

INTRODUCTION

Au cours de son évolution, l'être humain est d'abord passé du statut de chasseur/cueilleur à celui d'éleveur/agriculteur. C'est récemment qu'il est passé à celui de transformateur/consommateur.

Un des aspects de cette activité de transformation appliquée à l'alimentation concerne la modification du goût des aliments.

En quelques dizaines d'années, l'agriculture traditionnelle qui fournissait nos cuisines en aliments naturels a été remplacée par l'industrie agroalimentaire pour laquelle l'agriculture n'avait plus qu'un seul rôle : leur fournir de la matière première pour leur permettre de la transformer avant de la délivrer au consommateur à travers des circuits de distribution qui vont s'évertuer de lui en conseiller l'utilisation par la publicité. La manipulation du consommateur à travers chacun de ses cinq sens pourra passer, notamment, par l'un de ceux-ci : le goût.

L'évolution de l'agriculture depuis les années qui ont suivi la seconde guerre mondiale jusqu'à nos jours, s'est faite dans le sens d'une importante augmentation de sa productivité.

On a également assisté à la disparition d'une alimentation traditionnelle fondée sur l'utilisation d'aliments de terroir au profit d'une standardisation gustative imposée de facto, notamment par l'utilisation d'arômes et d'édulcorants de synthèse.

Il en est résulté une altération du goût des produits de base, et par là même, une perte des repères organoleptiques ressentis par le consommateur.

Pendant que le goût des fruits et des légumes s'affadissait progressivement, la sélection des espèces végétales s'est uniquement préoccupée de leur aspect visuel afin de toucher le consommateur préférentiellement à travers le sens de la vue.

L'altération du goût du consommateur à travers l'industrie agroalimentaire passe d'abord par ce que la réglementation actuelle lui permet d'appeler des « arômes naturels » et qui ne sont, en fait, que des arômes entièrement réalisés par synthèse chimique.

Parmi ces différents produits, il y a les édulcorants de synthèse.

L'apparition de ce type de produits aurait pu constituer un réel progrès s'ils avaient été conçus dans le cadre d'une parfaite adaptation à la physiologie humaine.

Il s'agit, en fait, de produits n'ayant aucun intérêt nutritionnel et dont l'action recherchée se limite à leur passage au niveau des papilles gustatives.

Ils sont néanmoins ingérés, puis distribués au niveau les plus intimes des 10^{13} cellules qui constituent le corps humain.

Très tôt sont apparues un certain nombre d'études dont le but était de mettre en évidence soit l'innocuité, soit les effets iatrogènes de ces produits de synthèse utilisés dans l'industrie alimentaire.

C'est à l'un d'eux que nous allons nous intéresser car, depuis sa mise sur le marché, sa sécurité est devenue un sujet de controverses.

Il s'agit de l'aspartame, dont les premières études le concernant datent de 1966.

L'aspartame est l'édulcorant le plus utilisé en France et il représente, pour une grande partie de l'industrie agroalimentaire, un important enjeu économique.

1 – L'ASPARTAME

1.1 – Historique de la découverte et de la légalisation de l'aspartame

L'aspartame fut découvert par hasard en **1965** par J.Schlatter, chimiste de la société Searle, lors de la synthèse d'un tétrapeptide devant être testé comme un médicament anti-ulcéreux (53). L'aspartame était alors un intermédiaire de synthèse et Schlatter aurait goûté le produit tombé sur son doigt. Le goût sucré fut une découverte inattendue, l'acide aspartique et la phénylalanine n'étant pas sucrés. Le dipeptide non méthylé se révéla avoir une saveur amère. Schlatter synthétisa des composés de structure voisine, mais le produit original fut conservé et commercialisé sous le nom d'aspartame.

En **1967**, Searle, conscient du potentiel commercial, commence une série d'études pour démontrer que le produit est sans danger.

En juillet **1974**, sur la base des résultats fournis par Searle, la Food And Drug Administration (FDA) autorise l'aspartame dans les aliments solides. Mais en août, le Dr John Olnay, un chercheur de l'université de Washington réclame et obtient la suspension de cette autorisation sur la foi de son interprétation de l'étude E-33/34 de carcinogénicité chez le rat.

En **1976**, la FDA lance une enquête sur les pratiques du laboratoire Searle qu'elle juge suffisamment biaisées pour demander en janvier 1977 que la justice soit saisie pour « *fausse déclaration et omission* ». Le parquet décidera début 1979 de ne pas donner suite, en raison de "l'imprécision des directives de la FDA". Entre temps, deux procureurs nommés dans cette affaire ont quitté leurs fonctions pour rentrer chez Sidley et Austin, les avocats de... Searle (en réalité, ils n'ont pas participé à l'enquête).

En août **1977**, un rapport sur Searle est remis à la FDA par l'un de ses spécialistes : Jérôme Bressler. Il recense un nombre très important d'erreurs dans la conduite des études expérimentales sur l'aspartame sans toutefois remettre en cause les résultats sur les tumeurs cérébrales. Sentant la pression s'accroître, Searle nomme la même année à sa tête Donald Rumsfeld (aujourd'hui ministre de la défense des Etats-Unis) un politicien réputé pour son entregent et son carnet d'adresses.

En juin **1979**, la FDA nomme une commission indépendante, le Public Board of Inquiry (PBOI) pour statuer sur l'aspartame. Le 30 septembre **1980**, le PBOI demande des études complémentaires avant d'autoriser l'aspartame. (50)

En janvier **1981**, Donald Rumsfeld assure à ses commerciaux qu'il obtiendra l'autorisation de l'aspartame avant la fin de l'année. Le 21 janvier, Ronald Reagan est nommé président des Etats-Unis. Donald Rumsfeld fait partie de l'équipe de transition qui nomme le 13 avril le nouveau directeur de la FDA, Arthur Hayes. Le 15 juillet, Hayes autorise à nouveau l'aspartame dans les aliments solides malgré les réserves de certains de ses adjoints. En mars de la même année Hiroyuki Ishii publie les résultats d'une étude sur 860 rats Wistar qui montre que les animaux qui ont consommé de l'aspartame n'ont pas plus de tumeurs cérébrales que les autres. En **1983** l'aspartame est autorisé dans les aliments liquides.

En **1981**, l'aspartame est autorisé par un comité commun d'experts de l'OMS (Organisation Mondiale pour la Santé) et l'Organisation pour l'Agriculture et la Nourriture (FAO). La même année le comité scientifique pour les aliments humains (CSAH), de la commission européenne, approuve l'aspartame. (53)

En **1985**, Monsanto fait l'acquisition de GD Searle et sépare Searle Pharmaceuticals et The Nutrasweet Company en filiales distinctes. (53)

L'aspartame est autorisé en France en **1988** et est codé E 951 dans la classification européenne des additifs alimentaires. (53)

Le brevet de l'aspartame tombe dans le domaine public en **1992**. (53)

En **1993**, l'aspartame est déclaré apte à la cuisson par la FDA.

En **1994**, son emploi est harmonisé par l'union européenne (directive 94 /35/CE), l'aspartame est alors approuvé dans plus de 90 pays. (53)

En **1995**, Betti Santini crée, aux USA, Mission Possible International, association de bénévoles qui oeuvrent à alerter la population sur les dangers de l'aspartame.

En **1996**, l'union européenne élargit son utilisation comme édulcorant général ainsi que les doses maximums autorisées (directive 96/83/CE). (53)

En **1997**, sortie du livre du Dr Russell Blaylock « *Excitotoxins : the taste that kills* ». (34)
La même année un article de J.W. Olney (51), qui émet l'hypothèse d'un lien entre l'augmentation de l'incidence des tumeurs du cerveau chez les humains aux Etats Unis et la commercialisation de l'aspartame, relance le débat sur les risques pour la santé humaine liés à sa consommation.

En **2000**, Monsanto revend Nutrasweet à un groupe d'anciens directeurs de Monsanto. (41)

En **2001**, sortie du livre du Dr H J Roberts « *Aspartame disease : an ignored epidemic* ». (41)

En **2002**, le comité scientifique de la commission européenne confirme son avis sur l'innocuité de l'aspartame.

En **2002**, l' AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) conclut dans un rapport : « *l'état actuel des données scientifiques ne permet pas d'établir une relation entre exposition à l'aspartame et tumeurs du cerveau chez l'homme ou l'animal* ». (12)

En Juillet **2005**, une étude de l' European Ramazzini Foundation of Oncology and Environmental Sciences (EFR), soulève de nouvelles questions sur les liens entre l'exposition à l'aspartame et l'apparition de cancers. (32)

En Mai **2006**, l'EFSA (European Food Safety Authority) publie l'avis du groupe scientifique AFC, sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments (48), relatif à l'étude de l'EFR et conclut, sur les bases de toutes les données disponibles, qu'il n'est pas nécessaire d'étudier de façon plus approfondie la sécurité de l'aspartame ni de réviser la dose journalière acceptable (DJA), fixée à 40 mg/j/kg de poids corporel. Le groupe scientifique fait remarquer que l'ingestion d'aspartame par les consommateurs en Europe, à des niveaux allant jusqu'à 10mg/kg/j, est nettement inférieure à la DJA (48).

En Septembre **2006**, l'AFSSA confirme, en accord avec les conclusions de l'EFSA, que l'étude expérimentale de cancérogenèse menée sur l'aspartame chez le rat par l'équipe italienne souffre de faiblesses méthodologiques et d'interprétation qui rendent les résultats inutilisables en l'état.

En Septembre **2007**, l'équipe italienne de l'EFR (45), publie une nouvelle étude chez les rats qui montre une élévation du nombre de cancers chez les animaux exposés à l'aspartame pendant la période foetale.

1.2 – Identité et propriétés physicochimiques

1.2.1 – Les édulcorants

Du fait de leur très haut pouvoir sucrant, les édulcorants permettent d'obtenir une réduction de la teneur calorique du produit fini en évitant au fabricant d'ajouter du sucre.

Il existe deux types d'édulcorants :

- ◇ des substances chimiques : saccharine, cyclamate, acésulfame, aspartame, etc.
- ◇ des substances d'origine végétale : stéviolside, thaumatine, monelline, etc.

1.2.2 – L'aspartame

L'aspartame est l'assemblage de deux acides aminés : la L-phénylalanine et l'acide L-aspartique. La phénylalanine est estérifiée par un groupement méthyle. Son nom chimique est donc le L-aspartyl-L-phenylalanine méthyle ester. Sa masse moléculaire est de 294 g/mol.

Il est désigné, dans l'Union Européenne par le code E 951.

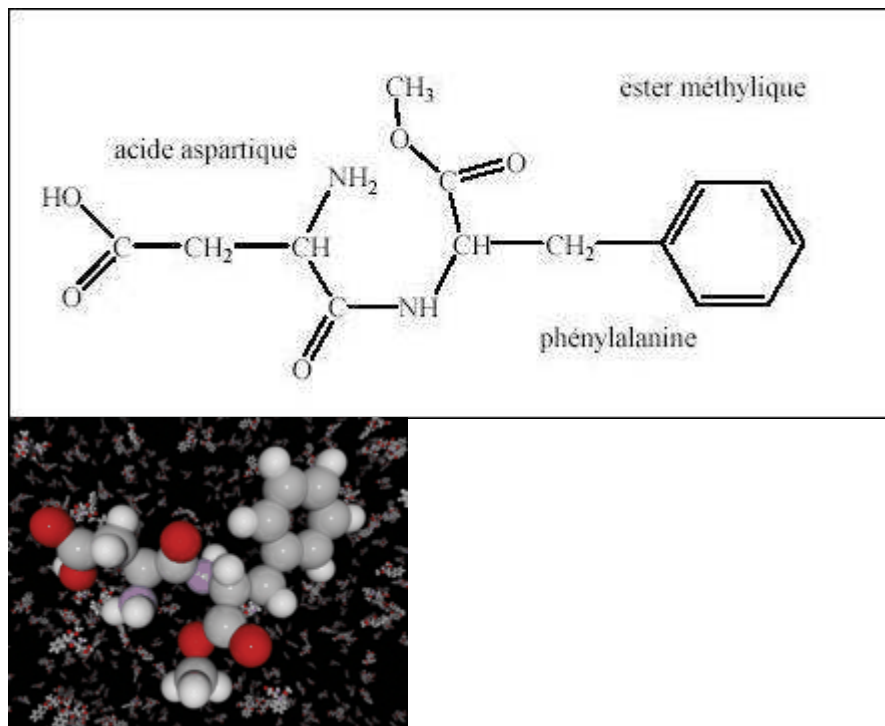


Figure 1 : Formule chimique de l'aspartame

Source : *Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires.* (16)

1.2.2.1 – Caractéristiques et propriétés chimiques

L'aspartame se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline et inodore.

Sa solubilité dans l'eau dépend du pH et de la température. Le maximum de solubilité est atteint à pH 2,2 (20 mg/ml à 25°C), la solubilité minimale à pH 5,2 (13,5 mg/ml à 25°C).

Sa stabilité en solution est fonction des conditions de température, de pH et du temps de stockage.

D'une façon générale, cette stabilité est bonne à 20-25 °C dans la plage de pH 3 à pH 5, avec un maximum autour de 4.

Par contre, l'exposition prolongée aux effets, soit d'un pH situé à l'extérieur de cette fourchette (pH < 2,2 et pH > 5,2), notamment dans le cas d'un pH alcalin, soit d'une température élevée, entraînent une dégradation et une perte de pouvoir sucrant significatives. (16, 18, 11).

Ce serait cette possibilité de dégradation en cas de stockage à des températures élevées, qui peut entraîner des intoxications chroniques. C'est un des mécanismes qui a été évoqué dans le cas des symptômes présentés par les militaires de la première guerre du Golfe qui ont consommé des boissons contenant de l'aspartame qui avaient séjournées plusieurs mois à l'extérieur et qui avaient alors été portées à des températures pouvant aller jusqu'à 80° C.

1.2.2.2 – Le pouvoir sucrant

Le pouvoir sucrant de l'aspartame est de 150 fois supérieur à celui du saccharose utilisé comme référence.

C'est la configuration de la molécule de l'aspartame qui permet d'activer un nombre beaucoup plus important de récepteurs au niveau des papilles gustatives de la langue. Il en résulte donc un pouvoir sucrant beaucoup plus intense.

L'activation des récepteurs du goût par une molécule se fait par l'intermédiaire de trois sites sur le plan chimique :

- ◇ un groupement NH ou OH,
- ◇ un atome d'oxygène ou d'azote,
- ◇ un groupement hydrophobe.

Il faut que ces régions moléculaires soient espacées d'une certaine distance et variant peu. L'aspartame remplit ces conditions. (13)

1.2.3 – La commercialisation

Searle a été racheté en 1985 par Monsanto qui se nomme actuellement NutraSweet/Kelco.

L'aspartame fut commercialisé sous le nom de "NutraSweet" .

L'expiration des brevets de NutraSweet est survenue en 1987 pour le Canada, en 1989 pour l'Europe et en 1992 pour les USA.

A l'heure actuelle, ce sont quatre filiales de NutraSweet (Etats-Unis) qui commercialisent l'aspartame :

- ARNAUD SA avec la dénomination NutraSweet. (France)
- NUTRASWEET AG avec la dénomination NutraSweet INGREDIENT EDULCORANT. (Allemagne)
- EUROSUCRE avec la dénomination NutraSweet SWEETENER COMPAGNY (HSC). (France)
- AJINOMOTO (Japon), sous le nom de NutraSweet, Candérel, Pouss-suc (17)

1.3 – La réglementation

1.3.1 – La quantité autorisée

L'aspartame est actuellement utilisé dans de très nombreux produits à basses calories (plus de 5 000 produits différents).

Parmi les denrées susceptibles d'en contenir, nous pouvons citer : les boissons, les gommes à mâcher, les crèmes desserts, les produits laitiers, les confitures, les produits de confiseries.

C'est actuellement l'édulcorant le plus largement utilisé en France. (16, 15)

Le tableau ci-dessous permet de comparer la législation française et européenne.

Il montre qu'elles sont très proches en ce qui concerne les doses maximales autorisées pour l'emploi de l'aspartame. On y remarque une divergence en ce qui concerne les confiseries et les confitures.

Cette différence nous fait dire que la cuisson assez longue et à relativement haute température, notamment dans le cas des confitures, est mieux pris en compte en France que dans le reste de la communauté européenne (CE), du fait de la forte instabilité de l'aspartame dans ces conditions de température.

De plus la législation prévoit que tous les produits de valeur énergétique supérieure à 4200 kJ doivent contenir au maximum 100 mg/420 kJ d'aspartame.

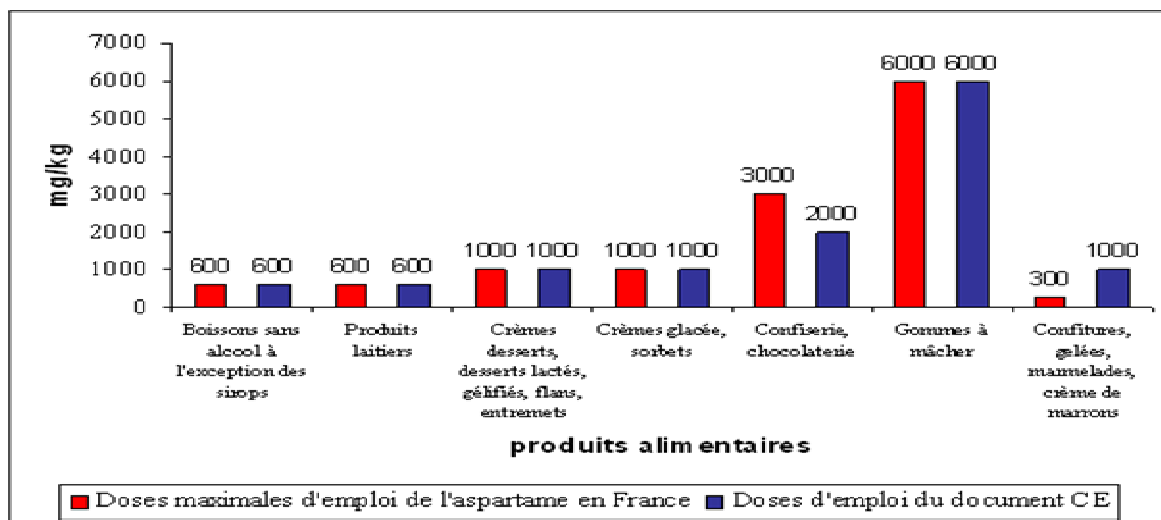


Figure 2 : doses maximales d'emploi de l'aspartame

Source : Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires. (16)

Il est également à noter que la législation permet une dose maximale d'emploi plus importante pour les produits à faible teneur en eau, comme les gommes et les confitures; alors que dans le cas des produits à forte teneur en eau comme les boissons, la dose maximale autorisée est plus faible. Ceci est en rapport avec le fait que l'aspartame a une faible solubilité et, par voie de conséquence, une faible stabilité dans les solutions aqueuses.

1.3.2 – Les critères de pureté

L'arrêté du 11 mars 1988 impose différents critères de pureté à l'aspartame :

- ◇ Teneur : pas moins de 98 % de $C_{14}H_{18}N_2O_5$ et pas plus de 102 % calculée sur le produit anhydre ;
- ◇ Pertes à dessiccation : inférieures ou égales à 4,5 %, 4h à 105 °C ;
- ◇ Cendres sulfatées : pas plus de 0,2 %, sur la base du produit anhydre ;
- ◇ pH : entre 4,5 et 6 pour une solution au 1/125 ;
- ◇ Acide 5-benzyl-3,6-dioxo-2-pipérazinéacétique : 1,5 % maximum, sur la base du produit anhydre ;
- ◇ Facteur de transmission : le facteur de transmission d'une solution à 1 % dans l'acide chlorhydrique 2 N est déterminé à 430 nm, à l'aide d'un spectromètre. Celui-ci ne doit pas être inférieur à 0,95, ce qui équivaut à un coefficient d'absorption ne dépassant pas approximativement 0,022.
- ◇ Pouvoir rotatoire spécifique : déterminé dans 15 N de solution d'acide formique à 4 % dans un délai de 30 minutes suivant la préparation de l'échantillon. (16)
- ◇ Concentration en métaux lourds : voir le tableau ci-dessous.

| Substances | Concentrations maximales |
|------------|--------------------------|
| | en mg/kg |
| Plomb | 10 |
| Arsenic | 3 |
| Cadmium | 0,5 |
| Mercure | 0,5 |
| Sélénium | 0,2 |

Figure 3 : Concentration maximale des métaux lourds

Source : Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires. (16)

1.3.3 – L'étiquetage

La présentation et la publicité de l'aspartame de table et des produits édulcorés avec celui-ci doivent faire figurer les mentions suivantes : (16, 11)

Pour l'aspartame de table :

- ◇ " ne pas donner aux enfants de moins de 3 ans ",
- ◇ la valeur énergétique de l'unité de consommation,
- ◇ la mention "contient de la phénylalanine".

Pour les produits contenant de l'aspartame : sa présence doit être indiquée par l'une des mentions suivantes :

- ◇ " Contenant de l'aspartame ",
- ◇ " Édulcoré à l'aspartame",
- ◇ " À l'aspartame ".
- ◇ "Contient de la phénylalanine". (cf paragraphe 3.2)

1.4 – La synthèse industrielle

L'aspartame est un additif de plus en plus utilisé par l'industrie agro-alimentaire. Les industriels ont dû se diversifier dans le choix du mode de synthèse de l'aspartame afin d'augmenter le rendement de sa production

La synthèse industrielle de l'aspartame résulte de l'association méthylique de deux aminoacides : l'acide aspartique et la phénylalanine.

Au moment de sa découverte l'aspartame était fabriqué par synthèse chimique. Bien qu'exploitée sur le plan industriel pendant plusieurs années, cette voie fut remplacée par l'utilisation de la voie enzymatique, qui autorise un rendement plus élevé sur le plan quantitatif. Par la suite l'utilisation de la voie biotechnologie s'est avérée encore plus efficace.

1.4.1 – Les voies chimiques et enzymatiques

La figure 4 présente les deux voies de synthèses de l'aspartame :

- ◇ Une synthèse par voie chimique (II) lors de laquelle certaines impuretés telle que la Z-β-aspartame (6) sont formées.
- ◇ Une synthèse "plus propre" par voie enzymatique (I) qui mène à la formation de la Z-α-aspartame seule, mais qui est totalement réversible et qui se poursuit jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint.

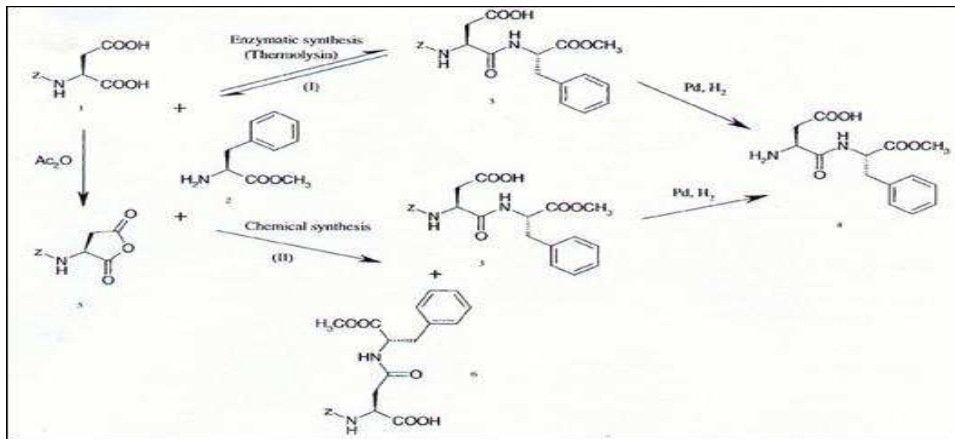


Figure 4 : voies de synthèses de l'aspartame *Source : Université de Lyon (19)*

Ces deux voies de synthèse présentent un faible rendement. La voie chimique génère des impuretés et la voie enzymatique se neutralise lorsque l'équilibre réactionnel est atteint.

1.4.2 – La voie biotechnologique

La synthèse chimique réalise un isomère optique qui possède un goût amer. Cet isomère doit être complètement extrait de la production. L'approche alternative est d'utiliser une biocatalyse qui utilisera un enzyme pour terminer la synthèse.

L'enzyme employé est appelé thermolysine. Cet enzyme provient de *Bacillus proteolicus* / *thermoproteolyticus* des mers chaudes du Japon. L'enzyme est stable jusqu'à des températures de 60°C. Il est extrait et utilisé sous sa forme soluble depuis 1988.

Les produits non désirés de la réaction, en l'occurrence la D-phenylalanine, sont extraits de la mixture par filtration sur membrane puis réinjectés aux étapes précédentes dans le but de terminer la synthèse complète.

L'enzyme est stéréo sélectif. En conséquence, cette voie biotechnologique ne produit aucun isomère amer de l'aspartame. A la fin de la voie enzymatique, un processus chimique est employé pour enlever le groupe de protection et convertir le méthyle ester en aspartame. (20)

Lors de cette synthèse, le rendement est supérieur à 99,99 %. En effet, l'aspartame produit par cet enzyme est l'isomère sucrant requis. (20)

2 – L’aspartame et les aliments

L’aspartame est souvent utilisé en synergie avec d’autres additifs.

2.1 – Utilisation en synergie

L’aspartame peut être utilisé avec d’autres additifs dans un autre but que son pouvoir sucrant. Deux catégories de mélange sont utilisés : les mélanges entre édulcorants, d’une part, et les mélanges avec d’autres additifs, d’autre part.

2.1.1 – Mélange avec d’autres édulcorants

On peut parler de synergie lorsque le pouvoir sucrant de l’ensemble est supérieur à la somme des pouvoirs sucrants de chacun des édulcorants pris isolément.

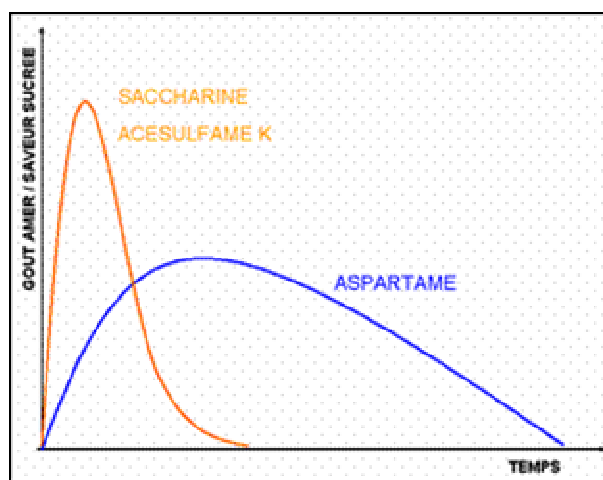


Figure 5 : pouvoir sucrant des édulcorants intenses en fonction du temps *Source : UNIPLEX (21)*

L’acésulfame K et la saccharine sont des édulcorants intenses avec, réciproquement, un pouvoir sucrant de 200 et de 400. La saveur sucrée est qualifiée d’agréable et se manifeste rapidement. Toutefois, un arrière goût amer est perceptible aux fortes concentrations.

Dans ce cas (figure 5), l’aspartame est employé simultanément afin d’éliminer l’arrière goût, tout en conservant la même saveur sucrée.

L’aspartame ayant une saveur apparente importante, avec une dissipation plus longue en bouche que les autres édulcorants intenses. (21)

2.1.2 – Mélange avec d’autres additifs alimentaires

Lorsque l’aspartame et la saccharine sont utilisés à des proportions équivalentes dans une boisson, on évite une décomposition de l’aspartame à pH 2,6, en remontant le pH de la boisson à 3,2 par addition de citrate de sodium. En raison de la modification de pH, le produit devient plus sensible aux contaminations microbiologiques, en conséquence, de l’acide benzoïque est ajouté comme agent conservateur.

De même, l’arrière goût de l’aspartame (amertume par exemple) est masqué par l’acide malique. Ceci permet aux produits contenant de l’acide malique de ne pas livrer trop rapidement le goût et l’arôme, évitant ainsi une dissipation trop importante ou trop brutale.

L'utilisation de cet effet de synergie permet de diminuer, dans certaines formulations, la teneur en arômes. (16, 17)

Par contre, il a été observé, sur des cultures cellulaires de neuroblastome de souris (6), une synergie significative quant à des effets neurotoxiques de la combinaison du jaune de quinoleine avec de l'aspartame. Le jaune de quinoleine étant le colorant E 104 utilisé pour colorer un certain nombre de produits alimentaires. Son utilisation est, à l'heure actuelle, interdite au Japon et aux Etats-Unis.

2.2 – Utilisation de l'aspartame dans les produits dits allégés

L'aspartame se retrouve dans des milliers d'aliments afin de remplacer l'ajout de sucre. L'aspartame a permis aux industries alimentaires une solution de rechange aux cyclamates et à la saccharine, désormais interdits dans les aliments par la réglementation depuis que des études, réalisées sur des animaux, ont révélé qu'ils entraînaient des cancers.

L'aspartame est particulièrement présent dans les aliments dits diététiques permettant à leurs fabricants de mettre en exergue auprès du consommateur leur faible composition en glucides, et plus particulièrement en sucres.

L'aspartame se retrouve dans diverses catégories d'aliments :

- ◇ Le marché du soda est particulièrement concerné et surtout, l'aspartame est omniprésent dans les boissons "light".
- ◇ Certains produits laitiers contiennent également de l'aspartame qui permet de diminuer la valeur énergétique globale du produit. On en retrouve dans les yaourts, les crèmes desserts, les desserts lactés, mais également dans les crèmes glacées.
- ◇ Les confiseries dont les gommes à mâcher.
- ◇ La pâtisserie, etc.

2.3 – La consommation d'aspartame sur le plan nutritionnel

2.3.1 – Intérêt de l'utilisation de l'aspartame

Certains auteurs mettent en exergue l'intérêt de l'utilisation de l'aspartame en nutrition humaine au moyen des arguments suivants :

- ◇ Chez les diabétiques de type II, l'ingestion d'édulcorants intenses n'est pas insulinosécrétoire. (23, 16, 14)
- ◇ L'aspartame apporte 4 kcal/g. L'apport calorique est donc extrêmement faible. Son utilisation est donc favorable pour les sujets présentant un excès de poids ou une obésité. Des études ont montré que l'ingestion d'aspartame ne stimulait pas la sécrétion d'insuline, donc n'entraînait pas de sensation de faim. (14, 16, 23)
- ◇ L'aspartame n'est pas fermentescible par les bactéries de la flore buccale. Ainsi il ne participe ni à la formation de la plaque dentaire, ni à la formation d'acide cariogène. (14, 22)

2.3.2 – Risques de dépendance vis-à-vis de la consommation d’aspartame

Par ailleurs, d’autres auteurs (41) décrivent de très nombreuses observations ayant mis en évidence une importante dépendance vis-à-vis de l’ingestion régulière d’aspartame. Une dépendance pouvant empêcher l’éviction de l’aspartame du fait de symptômes de sevrage ne disparaissant qu’avec la reprise de l’ingestion de ce xénobiotique.

Parmi les hypothèses avancées, cette assuétude vis-à-vis de l’aspartame pourrait être, notamment, en rapport avec le méthanol généré lors de la dégradation de l’aspartame.

3 – L’aspartame et la sécurité de son utilisation

3.1 - La métabolisation de l’aspartame

L’aspartame est principalement métabolisé au niveau des entérocytes.

La métabolisation de l’aspartame peut être résumée ainsi :

- ◇ Le catabolisme engendre approximativement 50 % de phénylalanine, 40 % d’acide aspartique et 10 % de méthanol.
- ◇ Par la suite, ces deux acides aminés (phénylalanine et acide aspartique) sont réutilisés par l’organisme pour la synthèse d’autres polypeptides.
- ◇ L’aspartame peut aussi se cycliser en dicétopipérazine.
- ◇ Une petite partie de l’aspartame ingéré (10-12 %), peut être absorbée sans métabolisation.

A haute dose, le méthanol, l’acide aspartique et la dicetopiperazine, sont toxiques ou de nature à modifier l’humeur.

Actuellement le débat porte sur les niveaux auxquels les consommateurs d’aspartame sont exposés, mais aussi sur les interactions possibles entre toutes ces molécules et d’autres additifs alimentaires. C’est là que le champ des certitudes se rétrécit.

A notre connaissance, l’étude individualisée de la métabolisation de l’aspartame n’a pas encore été réalisée. Cette étude d’une métabolisation en fonction du codage génétique est, à notre avis, indispensable. En effet, seules des études de ce genre pourront, à l’avenir, confirmer ou infirmer son innocuité.

C’est la présence des produits de métabolisation de l’aspartame, notamment la dicétopipérazine et le méthanol, qui doit susciter une réflexion du point de vue de la sécurité de son utilisation régulière et sur une longue durée par un même individu.

3.2 – L'acide aspartique

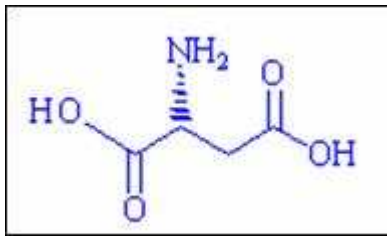


Figure 6 : acide aspartique

Source : Chemical Industry Education Center (20)

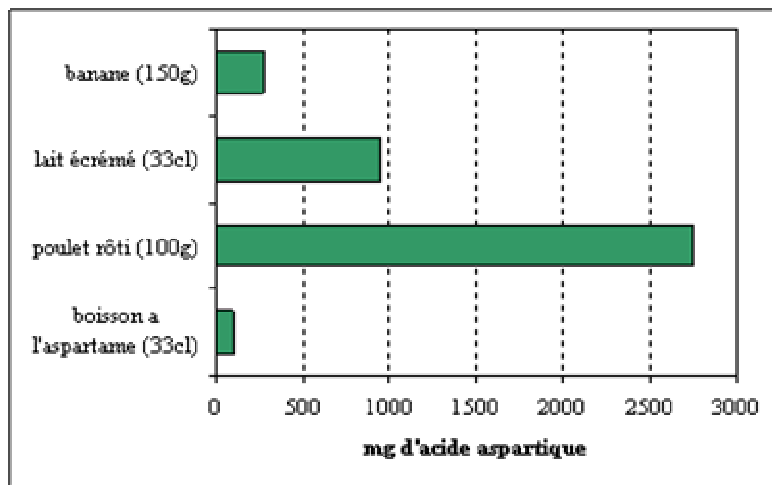


Figure 7 : Représentation de la quantité d'acide aspartique dans les aliments

Source : Nutrition : "la vérité si je mange" (11)

L'acide aspartique représente 40% des produits de métabolisation de l'aspartame.

La transformation de l'aspartame en acide aspartique ne poserait pas de problème de neurotoxicité, en particulier du fait des caractéristiques du système de transport de cet acide aminé à travers la barrière hémato-encéphalique qui empêche son accumulation dans le cerveau en favorisant son élimination sanguine (12). L'acide aspartique est principalement éliminé par voie pulmonaire sous forme de CO₂. Il faut donner 100mg d'aspartame par kg de poids corporel pour voir le niveau d'acide aspartique augmenter dans le sang. Même à la dose de 200 mg/kg de poids corporel, le taux d'acide aspartique sanguin n'atteint pas le seuil de toxicité. (35)

Néanmoins, il faut remarquer que ces résultats ne tiennent pas compte de l'éventuelle susceptibilité pharmacogénétique individuelle (44) que les connaissances actuelles ne permettent pas d'évaluer avec suffisamment de spécificité. (12, 15, 25). L'aspartame serait rapidement absorbé (à l'inverse de l'acide aspartique contenu dans les protéines alimentaires), d'où des pics de concentration élevés dans le sang. (52)

Le Dr Russell L. Blaylock, professeur de neurochirurgie à l'Université du Mississippi, a publié un ouvrage détaillant les dommages causés par l'ingestion excessive d'acide aspartique issu de l'aspartame. (34). Il fait mention de près de 500 références démontrant comment un excès

d'acides aminés libres excitateurs tel que l'acide aspartique peut être à l'origine de pathologies neurologiques dégénératives ainsi que d'un certain nombre de syndromes aigus.

Selon l'auteur, l'acide aspartique ferait partie de la famille des excitotoxines (42). L'acide aspartique est une substance neurotoxique ayant tendance à s'accumuler dans l'organisme. Elle a également comme caractéristique de franchir la barrière placentaire.

L'excitotoxicité (42) est un processus pathologique d'altération et de destruction neuronale résultant de l'hyperactivation par l'acide glutamique et ses analogues, (regroupés sous la dénomination d'acides aminés excitateurs), des récepteurs excitateurs neuronaux comme les récepteurs 5-N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) et α -Amino-3-hydroxy-5-Méthylisoazol-4-Propionate (AMPA). Ces excitotoxines comme le NMDA, l'acide kaïnique ou les glutamates en trop grande concentration, en se liant à ces récepteurs, provoquent une entrée massive dans la cellule d'ions calcium. Le Ca^{++} active à son tour un certain nombre d'enzymes dont les phospholipases C, des endonucléases et des protéases telle que la calpaïne. Ces enzymes dégradent alors les structures cellulaires : cytosquelette, membrane cellulaire et ADN.

Ce mécanisme physiopathologique est incriminé dans un certain nombre de maladies neurologiques comme l'épilepsie, les accidents vasculaires cérébraux, la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer, la sclérose latérale amyotrophique, la fibromyalgie, la maladie de Parkinson ou encore la chorée de Huntington. (52)

3.3 – La phénylalanine

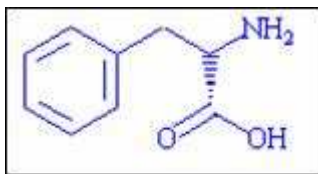


Figure 8 : phénylalanine

Source : Chemical Industry Education Center (20)

La phénylalanine est un acide aminé essentiel apporté uniquement par l'alimentation. Dans l'organisme, la phénylalanine n'est pas seulement un composant des protéines, mais aussi le précurseur de neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline.

L'apport alimentaire moyen de phénylalanine est de 3 à 5 g/jour pour un adulte.

Le tableau ci-dessous (figure 9), compare les apports alimentaires en phénylalanine de différents aliments.

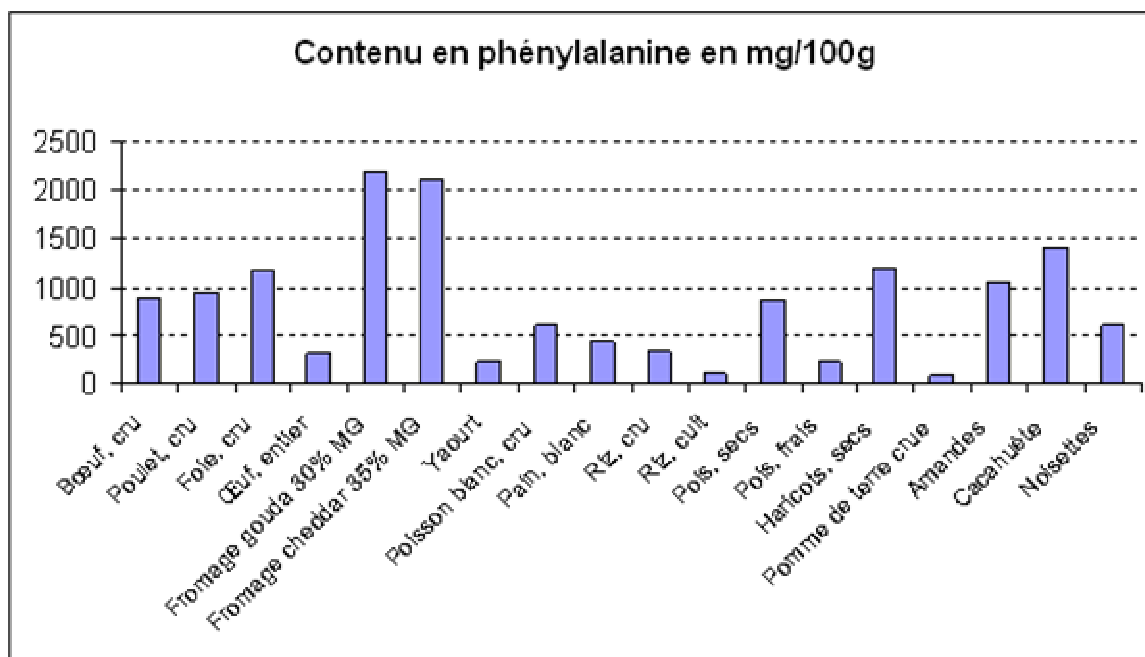


Figure 9 : contenu en phénylalanine dans les aliments

Source : SWEETENERS (25)

Une boisson light à l'aspartame de 33 cL apporte 100 mg de phénylalanine. Ceci équivaut à l'absorption de 100g de riz cuit ou de 50g de yaourt.

La phénylcétonurie est une maladie génétique grave en relation avec un trouble du métabolisme de la phénylalanine. Elle affecte un nouveau-né sur 16 000. Elle est responsable d'une arriération mentale progressive en absence de traitement approprié. Chez les phénylcétonuriques, la transformation de la phénylalanine par la phénylalanine hydroxylase (PAH) est déficiente. Il en résulte une augmentation du taux sanguin de la phénylalanine et une diminution du taux de la tyrosine. L'excès de phénylalanine dans le sang est délétère pour le système nerveux.

Ce sont des sujets qui présentent une contre-indication absolue à l'ingestion d'aspartame. C'est pourquoi les produits contenant de l'aspartame doivent indiquer sur l'emballage qu'ils contiennent une source de phénylalanine. (15, 25, 26)

Il a été démontré que l'ingestion d'aspartame, peut provoquer une élévation du taux de phénylalanine au niveau du système nerveux central, même chez des sujets ne présentant pas la mutation génétique de la phénylcétonurie. En excès, la phénylalanine va faire chuter le taux de sérotonine, conduisant à une symptomatologie fonctionnelle qui peut être très invalidante allant de la dépression à la schizophrénie.

Il a également été démontré que le taux sérique de phénylalanine pouvait être élevé, d'une façon significative, par effet d'accumulation, chez les sujets consommant régulièrement de l'aspartame. (23, 24, 26). Les sujets hétérozygotes, qui ont un seul gène codant la phénylcétonurie, ne développent pas la maladie. Ils ont, néanmoins, une capacité réduite à métaboliser la phénylalanine. Il serait donc souhaitable de les détecter afin de pouvoir leur recommander d'éviter la consommation d'aspartame. (34)

Selon le Dr Roberts H.J. la phénylalanine passe également la barrière placentaire et peut perturber le développement cérébral du fœtus, même pour une absorption de 50/mg/j/kg d'aspartame par la mère. (41)

3.4 – Dérivés

L'acide aspartique et la phénylalanine ne sont pas les seuls métabolites de l'aspartame. Celui-ci, lorsqu'il se trouve dans un état d'instabilité, conduit à la formation de méthanol et de dicétopipérazine.

3.4.1 – La stabilité de l'aspartame

L'aspartame est l'édulcorant de synthèse dont la stabilité a été la plus étudiée. Ce produit est relativement instable en solution et se décompose en donnant naissance à un dipeptide, l'aspartyl phénylalanine, et à la dicétopipérazine.

Les principaux paramètres qui interviennent dans la stabilité de l'aspartame sont :

- ◇ Le temps de stockage.
- ◇ Le pH a des effets variables : la meilleure stabilité de l'aspartame en solution aqueuse à 25°C se situe entre pH 3 et pH 5. Cette stabilité est maximale à pH 4,3. Ce sont les conditions réalisées dans des boissons carbonatées type colas, limonades et sodas.
- ◇ L'humidité et température : en milieu hydraté, à des températures de conservation allant de 30 à 80°C, l'aspartame est dégradé en dicétopipérazine, ce qui le rend inutilisable dans les aliments chauffés (cuisson, stérilisation...), sauf lorsqu'il est sous une forme encapsulée. L'aspartame est très stable à l'état sec : à 105°C une perte d'environ 5 % (formation de dicétopipérazine) est observée après 100 heures de traitement. A 120°C, une perte de 50 % est obtenue au bout de 80 heures de traitement. (17)

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

3.4.2 – Le méthanol

L'aspartame est métabolisé en méthanol pour environ 10% de sa masse. Lorsque le méthanol est ingéré, il est rapidement métabolisé dans l'intestin, puis immédiatement converti en formaldéhyde, ensuite en acide formique et enfin en dioxyde de carbone. Les deux premiers métabolites sont toxiques.

Selon John Fernstrom, professeur de psychiatrie à l'Université de Pittsburgh, les études conduites chez l'homme, ont montré qu'à la dose de 34 mg/j/kg de poids corporel, soit juste en dessous de la DJA, il n'était pas détecté d'élévation du taux sanguin de méthanol. Du méthanol a été donné à des singes : 3g de méthanol par kg de poids corporel, soit 750 fois la quantité libérée par l'aspartame à la DJA. Il n'a, alors, été détecté que très peu de formaldéhyde dans le sang des animaux (0,81 à 1,35 mg/l).

Ceci est normal puisque le formaldéhyde est très rapidement éliminé de la circulation, la moitié de la substance disparaissant en une minute et demi. (11)

Pour les experts européens, le méthanol ne serait pas toxique puisqu'il est naturellement présent dans des aliments tels que les fruits, jus de fruits, légumes, café torréfié, miel et divers alcools. Il se retrouve sous forme d'alcool libre et lié, ainsi que sous la forme de composants appelés méthyle esters. La pectine, qui se trouve dans tous les fruits et légumes, est un exemple de composé alimentaire qui contient des groupes méthyle esters. Les européens consomment en moyenne 2 à 5g de pectine naturelle par jour, ce qui fournit jusqu'à 0,7 g de méthanol.

Un litre de boisson édulcorée à l'aspartame contient environ 56 mg de méthanol alors qu'un litre de jus de fruits ou de légumes en contient environ 60 à 300 mg. (fig 14)

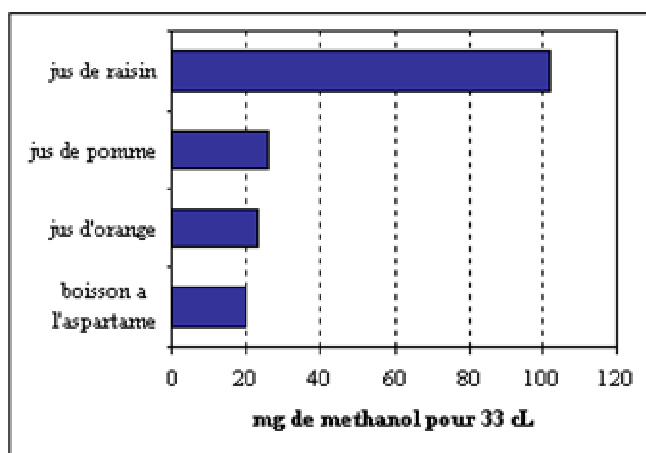


Figure 10 : Représentation de la quantité de méthanol dans les boissons

Source : Nutrition : "la vérité si je mange" (11)

Pour entraîner une réponse toxique chez l'adulte, le méthanol doit être consommé à des doses dépassant 200 mg/kg de poids corporel. La DJA de l'aspartame (40mg/j/kg de poids corporel) ne libère que 4,4 mg de méthanol/kg de poids corporel, ce qui est donc peu important. (12, 15, 25).

Mais ces travaux ne font pas l'unanimité parmi les scientifiques. Certains font remarquer que la sensibilité des études qui mesuraient le méthanol sanguin n'était pas suffisante pour détecter des augmentations plus modestes. D'autres estiment que les aliments qui renferment du méthanol contiennent dans le même temps des composés protecteurs comme l'éthanol ou l'acide folique. (11)

Le formaldéhyde peut se fixer sur des protéines ou des régions de l'ADN. Ceci a été observé dans des conditions où des travailleurs étaient exposés à cette substance ou à ses cousines en milieu industriel (par contact, inhalation ou ingestion). Ces « adduits » peuvent dénaturer les protéines, perturber leur fonctionnement, et dans les cas les plus graves, entraîner des lésions de l'ADN. (11)

En 1998, des chercheurs espagnols de l'université de Barcelone ont trouvé des adduits de formaldéhyde sur des organes de rongeurs qui avaient été exposés à l'aspartame. Ils en ont conclu que du formaldéhyde lié à des protéines et de l'ADN s'accumulait dans le cerveau, le foie, les reins, et d'autres tissus après l'ingestion de 20 mg d'aspartame ou 200 mg/kg de poids. Thomas Tephly, un chercheur de l'université de l'Iowa a soutenu que les chercheurs espagnols n'avaient pas mesuré du formaldéhyde, mais un sous-produit du métabolisme de l'aspartame (29). Les espagnols ont réfuté ces critiques (30).

Le méthanol a des effets toxiques sur la vision et le système nerveux central tels que : vision floue, rétrécissement progressif du champ visuel, amaurose, cancers, maladies auto-immunes, diabète, Parkinson, Alzheimer. (24, 26, 15)

3.4.3 – La dicétopiperazine

En solution, l'aspartame tend à se dégrader en dicétopipérazine, qui, lorsqu'elle est chauffée, peut conduire à la formation de nitrosamines. L'apparition de dicétopipérazine en dessous de 105 °C est faible. La dicétopipérazine est formée dans des produits liquides contenant de l'aspartame au cours d'un stockage prolongé. En revanche, à 150°C, la transformation de l'aspartame en dicétopipérazine est totale en environ 30 minutes. Il est donc très important que l'aspartame ne soit pas utilisé pendant la cuisson de l'aliment, puisqu'en se dégradant, il génère des produits toxiques. En outre, il perd son pouvoir sucrant. (24, 26, 28) La toxicité de la dicétopipérazine, a été évaluée chez les animaux de laboratoire. La dose journalière acceptable de la dicétopipérazine pour l'homme a été fixée à 7,5 mg/kg de poids corporel/j, d'après le comité d'experts sur les additifs alimentaires (JECFA 1980) (25)

4– La consommation dans l'alimentation humaine

4.1- la dose journalière autorisée (DJA)

La toxicité étudie les effets produits par la substance à tester, administrée en une seule fois. C'est la dose qui entraîne la mortalité de 50 % des animaux qui est appelée la dose létale 50 (DL 50). Deux espèces animales doivent être utilisées. L'une doit appartenir à une autre espèce que celle des rongeurs. A l'heure actuelle, la DL 50, du fait du mode d'administration unique, est remplacée par l'utilisation de la dose journalière admissible (DJA). Elle permet d'apprécier les risques toxicologiques. La DJA est un critère basé sur des notions telles que la dose sans effet et le facteur de sécurité. La bonne utilisation de la DJA en alimentation humaine impose une meilleure connaissance de la consommation réelle ou potentielle de l'additif. Il faut pour cela disposer de résultats d'analyses et d'enquêtes, pour évaluer non seulement les consommations moyennes, mais aussi celles de certains groupes de consommateurs particulièrement exposés ou fragiles. La DJA correspond à la quantité maximale d'additif acceptable par l'homme avec le maximum de garanties. Un comité mixte OMS (Organisation Mondiale de la Santé)/FAO (Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture) a établi, en 1981, un seuil d'innocuité de l'aspartame en fixant une DJA de 40 mg/kg de poids corporel/jour. En termes de saveur sucrée, ceci correspond à 5 fois la consommation journalière de saccharose pour une personne de 60 kg. (16, 12, 11)

La consommation d'aspartame d'origine alimentaire a été estimée par des études de consommation au sein de la population générale (adulte et enfant), ainsi que pour les populations constituées d'adultes et d'enfants diabétiques qui, selon le Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine (CSAH) pour l'Europe, sont celles les plus fortement exposées. La DJA est déterminée d'après la dose sans effet à long terme sur l'animal, divisée le plus souvent par un facteur de sécurité de 100 qui est censé englober tous les facteurs inconnus : état nutritionnel, âge, état sanitaire, etc. Ainsi une DJA de 10 mg/kg/j chez l'homme signifie que la dose sans effet sur l'animal est de 1 g/kg/j.

S'il est possible de dire qu'après les estimations disponibles issues des différents pays européens, l'apport alimentaire en aspartame chez les grands consommateurs de cet édulcorant (incluant les adultes, les enfants et les diabétiques de tous âges) est loin de dépasser la DJA, il faut remarquer que ces études sur la population générale et chez les diabétiques ne tiennent pas du tout compte de la susceptibilité éventuelle de certains individus vis-à-vis des différents métabolites de l'aspartame. Prédisposition génétique qui rendrait complètement caduque, pour une partie de la population, la DJA actuellement en vigueur. (12, 16, 50, 44)

Il est peu probable que la DJA, de 40 mg/j/kg de poids corporel, fixée par le comité international d'experts de l'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), soit dépassée, même par les enfants et les personnes diabétiques. Un rapport de la Commission européenne estime que la consommation théorique maximale de l'aspartame chez les adultes s'élève à 21,3 mg/kg de poids corporel par jour. Pourtant, la consommation réelle d'aspartame serait plus basse, même parmi les grands consommateurs d'aspartame. Le rapport fournit aussi des estimations précises de la consommation chez les enfants et indique qu'ils consomment entre 1% et 40% de la DJA. D'autres rapports publiés en Europe se basent sur les données de consommation alimentaire réelle et sur les niveaux d'édulcorants réels dans les aliments. Ils ont estimé que pour la population générale les niveaux de consommation élevée varient entre 2,8 et 7,5 mg/kg poids corporel par jour. Les personnes diabétiques sont de grands consommateurs d'aliments contenant de l'aspartame et la dose la plus élevée notée dans leur cas varie entre 7,8 et 10,1 mg/kg de poids corporel par jour. (31)

4.2 - Les effets sur la glycémie et sur l'insulinémie

Certaines études, comme celle de Ferland et al. (54), sont parties de l'hypothèse que l'utilisation de l'aspartame, lors d'un repas, en remplacement du saccharose, aurait un impact moindre sur la sécrétion d'insuline et sur la réponse glycémique que celle survenant après un repas faisant ingérer du saccharose en tant qu'agent sucrant.

Contrairement à ce qui était attendu, cette étude (54) montre que l'aspartame induit une augmentation similaire de la glycémie post-prandiale ainsi que de l'insulinémie, même si le repas avec aspartame contient 22% de calories et 10% d'hydrates de carbone en moins.

L'hypothèse avancée pour expliquer ces constatations consiste à proposer que l'aspartame aurait pu augmenter la phase céphalique de l'insulinosécrétion.

Cette phase céphalique de la réponse insulinique dure environ dix minutes et elle est initialisée par l'ingestion alimentaire. La médiation neuronale entre l'ingestion alimentaire, notamment si cette ingestion comporte une saveur sucrée, et la sécrétion d'insuline est réalisée par des mécanismes à la fois cholinergiques et non-cholinergiques. Il est également évoqué des mécanismes hormonaux d'origine intestinale, notamment le « *gastric inhibitory polypeptide (GIP)* » et le « *glucagon-like peptide 1 (GLP-1)* » qui contribueraient à l'initialisation de cette phase céphalique de l'insulinosécrétion.

5 – Toxicité à long terme et cancérogénèse

5.1 – Données expérimentales

5.1.1 - De 1970 à 2003

- Les premières inquiétudes sur le potentiel cancérogène de l'aspartame datent de 1970. En 1980, le PBOI (Public Board of Inquiry), commission d'enquête indépendante américaine, ne disposant pas de preuves suffisantes pour écarter un effet cancérigène possible de l'aspartame, se prononce contre sa commercialisation. Cette décision fut prise notamment après analyse de l'étude E-33/34 (c'est son nom) réalisée en 1973 sur 431 rats Sprague Dawley ayant reçu pendant 2 ans des doses croissantes de 1, 2, 4, 6 et 8 g/kg de poids corporel / jour d'aspartame et qui développèrent un taux plus élevé de tumeurs cérébrales par rapport au groupe témoin.

- Dans une seconde étude publiée en 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 de 4 g/kg de poids corporel/j. Ici, à l'inverse, la fréquence des tumeurs chez les rats traités était inférieure à celle des témoins.

- Dans l'étude japonaise publiée en 1981 (Ishii), des rats Wistar mâles et femelles ont reçu dans l'alimentation des doses d'aspartame de 0, 1, 2, et 4g/kg de poids corporel/j pendant 104 semaines. Cette étude menée dans de bonnes conditions expérimentales pour l'époque, n'a pas mis en évidence de différence statistique entre les cancers qui ont touché les rats traités et les autres. La FDA décide alors d'autoriser à nouveau la commercialisation de l'aspartame.

- En 2002, les experts de l'AFSSA, après avoir pris en compte ces études de cancérogénèse réalisées chez le rat de laboratoire et les discussions faites par la communauté scientifique et les instances réglementaires (FDA) concluent à l'absence d'effet cancérogène de l'aspartame sur le cerveau, chez cet animal.

Signalons que la plupart de ces études ont été conduites par le fabricant de l'aspartame ou financées par lui.

- En 2003, sont venues s'ajouter à ces expériences, trois études indépendantes, menées par le National Toxicology Program des Etats-Unis sur des souris transgéniques, conçues pour être particulièrement sensibles aux agents cancérogènes. Aucune de ces études n'a montré que l'aspartame, à des doses allant jusqu'à 50g/kg de nourriture, induisait des cancers. (11)

- Entre temps, en novembre 2002, des chercheurs du King's College de Londres, ont testé l'aspartame et ses produits de dégradation sur plusieurs types de cellules cérébrales. Ils sont arrivés à la conclusion que ni l'aspartame ni ses produits de dégradation ne sont carcinogènes. (11).

5.1.2 – Les études de la Fondation Ramazzini

Nous nous attarderons sur ces études car elles sont les plus récentes et les plus importantes. Après la description de l'étude de 2006 (32) nous exposerons les critiques de l'EFSA et les réponses données par le Dr Soffritti dans un interview donné à Conso-Santé en Février 2007. (50). L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) est la pierre angulaire de l'Union européenne (UE) en ce qui concerne l'évaluation des risques relatifs à la sécurité des aliments destinés à l'alimentation humaine et animale.

5.1.2.1 - Description

En Mars 2006 la Fondation Ramazzini sur le cancer (32), un institut indépendant de Bologne, publie les résultats d'une étude monumentale qui conclut que l'aspartame est cancérigène chez le rat. L'administration de cet édulcorant a été associée à des taux élevés de lymphomes, de leucémies et d'autres cancers. En particulier: lymphomes et leucémies chez les femelles, avec une tendance à un risque accru chez les mâles. Des lésions précancéreuses et des carcinomes des reins, du pelvis et de l'urètre chez la femelle. Des tumeurs malignes des nerfs périphériques, avec une tendance à un risque accru chez le mâle. De plus, 12 tumeurs du cerveau ont été décelées chez les animaux ayant reçu de l'aspartame, mais pas chez les autres.

L'originalité de cette étude réside dans le fait qu'elle a porté sur un grand nombre d'animaux (1900 rats). Sept groupes de 100 à 150 rats Sprague Dawley de chaque sexe par groupe ont été constitués. L'aspartame leur a été administré dès l'âge de 8 semaines à des doses de 0, 80, 400, 2000, 10000, 50 000, ou 100 000 mg/kg de poids corporel par jour. Les doses administrées correspondaient à l'équivalent de quatre à cinq bouteilles d'un demi-litre de soda pour une personne de 70 kilos, soit la moitié de la dose journalière acceptable. Les animaux ont été suivis pendant toute la durée de leur existence.

5.1.2.2 - Les critiques des experts de l'EFSA et la réponse du Dr Soffritti

• A propos de la durée de l'étude

- **EFSA** : Paradoxalement, c'est ce que les experts européens reprochent à ce type d'étude. Selon les règles en vigueur dans les pays membres de « l'organisation de coopération et de développement économiques », les essais de carcinogénicité doivent se dérouler sur une durée « qui couvre la majorité de l'espérance de vie attendue », et non sur la durée entière de l'existence. Le protocole conseillé par la FDA (recommandations pour les études de carcinogénicité orale chez le rongeur), qui date de 1982, indique que « *les animaux doivent être exposés 7 jours sur 7 à la substance testée pendant au moins 104 semaines consécutives* » et que « *les études d'une durée supérieure à 130 semaines ne sont pas recommandées* ».

Les études « vie entière » ont été abandonnées il y a trente ans car dans ces expériences les animaux développent des maladies qui n'ont rien à voir avec le traitement et qui brouillent l'interprétation des résultats. Autre raison : les changements post-mortem qui interviennent dans les tissus sont plus fréquents dans ce type d'études et peuvent rendre difficile le travail des histopathologistes.

- **Dr Soffritti** : « *Le cancer est une maladie du dernier tiers de la vie, soixante quinze pour cent des cancers sont diagnostiqués chez les personnes de plus de 55 ans. Si vous arrêtez les*

expériences sur le rat à 110 semaines, alors qu'ils vivent 150 à 160 semaines, vous évitez le développement du cancer au moment précis où il devrait apparaître.

• **A propos des lymphomes et leucémies :**

- **EFSA :** « *Du fait de la petite taille des cages et de la promiscuité qui en découle, les rats étaient plus enclins à contracter des maladies inflammatoires chroniques telles que des infections pulmonaires ou rénales, terrain sur lequel se seraient développés ces lymphomes et leucémies* ».

- **Dr Soffritti :** « *Les inflammations ont touché aussi bien les animaux traités que ceux qui ne l'étaient pas, alors qu'il y a plus de cancers dans le groupe « aspartame ».*

• **A propos des lésions prénéoplasiques et néoplasiques du rein, du pelvis et de l'urètre :**

- **EFSA :** « *On sait de longue date que ces effets sont provoqués chez le rat par des produits irritants, qu'ils sont dus à un déséquilibre calcique, qu'ils sont spécifiques de l'espèce et ne s'appliquent pas à l'homme* ».

- **Dr Soffritti :** « *Ces lésions ont été trouvées sur des rats qui n'avaient pas de calcifications* »

• **A propos des tumeurs du système nerveux :**

- **EFSA :** « *Les schwannomes malins sont peu nombreux, la relation dose-effet a été très faible sur un large intervalle de dose et il existe une incertitude sur le diagnostic de ces tumeurs* ».

- **Dr Soffritti :** « *Il y a eu 16 cas de ce type, ils seraient dus au méthanol* »

5.1.2.3 - L'étude de cancérogenèse publiée en Septembre 2007

Effectuée également par la Fondation Ramazzini (33), sur deux groupes de 70 et 95 rats mâles et femelles, ayant reçu progressivement la dose de 0,4 et 2 mg/j/kg de poids corporel, à partir du douzième jour de vie foetale jusqu'à la mort naturelle. Les résultats confirment le potentiel cancérogène de l'aspartame même à faible dose, lequel est augmenté lorsqu'il est administré pendant la vie foetale.

5.1.3 – Une autre étude de cancérogenèse :

Citons l'étude de Gombos (1) publiée en janvier 1997 : l'administration d'aspartame à des souris femelles entraîne une augmentation de l'expression des gènes oncogènes surtout dans les organes hématopoïétiques, la moelle osseuse et le rein, même sans dépasser la DJA.

5.2 – Données épidémiologiques :

En 1996 Olney et al. (51), en se fondant sur les données du National Cancer Institute (Etats-Unis) dans la période 1975-1992, concluent à une augmentation significative de la fréquence des tumeurs cérébrales au milieu des années 80, période suivant la mise sur le marché de l'aspartame (50).

Mais l'utilisation de l'ensemble des données épidémiologiques aboutit à une conclusion différente : les tumeurs du cérébrales augmentent dès 1973, soit 8 ans avant l'introduction de l'aspartame (50). L'incidence des tumeurs cérébrales a augmenté de 1,6% de 1975 à 1979, avant l'introduction de l'aspartame, et diminué de 6,6% entre 1992 et 1996, alors que l'aspartame était massivement consommé. De surcroît, leur augmentation concerne surtout les plus de 65 ans qui sont aussi les moins gros consommateurs d'aspartame (50).

En France, les experts de l'AFSSA ont analysé les données de l'incidence et de la mortalité par tumeurs cérébrales malignes fournies par le réseau FRANCIM (2001), et mettent en évidence que la tendance à l'augmentation de mortalité par cancer du cerveau et d'autres parties du système nerveux est ancienne, puisqu'elle est apparue en 1950 et se poursuit jusqu'à nos jours. Par conséquent ces données épidémiologiques ne permettent pas de donner d'indication définitive sur une éventuelle relation existant entre aspartame et tumeurs cérébrales.

En 2005, les industriels de l'aspartame ont commandé une étude sur l'incidence des lymphomes, lymphomes non hodgkiniens et leucémies, en relation avec la consommation d'aspartame aux Etats-Unis entre 1973 et 2002. Les investigateurs ont utilisé pour cela le programme de « surveillance, épidémiologie et résultats » (SEER) du National Cancer Institute (NCI). Ils ont conclu qu'il n'y avait pas de parallèle entre les courbes d'incidence de ces cancers et la consommation d'aspartame. La consommation d'aspartame est montée en flèche entre son introduction au début des années 1980 et le milieu des années 90. La progression s'est un peu infléchie entre 1995 et 2002. L'incidence des lymphomes a légèrement diminué entre 1973 et 2002, alors que les taux de leucémie n'ont pas changé. L'incidence des lymphomes non hodgkiniens a augmenté entre 1973 et 1990, mais s'est relativement stabilisée depuis. Pour expliquer la progression des lymphomes non hodgkiniens depuis les années 1970, plusieurs études ont mis en cause l'exposition à des pesticides. Mais cette analyse a l'inconvénient majeur d'avoir été commandée par les industriels produisant l'aspartame.

En septembre 2006, des chercheurs du National Cancer Institute (NCI), publient les résultats d'une étude épidémiologique (43) conduite pendant cinq ans sur 285 079 hommes et 188 905 femmes âgés de 50 à 71 ans. Ils n'ont trouvé aucun lien entre la consommation d'aspartame et les risques de lymphomes, leucémies ou tumeurs du cerveau. L'étude se basait sur un questionnaire alimentaire rempli par les participants entre 1995 et 1996, qui donnait des détails sur les aliments consommés à l'époque. Les chercheurs ont calculé combien d'aspartame était ingéré, en particulier celui contenu dans les sodas, ou celui ajouté au thé et au café. Selon les conclusions des auteurs de l'étude celle-ci suggère que « *la consommation de boissons contenant de l'aspartame n'augmente pas le risque de cancers du cerveau ni de cancers hématopoïétiques* ». Mais cette étude n'a pas la force d'une étude prospective au cours de laquelle les volontaires renseignent les chercheurs plusieurs fois par an, et ce, pendant plusieurs années, sur leur alimentation et leur mode de vie.

Comme le fait si bien remarquer le Dr Soffritti : « *une question que l'on peut se poser est de savoir si l'aspartame est cancérigène dans la phase d'initiation de la maladie, dans sa phase de promotion ou dans sa phase de progression. Si c'est un initiateur, alors il ne faut pas s'attendre à voir le nombre de cancers augmenter chez des personnes d'âge mûr qui n'ont pas consommé d'aspartame dans leur enfance* ».

Donc le dossier épidémiologique de l'aspartame et du cancer n'est pas formellement clos.

6 - Les diverses manifestations cliniques ayant été imputées à la consommation d'aspartame

C'est avec le rapport de la Commission Européenne du 10 décembre 2002, que les experts ont passé en revue un grand nombre d'études menées sur l'effet de l'aspartame et de ses produits de dégradation sur les animaux de laboratoire ainsi que sur les humains. Voici leurs conclusions :

- Il n'y a aucun lien entre l'aspartame et des dommages causés aux gènes, ni avec le cancer.
- L'aspartame n'a pas d'effets sur la reproduction et le développement, à part pour des effets marginaux, à de très fortes doses 100 fois plus élevée que la DJA.
- L'aspartame ne cause pas de troubles du système nerveux.
- L'aspartame n'a pas d'effets sur le comportement, la cognition ou l'humeur, sauf éventuellement pour les personnes souffrant de dépression.
- Il n'a pas été établi que l'aspartame provoque des céphalées.
- Un grand nombre de scientifiques ont réfuté un possible lien entre l'aspartame et des crises d'épilepsie.
- L'aspartame n'occasionne pas d'allergies et il n'a pas non plus été établi qu'il entraîne une prise de poids.

Mais pour d'autres, l'aspartame serait de loin la substance la plus dangereuse sur le marché à être ajoutée aux aliments.

L'aspartame est tenu pour responsable de plus de 75% des réactions défavorables aux additifs alimentaires dont il a été fait rapport à la Food and Drug Administration (FDA).

Depuis 1995 la FDA a officiellement reconnu 92 effets secondaires à l'aspartame. Parmi ceux-ci, on trouve : céphalées et migraines à répétition, insomnies, prise de poids, éruptions cutanées, prurit, troubles de la vue, chute de cheveux, fatigue chronique, troubles de l'humeur avec agressivité difficile à contrôler, phobies, dépression, troubles profonds de la personnalité, vertiges, asthme, diarrhées, douleurs articulaires, hypertension, épilepsie, troubles de l'appétit, soif excessive, ballonnements abdominaux, oedèmes, pertes de mémoire, crises de panique, paranoïa, frilosité, confusion, sinusite, pathologies dentaires et gingivales, troubles menstruels, problèmes sexuels, diabète, tachycardie, tremblements, problèmes de thyroïde, schizophrénie, hyperactivité, fibromyalgie, arthrites, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, d'Alzheimer ou de Huntington, lupus, lymphome, tumeur du cerveau etc.

Les effets secondaires de l'aspartame peuvent apparaître rapidement ou se développer de façon insidieuse. Ils sont souvent réversibles après l'arrêt de sa consommation. (24)

Afin d'obtenir cette réversibilité, il est possible de réaliser un test d'éviction : 60 jours sans aspartame ni glutamate monosodique (autre substance neurotoxique). Pour que ce test d'éviction soit probant, il est préférable de cuisiner soi-même ses plats, d'éviter les viandes rouges qui contiennent une source naturelle de phénylalanine et de boire près de deux litres d'eau.

La plupart du temps par manque d'information, le consommateur d'aspartame, ainsi que son médecin, n'associent pas les symptômes présentés à la consommation d'aspartame. C'est alors que les troubles peuvent évoluer vers des lésions irréversibles, voire un décès prématuré.

Les personnes les plus à risque sont les femmes enceintes, les enfants, les personnes âgées et celles déjà atteintes de pathologies chroniques ou de troubles psychiques.

7 - Le principe de précaution et la consommation d'aspartame

7.1 – Le principe de précaution

Dans le passé, le principe de précaution s'est trouvé mobilisé en France pour des questions de santé publique et de sécurité alimentaire, qui plus est en contexte de crise, par exemple celui du prion chez la vache.

Il s'agit d'un principe quasi philosophique mettant en jeu, d'une part, des organisations militantes et des associations de victimes qui ont voulu en faire une sorte de droit au risque zéro, pour bloquer des innovations qui leur déplaisent ou faire reconnaître leur état de victimes et la faute des responsables supposés ; et d'autre part, différents cercles influents dans les milieux industriels et médicaux brandissant l'autorité de la science pour affirmer que ce principe serait contraire au progrès des connaissances et à l'innovation technologique.

A ce sujet, la loi française de 1995 dit, notamment : *« l'absence de certitudes, compte tenu des connaissances scientifiques et techniques du moment, ne doit pas retarder l'adoption de mesures effectives et proportionnées visant à prévenir un risque de dommages graves et irréversibles [...] à un coût économiquement acceptable ».*

Cette loi a été complétée en 1998 par l'arrêt de la Cour de justice des Communautés européennes qui précise l'application de ce principe de précaution au domaine de la santé. Cet arrêt dit notamment : *« qu'il doit être admis que, lorsque des incertitudes subsistent quant à l'existence ou à la portée de risques pour la santé des personnes, les institutions peuvent prendre des mesures de protection sans avoir à attendre que la réalité et la gravité de ces risques soient pleinement démontrées ».*

Au vu de cette législation, qu'en est-il de son éventuelle application à l'utilisation de l'aspartame dans l'alimentation humaine ?

7.2 – Le rapport bénéfice/risque de l'aspartame dans l'alimentation humaine

Le bénéfice apporté par l'utilisation de l'aspartame en nutrition humaine peut être considéré comme très faible, puisqu'il s'agit uniquement de donner, en l'absence de sucre, un goût sucré aux aliments. Il s'agit d'un additif alimentaire dépourvu de tout intérêt nutritionnel. Par contre, au vu des études publiées à ce jour sur le sujet, le risque délétère lié à son utilisation mérite que la question ne soit pas éludée par une simple critique méthodologique (12) des études les plus récentes (32, 33) ; mais plutôt par la poursuite d'études similaires.

Dans cet intervalle se pose donc le problème de la mise en œuvre du principe de précaution.

CONCLUSION

Alors que le débat a été soulevé, depuis de nombreuses années déjà, sur le devenir des composés issus de la métabolisation de l'aspartame ; alors que les preuves formelles de sa responsabilité dans certains problèmes de santé n'ont pas été apportées ; alors que de nombreux chercheurs ne pensent pas que l'aspartame puisse nuire à la santé de l'adulte, certains toxicologues s'inquiètent, malgré tout, de la capacité de l'embryon, du fœtus et de l'enfant à mettre en place les barrières de régulation qui existent chez l'adulte. Mais ne pouvons nous pas dire qu'elles pourraient avoir, également chez lui, des limites fort probablement inférieures à celles qui sont actuellement en vigueur ? A l'avenir, il sera nécessaire d'intégrer les données que la recherche en pharmacogénétique pourra apporter en ce qui concerne la métabolisation des additifs alimentaires en général et de l'aspartame en particulier, permettant ainsi une indispensable individualisation dans la prévision des risques à moyen et à long terme. Cet avis est complètement à l'opposé de la situation actuelle où les experts se permettent de fixer une dose journalière acceptable identique pour 100% de la population, ce qui, à l'ère de la pharmacogénétique peut déjà être considéré comme une aberration scientifique majeure. Dans cette attente, et comme le dit si bien Jean François Narbonne (38, 39), l'un des meilleurs spécialistes français de toxicologie et de sécurité sanitaire des aliments, chercheur à l'AFSSA, nous pensons avec lui que « *les édulcorants comme l'aspartame n'ont rien à faire dans notre alimentation* ».

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - GOMBOS K. et al. *The effect of aspartame administration on oncogene and suppressor gene expressions*. In Vivo, **2007** Jan-Feb; 21(1):89-92. Institute of Public Health, Pécs, Hungary.
- 2 - GALLUS S. et al. *Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies*. Ann. Oncol. **2007** Jan; 18(1):40-4. Instituto di Recherche Farmacologica Mario Negri, Milan, Italy.
- 3 - LIM. U. et al. *Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. **2006** Sep;15(9):1654-9; National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Rockville, MD, USA.
- 4 - VENCES-MEJIA A. et al. *The effect of aspartame on rat brain xenobiotic-metabolizing enzymes*. Hum Exp Toxicol, **2006** Aug;25(8):453-9. Laboratorio de Toxicologia Genetica, Instituto Nacional de Pediatria, Insurgentes Sur, Mexico.
- 5 - MEAD N. *Sour Finding on Popular Sweetener: increased Cancer Incidence Associated with Low-Dose Aspartame Intake*. Environ Health Perspect, **2006** March: 114(3):A176. National Institute of Environmental Health Science, USA.
- 6 - LAU K. et al. *Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test*. Toxicol Sci. **2006** Mar;90(1):178-87. University of Liverpool, Developmental Toxicopathology Unit, UK.
- 7 - CHUNG M.S. et al. *Daily intake assessment of saccharin, stevioside, D-sorbitol and aspartame from various processed food in Korea*. Food Addit contamin. **2005** Nov;22(11):1087-97. Korea Health Industry Development Institute, Seoul, Korea.
- 8 - SMEETS P.A. et al. *Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories*. Am J Clin Nutr. **2005** Nov;82(5):1011-6. Image Sciences Institute, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.
- 9 - FINER N. *Aspartame and its effect on health*. BMJ. **2005** Feb;310-330. Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK.
- 10 - RENCUZOGULLARI E. et al. *Genotoxicity of Aspartame*. Dug Chem Toxicol. **2004** Aug;27(3):257-68. Biology Department, Faculty of Arts and Sciences, Natural and Applied Sciences Institute, Cukurova University, Adana, Turkey.
- 11 - THIERRY SOUCCAR. *Nutrition : la vérité si je mange*, Sciences et Avenir. Avril **2003**, n° 675, pp. 74-75
- 12 - AFSSA. *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**, [en ligne]. www.afssa.fr/ftp/basedoc/aspartam%202002aaat2000sa0249.pdf
- 13 - DENIL M. et LANNOYE P. *Guide des additifs alimentaires*. Les précautions à prendre. Frison-Roche. Juillet **2001**, pp. 100-101.
- 14 - INSTITUT FRANÇAIS DE LA NUTRITION. *Les additifs*. Dossier Scientifique N°10. Septembre **1998**, pp. 61-62-65-66
- 15 - LEGIFRANCE. *Textes généraux ministère de l'économie, des finances et de l'industrie : directive 94/35/CE du 30 juin 1994 concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires*. **1994**, J.O.
[en ligne] : www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=ECOC9700107A
- 16 - MULTON J-L. *Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires*. Sciences et Techniques alimentaires. Tec § Doc, Lavoisier. **1992**, pp 45-54-59-61-73-316-318-330.

- 17 - MOLL N. et MOLL M. *Additifs alimentaires et auxiliaires technologiques*. Chimie et santé. Masson. **1990**, pp. 99-100-101-102.
- 18 - CHEFTEL J-C, CUQ J-L et LORIENT D. *Protéines alimentaires*. Tec & Doc, Lavoisier. **1985**.
- 19 - UNIVERSITE DE LYON. *Déplacement d'équilibre*, **2002**,
[en ligne] : www.ens-lyon.fr/DSM/magistere/projets_biblio/2002/jrouzair/equilibre.htm
- 20 - Chemical Industry Education Center. *Aspartame*, Chemical Industry Education Centre, University of York, Heslington, York (UK), YO10 5DD
[en ligne]: www.uvseg.org/catalysis/aspartame/aspartame3.htm
- 21 - UNIPEX. *Acide DL-Malique, le goût d'aujourd'hui et de demain* [en ligne] :
<http://195.68.24.130/unipexins/fra/html>
- 22 - Aspartame Information Center. *Aspartam benefits*, **2006**, [en ligne] :
www.aspartame.org/aspartame_benefits.html
- 23 - Académie Nancy Metz. *Les acides aminés* [en ligne]. Disponible sur :
www.ac-nancy-metz.fr/enseign/physique/CHIM/Jumber/aminoacides.htm
- 24 - ASPARTAME CONSUMER SAFETY NETWORK.
L'amère vérité sur l'aspartame, Extrait de Nexus Magazine, Volume 2, 28 (Oct-Nov **95**) et Volume 3 [en ligne]: www.earthrainbownetwork.com/AspartameTruth.htm
- 25 - INTERNATIONAL SWEETENERS ASSOCIATION. First European conference on aspartame: Putting safety and benefits into perspective. Synopsis of presentations and conclusions (12th July **2007**) [en ligne]: www.sweeteners.org
- 26 - Aspartame Information Center. *Aspartam expert*, **2006**,
[en ligne]: www.aspartame.org/aspartame_experts.html
- 27 - UNIVERSITY OF NEWFOUNDLAND CANADA. *Defects of Phenylalanine Metabolism: Phenylketonuria*, **2002**, [en ligne]: <http://www.mun.ca/research/overview/>
- 28 - U. S. Food and Drug Administration (FDA), **2004**, *FOOD ALLERGIES*
[en ligne]: www.cfsan.fda.gov/~dms/wh-ahrg1.html
- 29 - TEPHLY TR. *Comments on the purported generation of formaldehyde and adduct formation from the sweetener aspartame*. Life Sci. **1999**;65(13):PL157-60.
- 30 - TROCHO C, PARDO R, RAFECAS I, VIRGILI J, REMESAR X, FERNANDEZ-LOPEZ JA, ALEMANY M. *Formaldehyde derived from dietary aspartame binds to tissue components in vivo*. Life Sci., **1998**, 63(5) 337-349.
- 31 - Comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission européenne (CSAH ou SCF, pour Scientific Committee on Food)) *Consensus scientifique sur l'aspartame*, **2002**, [on line]: <http://www.greenfacts.org/fr/aspartame>
- 32 - SOFFRITTI et al. *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, Cesare Maltoni Cancer Research Center, European Ramazzini Foundation of Oncology and Environmental Sciences, Bologna, Italy. www.ramazzini.it
- 33 - SOFFRITTI et al. *Lifespan Exposure to Low Doses of Aspartame Beginning During Prenatal Life Increases Cancer Effects in Rats*, Environ Health Perspect, **2007** Sep;115(9):1293-7, European Ramazzini Foundation of Oncology and Environmental Sciences, Bologna, Italy. www.ramazzini.it
- 34 - BLAYLOCK Russell L. *Excitotoxins: the taste that kills*, **1996**, Health Press, 320 p., ISBN-13: 978-0929173252
- 35 - TAP Julien, COLLARD Gaétane, *Aspartame, rapport de projet tutoré Licence SIAL*, Fév **2004**, Université Paris XII, 39 p.
- 36 - REMESY Christian *Que mangerons nous demain ?* Editions Odile Jacob, **2005**, 303 p.

- 37** – CHOS Didier *La vérité si je mange ! Alimentation Santé et Micronutrition* Jacques-Marie Laffont Editeur, **2004**, 301 p.
- 38** – NARBONNE Jean-François, MAMERE Noël, *Toxiques affaires : de la dioxine à la vache folle*, **2001**, Ed. Ramsay, 205 p., ISBN-13: 978-2841145140
- 39** – NARBONNE Jean-François, *Les édulcorants n'ont rien à faire dans notre alimentation*, interview accordé à la revue La Nutrition, **2006**, [en ligne] <http://www.lanutrition.fr/Jean-Fran% C3%A7ois-Narbonne-% C2%AB-Les-% C3%A9dulcorants-n-ont-rien-% C3%A0-faire-dans-notre-alimentation-% C2%BB-a-921-74.html>
- 40** - SMEETS P, de GRAAF C, TAFLEU A, VAN OSCH, VAN DER GROND J, *Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic Responses to sweet taste and calories*. Am. J. Clinical Nutrition, Nov **2005**; 82: 1011 - 1016.
- 41** – ROBERTS H. J. *Aspartame products : Potentially dangerous to infants, children and the future generations*, [en ligne] : http://www.mpwhi.com/report_on_aspartame_and_children.htm
- 42** – NIEOULLON André, *La théorie de l'excitotoxicité et l'implication potentielle des acides aminés excitateurs dans les processus dégénératifs*, 2000, Université de la Méditerranée, Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Fonctionnelle CNRS 31, Joseph Aiguier 13402 Marseille Cedex 20, [en ligne] : <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/excitotoxicite.htm>
- 43** – NATIONAL CANCER INSTITUTE, *Aspartame-sweetened Beverages Do Not Raise Leukemia, Lymphoma or Brain Cancer Risk in Humans*, **2006** Sept, [en ligne] : http://www.beverageinstitute.org/healthcare_professionals/pdf/aspartame_cancer_study_sept2006a.pdf
- 44** – BARANOVA Helena, *Nos gènes, notre santé et nous*, Ed. Armand Colin, **2004**, 215 p., ISBN-13: 978-2200267537
- 45** – SOFFRITTI Morando, *L'aspartame est bien un agent cancérogène*, Interview de la revue « La nutrition », **2007**, [en ligne] : <http://www.lanutrition.fr/Morando-Soffritti-% AB-L-aspartame-est-bien-un-agent-canc% E9rog% E8ne-% BB-a-928.html>
- 46** - SOUCCAR Thierry, *La conspiration de l'aspartame*, Consosante, **2006** mai, 26-28, [en ligne] : www.lanutrition.fr/l-aspartame-est-il-toxique-cs-164-html #ancre849
- 47**- GOUGET C, *Aspartame attention danger !*, [en ligne] : <http://www.ladietetiquedutao.com/aspartame.html> (consulté le 10-01-07)
- 48** -EFSA: *Avis du groupe scientifique sur les additifs alimentaires, les arômes, les auxiliaires technologiques et les matériaux en contact avec les aliments relative à une nouvelle étude de cancérogénicité à long terme sur l'aspartame*, mise à jour du 05/05/2006 [en ligne] : <http://efsa.europa.eu/EFSA/efsa>, consulté le 23/09/2007
- 49** – *Aspartame*, Wikipedia [en ligne] : <http://fr.wikipedia.org/wiki/aspartame> consulté le 25/09/07
- 50** - SOUCCAR T, *L'aspartame est-il toxique ?* Consosante **2006** mai 16-28 [en ligne] : www.lanutrition.fr/l-aspartame-est-il-toxique-cs-164-html #ancre849
- 51**- OLNEY J. *Increasing brain tumor rates : Is there a link to aspartame ?* J Neurolpathol Exp Neurol **1996**, 55 :1115-1123 .
- 52** – Excitotoxicité, [en ligne]: <http://fr.wikipedia.org/wiki/excitotoxicit%C3%A9> (consulté le 12/10/07)
- 53** – Aspartame, [en ligne]: <http://fr.wikipedia.org/wiki/Aspartame> (consulté le 12/10/07)
- 54** – FERLAND A, BRASSARD P, POIRIER P, *Is Aspartame Really Safer in Reducing the Risk of Hypoglycemia During Exercise in Patients With Type 2 Diabetes?*, Diabetes Care, **2007** Jul;30(7):e59. Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie, Hôpital Laval, Université Laval, 2725 Chemin Sainte-Foy, Sainte-Foy, Québec, Canada G1V 4G5. E-mail: paul.poirier@crhl.ulaval.ca