



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

L'ASPARTAME, UN EDULCORANT SANS DANGER ?
REVUE DE LA LITTERATURE SUR LES RISQUES LIES A SON
UTILISATION.

Présentée et soutenue publiquement le 19 Novembre 2014 à 16 heures
Pôle Formation
Par Melly Léoline NGASSA NDEUKOU

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Monique ROMON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Raymond GLANTENET

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Bertrand STALNIKIEWICZ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

NC	Non Calculable
ADN	Acide Désoxyribonucléique
Ppm	Particules Per Million
TGO	Glutamo-Oxaloacétate Transferase
TGP	Glutamo-Pyruvate Transferase
PAL	Phosphatases Alcalines
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
IMC	Indice de Masse Corporelle
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CYP 1A1	Cytochrome P1A1
AhR	Aryl hydrocarbon Receptor
GR	Glucocorticoids Receptor
AIF	Apoptosis Inducing Factor
CCK	Cholecystokinine
GLP-1	Glucagon Like Peptide -1
Apo A-I	Apolipoprotéine A –I
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein

Table des matières

RESUME.....	1
CONTEXTE.....	2
I- Découverte et mise sur le marché de l’aspartame.	2
II- Utilisation de l’aspartame.....	2
III- Effets indésirables de l’aspartame : des avis contradictoires.	3
INTRODUCTION.....	5
MATERIELS ET METHODES	6
I- Sélection des données :	6
A- Moteurs de recherche.....	6
B- Mots clés et équations de recherche	6
C- Critères d’inclusion et d’exclusion	6
II- Evaluation méthodologique des articles :.....	7
RESULTATS	8
I- Etudes quantitatives :	10
A- Etudes quantitatives de qualité méthodologique correcte.	10
B- Etudes quantitatives de faible qualité méthodologique :.....	13
1- Effets sur la morbidité :.....	13
2- Effets cliniques :	17
3- Effets cellulaires :.....	18
4- Effets biologiques :	21
5- Autres études.....	24
II- Descriptions de cas.....	25
DISCUSSION	28
I- Analyse critique de la méthodologie.....	28
A- Points forts de la méthodologie.	28
B- Limites de la méthodologie.	28
II- Analyse critique des résultats.....	28
CONCLUSION	32
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	33

RESUME

Contexte : Les résultats des études sur les risques liés à la consommation d'aspartame sont contradictoires. De nombreux effets indésirables, notamment cancérigènes, lui ont été attribués, tandis qu'il est considéré comme sûr par de nombreuses agences de régulation alimentaire. Ce travail a donc été mené afin de répondre aux interrogations sur la dangerosité de l'aspartame.

Méthode : Une revue opportuniste de la littérature a été menée sur les bases de données Pubmed, BDSP (Banque de Données en Santé Publique), Cochrane, Embase, Cismef (Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française), Refdoc et Google Scholar. Les articles publiés depuis 2004 et portant sur les effets indésirables de l'aspartame ont été analysés et leur qualité méthodologique évaluée à l'aide du score Jadad.

Résultats : 51 articles ont pu être analysés, dont 8 portant sur des études quantitatives de bonne qualité méthodologique, 2 sur des méta-analyses et 9 sur des descriptions de cas. De nombreux effets indésirables étaient décrits dans les études quantitatives. Ils étaient principalement cancérigènes, neurologiques, génétiques, cellulaires, et métaboliques. Les descriptions de cas suggéraient que l'aspartame pourrait entraîner des réactions cutanées, des douleurs musculo-squelettiques chroniques, des migraines, des thrombopénies et en cas de surdosage, des crises convulsives ou un coma hyperosmolaire diabétique.

Conclusion : La majeure partie des études présentaient des faiblesses méthodologiques. L'aspartame pourrait avoir un effet neurologique à type d'altération de l'orientation spatiale, mais cela doit encore être confirmé. Par contre, les effets cancérigènes ne sont pas prouvés. Au total, aucun effet indésirable scientifiquement prouvé chez l'homme ne peut être attribué avec certitude à l'aspartame.

CONTEXTE

I- Découverte et mise sur le marché de l'aspartame.

L'aspartame est un édulcorant de synthèse, se présentant sous la forme d'une poudre blanche cristallisée, inodore. Il est utilisé pour son pouvoir sucrant près de 200 fois supérieur à celui du saccharose, et son apport calorique presque nul. (2)

Il a été accidentellement découvert en 1965 par un chimiste américain, J. Schlatter alors qu'il travaillait sur un traitement des ulcères gastriques. Sa première autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée aux Etats-Unis en 1974, puis suspendue quelques mois plus tard, face à des doutes sur un effet cancérigène. Après réévaluation d'études animales une nouvelle AMM a été délivrée en 1981. En France son utilisation est autorisée depuis 1988. (1)

II- Utilisation de l'aspartame.

L'aspartame est actuellement présent dans près de 6000 produits. Il est également utilisé comme édulcorant de table. (2) (3) Sa dénomination définie par les autorités européennes est par E 951. C'est donc sous cette appellation qu'on le retrouve parfois sur les étiquetages de produits.

Différentes agences de régulation alimentaire telles que la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis, le SCF (Scientific Committee of Food) puis l'EFSA (European Food and Safety Agency) en Europe, ou la JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), ont défini une dose journalière admissible d'aspartame (DJA), afin de réguler son utilisation. Cette valeur a été déterminée sur la base d'études de toxicité réalisées sur des animaux. (2) (3)

La DJA est de 40 mg/kg/j en Europe (SCF, 1985), de 50 mg/kg/j aux Etats-Unis (FDA, 1984) et de 40 mg/kg/j pour la JECFA (1980). (3)

Des réévaluations complémentaires de la sureté de l'aspartame ont été réalisées en Europe, en 1988, 1997, 2002 par la SCF et ensuite en 2005 2006, 2009 et 2013 par l'EFSA. Elles ont toutes confirmé cette DJA. (3)

L'intérêt porté à l'aspartame vient de son fort pouvoir sucrant et de sa très faible teneur calorique. Il aiderait ainsi à contrôler des facteurs de risques cardiovasculaires tels que le diabète, et l'obésité.

III- Effets indésirables de l'aspartame : des avis contradictoires.

Depuis sa mise sur le marché, l'aspartame a souvent été accusé d'être nocif pour la santé, malgré les avis contraires de nombreuses agences de régulation alimentaire telles que l'EFSA, le CSAH, l'ANSES, la FDA.

De plus, certaines études réalisées ces dernières années chez l'homme ou chez l'animal, ont conclu à l'existence d'un lien entre la dose d'aspartame reçue et des effets indésirables tels que la prématurité, l'apparition de tumeurs, de troubles cognitifs ou de lésions cérébrales.

Une étude danoise réalisée en 2010 sur des femmes enceintes a ainsi conclu à une augmentation du risque de prématurité, liée à la consommation d'aspartame. Deux études menées en 2006 et 2010 à l'institut Ramazzini en Italie ont quant à elles conclu à une augmentation de cas de lymphomes, de leucémies, de tumeurs du foie, du poumon et des voies urinaires.

Cependant ces résultats ont été contestés par de nombreux experts, qui soulignaient les limites méthodologiques de ces études, l'utilisation de souches d'animaux non adaptées, l'usage dans les tests de doses d'aspartame très largement supérieures à la consommation moyenne, et des conclusions incohérentes.(4, 5)

Il semblerait toutefois que ces études aient été beaucoup plus médiatisées que celles concluant à la sureté de l'aspartame, ou que les rapports des organismes de régulation alimentaire réaffirmant la totale innocuité de l'aspartame en dessous de la dose journalière admissible. (4, 5)

En Europe, l'EFSA a publié en Décembre 2013 son rapport sur l'utilisation de l'aspartame, et a confirmé la DJA à 40 mg/kg/ jour. Elle a conclu à la sûreté de l'aspartame, dont les niveaux de consommation moyens sont selon elle, largement inférieurs à ce seuil. En effet pour atteindre cette DJA un adulte de 60 kg devrait par exemple consommer son café avec une centaine de sucrées à l'aspartame par jour, ou boire une douzaine de canettes de boissons lights contenant la dose maximale autorisée d'aspartame. (2)

Toutefois, selon l'EFSA, cette DJA ne s'applique pas aux patients atteints de phénylcétonurie, une affection génétique rare rendant impossible le métabolisme de la phénylalanine qui est l'un des produits de dégradation de l'aspartame. (2)

L'EFSA a également exclu tout risque potentiel de cancer ou de trouble cognitif liés à l'aspartame, chez les enfants et les adultes. De plus, il n'y aurait d'après elle, aucun risque fœtal à consommer de l'aspartame durant la grossesse. (2)

INTRODUCTION

Les résultats des études sur les effets de l'aspartame sont contradictoires. Certaines concluaient à l'existence d'effets indésirables liés à la consommation d'aspartame. C'est le cas de l'étude de Soffritti et al. Réalisée en 2010 sur des rongeurs, qui concluait que l'aspartame était un agent cancérigène dans de multiples sites (carcinomes hépatocellulaires, carcinomes broncho-alvéolaires) chez les rongeurs, particulièrement chez les rats (mâles et femelles) et chez les souris (mâles) (6).

D'autres études concluaient à l'innocuité de cet édulcorant. C'est le cas de Gallus S et al. en 2007 pour qui il n'y avait aucun risque cancérigène prouvé (oto-rhino-laryngologique, digestif, rénal, mammaire, ovarien, prostatique), au terme d'une vaste étude cas-témoins réalisée en Italie. (7)

L'EFSA a réaffirmé dans un rapport d'Octobre 2013, la sureté de l'aspartame à une dose inférieure à la DJA de 40mg/kg/j.

Une revue opportuniste de la littérature a été menée afin de répondre aux interrogations sur la dangerosité de l'aspartame.

MATERIELS ET METHODES

I- Sélection des données :

A- Moteurs de recherche.

La revue de la littérature a été menée sur les moteurs de recherche suivants :

- Pubmed
- BDSP : banque de données en santé publique
- Cochrane
- Embase
- Cismef : Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française
- Refdoc
- Google Scholar

B- Mots clés et équations de recherche

La recherche a été menée avec l'équation booléenne suivante :

Aspartame/side effects" OR "aspartame/adverse effects" OR "aspartame/safety" OR "aspartame/toxicity" OR "aspartame/poisoning" OR "aspartame/cancer" OR "aspartame/weight gain".

C- Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Article datant de 10 ans et moins ; soit ayant été publié entre 2004 et 2014.
- Etude quantitative, méta-analyse ou description de cas.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Article rédigé dans une langue autre que français et anglais, dont le résumé n'était pas dans l'une de ces deux langues.

- Autres types d'articles : textes d'opinion, études qualitatives, rapport d'agence, revues de la littérature.

II- Evaluation méthodologique des articles :

Les étapes précédentes ont abouti à une liste d'articles qui ont servi de matériel pour cette revue de la littérature.

Ces articles ont ensuite été classés en 2 groupes : études quantitatives et méta-analyse dans le premier groupe et descriptions de cas dans le deuxième groupe.

Une évaluation de la qualité méthodologique des études du premier groupe a ensuite été réalisée, à l'aide du score Jadad. Il s'agit d'une échelle simple et validée s'appliquant aux études quantitatives particulièrement lorsqu'elles sont contrôlées et randomisées. La qualité d'une étude évalue la probabilité que les résultats représentent fidèlement la réalité. (8)

Le score de Jadad dépend de la randomisation de l'étude, de sa réalisation en double aveugle et de la description des perdus de vue ou des retraits de l'étude. Pour chacun des 5 critères testés on attribue 1 ou 0 point selon le tableau suivant :

	Oui	Non
Etude décrite comme randomisée ?	1	0
Randomisation correcte ?	1	0
Patients décrits comme aveugle ?	1	0
Evaluateur décrit comme aveugle ?	1	0
Perdus de vue et sortis de l'étude décrits ?	1	0
Total	Sur 5 points	

Le score Jadad a donc été calculé pour chacun des articles quantitatifs ou méta analyses retenus.

Un score inférieur à 3 correspondait à une étude de faible qualité méthodologique. Tandis qu'un score supérieur ou égal à 3 indiquait une bonne qualité méthodologique.

Une analyse des résultats de ces différentes études a ensuite été réalisée.

Les articles répertoriés dans le deuxième groupe, à savoir les descriptions de cas, ont également été analysés.

RESULTATS

La recherche a été réalisée de Juin 2012 à Avril 2014. Une veille documentaire a ensuite été menée en Septembre 2014.

Sur la base des mots clés et équations booléennes, un total de 350 articles a été identifié sur Pubmed, et 2 sur Cochrane. Les recherches sur les autres moteurs de recherche ont été infructueuses. Les 352 articles identifiés avaient tous été publiés entre 1975 et 2014 dont 119 d'entre eux datant de moins de 10 ans qui ont été retenus.

Après une sélection grâce aux critères d'inclusion et d'exclusion, il restait 51 articles. La veille documentaire a identifié 6 articles supplémentaires. Après leur avoir appliqué les mêmes étapes de sélection que précédemment, il n'en a été retenu que 4. Soit un total de 55 articles sélectionnés.

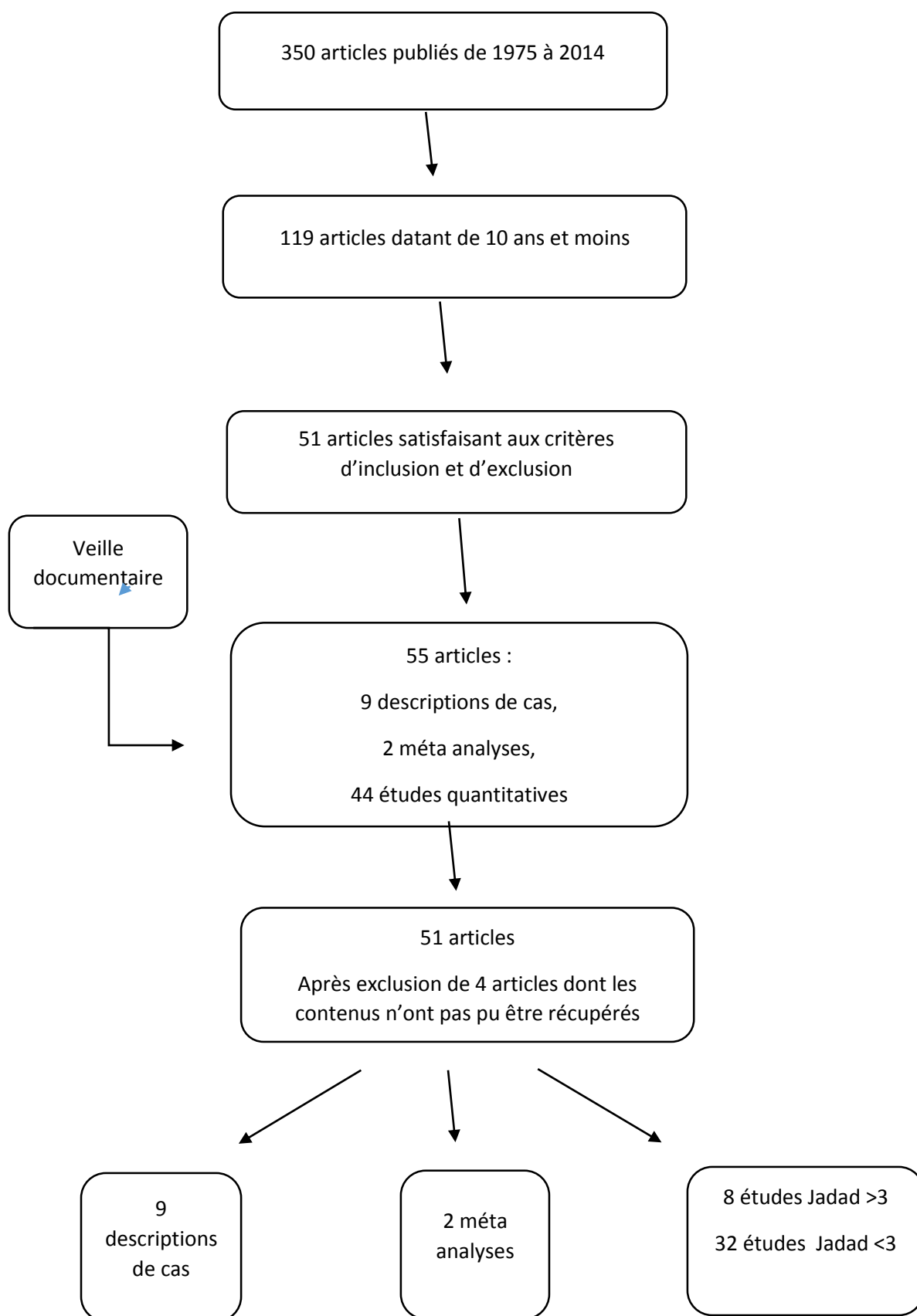
Par la suite, 4 articles n'ont pas pu être analysés, du fait de l'indisponibilité de leur texte intégral.

Au final, 51 articles ont été analysés, parmi lesquels : 9 descriptions de cas, 2 méta-analyses et 40 études quantitatives.

Les différentes étapes de la sélection sont présentées dans la figure 1.

L'évaluation de la qualité méthodologique de ces études quantitatives et méta-analyses a retrouvé 8 études au score de Jadad supérieur à 3 et 34 au score inférieur à 3.

Figure 1



I- Etudes quantitatives :

A- Etudes quantitatives de qualité méthodologique correcte.

8 études quantitatives avaient un score Jadad supérieur ou égal à 3, témoignant d'une qualité méthodologique satisfaisante et de résultats reflétant la réalité. (9) Ces études sont présentées dans le tableau 1.

Chez l'Homme, l'aspartame avait des effets neurologiques négatifs tels que la majoration de l'irritabilité, de la dépression et la baisse des performances lors de tests d'orientation spatiale. (9)

Des études menées chez l'homme et chez le rat concluaient à une prise de poids liée à la consommation d'édulcorants dont l'aspartame, et à un apport calorique global équivalent à celui obtenu en consommant du sucre. (10 11 15)

D'autre part, l'aspartame entraînait chez le rat des tumeurs malignes, de leucémies, de lymphomes, de carcinomes rénaux et de l'uretère, et de schwannomes malins. (16)

L'aspartame entraînait également une altération du système antioxydant dans le cerveau et le foie du rat, en réduisant l'activité de la glutathion réductase et le taux de glutathion dans les deux organes. (12 13)

Tableau 1

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Méthodes d'évaluation	Résultats significatifs
Lindseth GN <i>et al.</i> Res Nurs Health (9)	2014	5	Essai contrôlé randomisé (ECR)	Adultes en bonne santé	Effets sur la dépression, l'humeur, les céphalées et la cognition.	Majoration de l'irritabilité, de la dépression sous aspartame Diminution des résultats aux tests d'orientation spatiale sous aspartame Pas de modification de la cognition.
Reid M <i>et al.</i> , Br J Nutr. (10)	2014	3	ECR	Femmes obèses, en bonne santé, ne suivant aucun régime	Biométries : poids, pli cutané, tour de taille, masse grasse, masse hydrique, masse maigre. Alimentation, humeur et activité physique.	Perte de poids de 0 à 47 kilos pour les 2 groupes, par rapport au poids escompté d'après le modèle de l'Institut national (américain) du diabète et des maladies rénales et digestives. Prise de poids significativement plus faible que prévu et pas d'augmentation significative de l'apport calorique dans le groupe recevant du sucre. Baisse significative de la consommation volontaire rapportée de sucres, féculents et graisses due à la prise de sucre. Pas d'effets sur l'appétit et l'humeur.
Feijó Fde M <i>et al</i> Appetite (11)	2013	3	ECR	Rats adultes de type Wistar	Poids et quantité de nourriture	Les rats recevant de l'aspartame ou de la saccharine présentaient une prise de poids plus importante que ceux recevant du sucre ; à régime alimentaire équivalent. On avait également un apport calorique similaire dans tous les groupes bien que les édulcorants apportent moins de calories que le sucre.
Abhilash M <i>et al.</i> Drug Chem Toxicol (12)	2013	3	ECR	Rats mâles de type Wistar	Taux de glutathion dans le cerveau, activité de la glutathion réductase et examen anatomopathologique du cerveau des rats	Les concentrations de Glutathion réduit et l'activité de la Glutathion réductase étaient significativement plus bas à la dose de 1000 mg/kg d'aspartame. De même une réduction significative de glutathion réduit a été observée à la dose de 500 mg/kg d'aspartame. Les analyses histopathologiques ont montré une légère congestion vasculaire cérébrale dans le groupe de 1000mg/kg d'aspartame.

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Méthodes d'évaluation	Résultats significatifs
Abhilash M <i>et al</i> Food Chem Toxicol. (13)	2011	3	ECR	Rats de type Wistars	Taux de glutathion dans le foie, activité de la glutathion réductase, examen anatomopathologique du cerveau des rats	Le groupe ayant reçu 1000 mg/kg/j d'aspartame présentait une hausse significative des TGO TGP PAL et GGT ainsi qu'une baisse significative de la glutathion réductase, de la glutathion peroxydase et du glutathion réduit. Ce dernier était significativement réduit dans les 2 groupes aspartame. L'examen histologique retrouvait une infiltration hépatique de leucocytes dans le groupe ayant reçu de l'aspartame à 1000 mg/kg/j.
Chamberlain SM <i>et al. Dig Dis Sci</i> (14)	2007	4	ECR	Patients devant subir une coloscopie	Qualité de la préparation colique et variations d'électrolytes sériques.	On ne retrouvait pas de différence significative entre les 2 groupes, en termes de qualité de la préparation, de taux de sodium, de potassium, d'urée, de créatinine, et du rapport urée/créatinine. La phosphorémie était significativement plus élevée dans le groupe aspartame.
Reid M <i>et al. Br J Nutr</i> (15)	2007	4	ECR	Femmes de poids normal	L'apport énergétique, l'humeur et les mesures anthropométriques : IMC (indice de masse corporelle), masses grasse maigre et hydrique.	L'apport énergétique moyen quotidien était majoré par rapport à l'état de base et associé à une tendance non significative de prise de poids chez les sujets recevant du saccharose. On n'avait pas d'effets sur l'appétit ou l'humeur.
Belpoggi F <i>et al. Ann N Y Acad Sci</i> (16)	2006	3	ECR	Rats mâles et femelles	Apparition de tumeurs malignes	L'aspartame entraîne : une augmentation de l'incidence de tumeurs malignes, une augmentation de leucémies et lymphomes, une augmentation significative de l'incidence de carcinomes rénaux et de l'uretère chez les femelles, une augmentation de l'incidence de schwannomes malins.

Tableau 1

B- Etudes quantitatives de faible qualité méthodologique :

Au total, 34 études quantitatives dont 2 méta-analyses ont été examinées. Cette proportion importante d'études de faible qualité méthodologique peut s'expliquer par plusieurs raisons :

- Le score Jadad n'était pas applicable à toutes les études. Certaines études notamment rétrospectives ne permettaient pas de le calculer. Elles ont été considérées comme de faible qualité.
- De nombreuses études purement expérimentales ont été répertoriées. Elles n'avaient pas été réalisées en aveugle ou de façon randomisée. Ce qui diminuait leur score Jadad.
- Dans certaines études la méthodologie était décrite très brièvement, sans précision sur leur caractère randomisé ou pas, en aveugle ou pas. Leur score de Jadad était alors considéré comme très faible voire nul.

Ces différentes études ont mis en évidence de nombreux résultats parfois contradictoires. Elles ont été classées par type de critères d'analyse, et présentées dans les tableaux 2 à 6.

1- Effets sur la morbidité :

Ces études sont toutes représentées dans le tableau 2.

➤ Effets cancérigènes

Chez les rongeurs, l'aspartame augmentait le risque de survenue de carcinomes hépatocellulaires, de carcinomes broncho alvéolaires, de lymphomes, de leucémies et de tumeurs malignes rénales et urétérales et de tumeurs malignes neuro périphériques cancers du sein, (17 19 20) Une étude réalisée chez l'Homme concluait à un risque de tumeurs urinaires plus élevé chez les patients consommant des édulcorants dont l'aspartame par rapport à ceux n'en consommant pas. (18)

A l'inverse, des études menées chez l'Homme concluaient à l'absence de lien entre la consommation d'édulcorants dont l'aspartame et l'apparition de cancers de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, du colon, du sein, des ovaires, des reins, de la prostate, de cancers hématopoïétiques, de gliomes et de glioblastomes. Une méta analyse menée chez les rongeurs confirmait cette absence d'effets cancérigènes. (21 22 24)

➤ **Toxicité génétique**

L'aspartame avait des effets génotoxiques en entraînant une augmentation des aberrations chromosomiques chez les rongeurs. (25 26 27)

La consommation d'aspartame augmentait également l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs et d'oncogènes chez les souris. (28)

➤ **Troubles de la coagulation**

L'aspartame altérait le processus de coagulation chez les lapins en induisant des réseaux de fibrine plus denses et des agrégats plaquettaires plus granuleux. (29)

➤ **Effets neurologiques**

L'aspartame induisait une altération significative des capacités d'orientation spatiale chez les souris et modifiait les taux de glucose cérébral. Les taux de neurotransmetteurs ainsi que leur activité étaient également impactés. (30)

Tableau 2

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Méthode d'investigation	Résultats significatifs
Soffritti M <i>et al.</i> Am J Ind Med (17)	2010	1	Cohorte	Souris	Incidence de cancers	L'aspartame entraînait une majoration significative et dose dépendante de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires (CHC) chez les souris mâles. Ainsi qu'une majoration significative des CHC aux doses de 32000 et 16000 ppm. De plus on avait une majoration significative de l'incidence des carcinomes broncho-alvéolaires chez les mâles et dans le groupe 32000 ppm.
Andreatta MM <i>et al.</i> Prev Med (18)	2008	Non calculable (NC)	Cas témoins	Patients atteints de tumeurs urinaires vs pas de tumeurs.	Consommation d'édulcorants	Le risque de tumeurs était significativement plus élevé chez les consommateurs anciens (> 10 ans) d'édulcorants, par rapport aux patients n'en consommant pas.
Soffritti M <i>et al.</i> Basic Clin Pharmacol Toxicol (19)	2008	0	Cohorte	Rats et souris	Incidence de cancers	L'aspartame causait une augmentation significative de lymphomes, de leucémies et de tumeurs malignes rénales et urétérales chez les femelles et de tumeurs malignes neuro périphériques chez les mâles.
Soffritti M <i>et al.</i> Environ Health Perspect. (20)	2007	0	Cohorte	Rats	Incidence de cancers	L'incidence des lymphomes et leucémies chez les femelles était augmentée. De plus, l'étude montrait que lorsque l'exposition débute durant la vie fœtale, les lymphomes et leucémies chez les femelles apparaissent plus tôt. On notait également une augmentation significative des cancers du sein chez les femelles.
Gallus S <i>et al.</i> Ann Oncol (21)	2007	NC	Cas témoins Méta analyse	Patients atteints de cancers vs pas de cancers.	Patients consommateurs d'édulcorants.	Pas d'association entre la saccharine, l'aspartame ou d'autres édulcorants et le risque de survenue des cancers les plus communs: cavité buccale, pharynx, larynx, œsophage, colon, sein, ovaires, reins et prostate
Lim U <i>et al.</i> Cancer Epidemiol Biomarkers (22)	2006	1	Cohorte	Large échantillon humain sans antécédent de cancers	Incidence de cancers cérébraux et hématopoïétiques	Taux d'incidence des cancers hématopoïétiques, et gliomes comparables aux données d'une précédente enquête de l'institut national (américain) du cancer(23) On ne retrouvait pas d'association entre la consommation de doses importantes d'aspartame et la survenue de cancers hématopoïétiques, de gliomes ou de glioblastomes.

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Méthode d'évaluation	Résultats significatifs
Mallikarjun S1 <i>et al</i> Arch Environ Occup Health.(24)	2013	NC	Méta analyse	Rongeurs	Apparition de cancers	Absence d'effets cancérogènes significatifs chez les rongeurs.
Abd Elfatah AA <i>et al</i> Pak J Biol Sci. (25)	2012	1	Cohorte	Rats albinos	Effets cytogénétiques sur les cellules hépatiques et de la moelle osseuse.	Lésions histologiques de haut grade dans le tissu hépatique des rats traités, et augmentation des aberrations chromosomiques et des fragmentations d'ADN par rapport au groupe témoin.
Rencüzoğullari E <i>et al</i> Drug Chem Toxicol (26)	2004	0	Cohorte	Cultures cellulaires	Evaluation des aberrations chromosomiques, des échanges de chromatine sœur, de l'indice mitotique, de l'index de réplication et des micronucléi	L'aspartame induisait une augmentation d'aberrations chromosomiques à toutes les concentrations testées et à toutes les durées de traitement. Il entraînait également une baisse de l'index de réplication, à la plus forte concentration et à 48 heures d'exposition, et diminuait l'indice mitotique à toutes les concentrations et durées de traitement avec un effet dose dépendant. De plus il entraînait des micronucléi aux concentrations les plus élevées uniquement et avec un effet dose dépendant pour une exposition de 48 heures.
Alsuhaibani ES. Comp Funct Genomics (27)	2010	0	Cohorte	Souris	Apparition d'aberrations chromosomiques, d'échange de chromatine sœur. Evaluation de l'indice mitotique.	Il y avait une hausse significative des aberrations chromosomiques principalement liées à la chromatine, dans les groupes ayant reçu des doses de 35 et 350 mg/kg, par rapport au groupe contrôle et à celui ayant reçu 3,5 mg/kg d'aspartame. Cependant, l'aspartame n'induisait pas de hausse significative d'échange de chromatine sœur, et ne diminuait pas l'indice mitotique par rapport au groupe témoin.
Gombos K <i>et al</i> . In Vivo (28)	2007	0	Cohorte	Souris	Expression d'oncogènes et de gènes suppresseurs tumoraux dans différents organes	Il y avait une augmentation de l'expression d'oncogènes et de gènes suppresseurs tumoraux dans tous les groupes de cellules de la moelle osseuse, des reins et du tissu lympho- réticulaire. Dans le foie, les poumons et la rate, il y avait une augmentation de l'expression génique à la dose de 200 mg/kg/j d'aspartame administré, sans effet dose dépendante. Dans le groupe ayant reçu 2500 mg/kg/j d'aspartame, apparaissait une diarrhée osmotique.

Tableau 2

Tableau 2

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Méthode d'évaluation	Résultats significatifs
Pretorius E <i>et al.</i> Ultrastruct Pathol (29)	2007	0	Cohorte	Lapins	Réseaux de fibrine et agrégats plaquettaires.	Les réseaux de fibrine exposés à l'aspartame étaient plus denses, et les agrégats plaquettaires apparaissaient plus granuleux que dans le groupe contrôle.
Abdel-Salam OM <i>et al.</i> Med Pharmacol Sci. (30)	2012	0	Cohorte	Souris	Capacités cognitives: mémoire spatiale et sens de l'orientation.	Il y avait une altération significative des capacités d'orientation spatiale à la plus forte dose d'aspartame testée et une augmentation significative du temps nécessaire pour s'échapper d'un labyrinthe, en comparaison au groupe contrôle. Il y avait des variations significatives (augmentation ou baisse) du taux de glucose et de neurotransmetteurs cérébraux aux doses d'aspartame de 1,875 et 5,625mg/kg et une inhibition dose dépendante des sérotonine, noradrénaline et dopamine dans le cerveau.

2- Effets cliniques :

Ces études sont répertoriées dans le tableau 3.

➤ Effets sur l'humeur, le poids

La prise d'aspartame n'augmentait pas la consommation énergétique globale par rapport à la prise de saccharose, chez des femmes en surpoids testées pendant 4 semaines. Il n'y avait pas d'effets significatifs sur le poids, l'humeur et la faim. (31)

Inversement des études chez la souris montraient que l'aspartame seul ou associé au glutamate mono sodique entraînait une prise de poids. (40 41)

➤ Effets sur la contractilité musculaire de la vessie

L'aspartame, de même que d'autres édulcorants, augmentait significativement la contractilité du détrusor vésical chez le rat. (32)

Tableau 3

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Méthode d'évaluation	Résultats significatifs
Reid M <i>et al</i> Appetite (31)	2010	2	Cohorte	Femmes en surpoids	Poids, humeur et consommation énergétique.	Durant la 1ère semaine, la consommation énergétique a légèrement augmenté dans le groupe saccharose mais pas dans le groupe aspartame, puis elle a diminué pour rejoindre à la dernière semaine celle du groupe aspartame. On n'a pas retrouvé d'effets sur l'humeur ou la faim. Les femmes les plus actives à l'état de base étaient plus à même de réduire leur IMC durant l'étude. Certaines femmes dans les 2 groupes perdaient ou prenaient du poids, sans réelle influence du saccharose sur cela. Parfois le poids augmentait ou diminuait de plus d'un kilo durant les 4 semaines de l'étude. Il fluctuait également entre le début et la fin de la 1ère semaine.
Dasgupta J <i>et al</i> . Toxicol Appl Pharmacol. (32)	2006	NC	Cohorte	Fibres musculaires du détrusor de rats.	Contractilité des fibres musculaires.	Effets stimulants du sodium saccharine et de l'acesulfame K sur la réponse contractile du détrusor. Le sodium saccharine, l'acesulfame K et l'aspartame augmentaient significativement la contractilité vésicale à la fréquence de 10 Hz et à certaines concentrations. L'aspartame modifiait la réponse contractile à 10 Hz en présence de basses concentrations de calcium.

3- Effets cellulaires :

➤ Expression et activité de protéines cellulaires

Les métabolites de l'aspartame diminuaient l'activité de l'acétylcholine estérase dans le cortex frontal du rat et à de fortes concentrations dans son hippocampe. (34 35)

Chez le rat l'aspartame entraînait une augmentation du taux de certaines enzymes intervenant dans la pharmacodynamie cérébrale et les processus neurodégénératifs. (36)

➤ **Toxicité cellulaire**

L'aspartame avait des effets cytotoxiques en entraînant une apoptose cellulaire chez le rat et en inhibant la croissance de neurones chez la souris, en association synergique avec d'autres additifs alimentaires. (37 38)

Ces études sont répertoriées dans le tableau 4.

Tableau 4

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Méthode d'évaluation	Résultats significatifs
Kamenickova A <i>et al.</i> Toxicol In Vitro (33)	2013	0	Cohorte	Hépatocytes	Effets sur l'activité de transcription des récepteurs aryl hydrocarbonés (AhR) et de ceux aux glucocorticoïdes (GR) et sur l'expression du cytochrome P1A1(CYP1A1) dans les hépatocytes et dans les cellules intestinales cancéreuses chez l'Homme.	Les édulcorants testés n'influençaient pas l'activité des récepteurs AhR et GR. L'expression des CYP1A1 n'était induite par aucun des édulcorants dans les hépatocytes et les cellules cancéreuses étudiées.
Simintzi I <i>et al.</i> Food Chem Toxicol. (34)	2007	0	Cohorte	Cortex frontal du rat	Activité de l'acétylcholine estérase pure ou présente dans le cortex frontal du rat. Effets des métabolites de l'aspartame.	L'incubation du cortex ou de l'enzyme pure avec la somme des métabolites de l'aspartame inhibait l'activité enzymatique. Les métabolites mis en incubation séparément avec le tissu frontal ou l'enzyme pure, entraînaient une baisse significative de l'activité enzymatique.
Simintzi I <i>et al.</i> Pharmacol Res (35)	2007	0	Cohorte	Hippocampe du rat	Activité de l'acétylcholine estérase pure ou présente dans l'hippocampe du rat. Effets des métabolites de l'aspartame.	Les concentrations basses de métabolites de l'aspartame n'avaient pas d'effets sur l'activité de l'enzyme pure ou hippocampique et les hautes concentrations diminuaient ces deux activités enzymatiques.
Vences-Mejía A <i>et al.</i> Hum Exp Toxicol (36)	2006	0	Cohorte	Rats mâles	Evaluation de l'activité et du taux de 7 enzymes et du cytochrome P450 dans des fractions microscopiques du cerveau et du cervelet.	Augmentation de l'activité des 7 enzymes dans le groupe ayant reçu 75 mg/kg d'aspartame.
Horio Y <i>et al.</i> Environ Toxicol Pharmacol. (37)	2014	1	Cohorte	Cellules de type PC12 du rat. (cellules dérivées de phéochromocytome)	Toxicité cellulaire, fragmentation d'ADN. Modifications de facteurs d'apoptose: le cytochrome C, l'AIF (apoptose-inducing factor), les protéines caspases.	L'aspartame entraînait une apoptose cellulaire de façon dose dépendante. Il augmentait également l'expression des protéines caspases et du cytochrome C.
Lau K <i>et al.</i> Toxicol Sci (38)	2006	0	Cohorte	Neuroblastomes de souris	Effets de couples d'additifs alimentaires sur la croissance cellulaire.	Les associations d'additifs réduisaient de façon synergique la croissance des neurones. Cette synergie était plus importante entre la quinoline jaune et l'aspartame.

4- Effets biologiques :

Ces études sont présentées dans le tableau 5.

➤ Effets sur le métabolisme glucidique

L'aspartame induisait une augmentation de la glycémie à jeun et une baisse de la sensibilité à l'insuline chez la souris (40 41) Il augmentait également la glycémie chez les poissons. (43)

Chez les patients diabétiques de type 2, la consommation d'aspartame ne majorait pas moins la glycémie postprandiale immédiate que le saccharose. L'aspartame entraînait également

L'aspartame entraînait une baisse de 34% de la glycémie et de 73% de l'insulinémie durant l'effort, contre respectivement 44% et 78% pour le saccharose. (42)

➤ Effets sur le métabolisme lipidique

Les édulcorants dont l'aspartame modifiaient l'Apo lipoprotéine A et le HDL (High Density lipoprotein) induisant ainsi une perte de leurs pouvoirs anti oxydants et entraînant des effets athérogènes. (44 45)

L'aspartame réduisait le taux de cholestérol total chez les souris. (40)

➤ Effets sur la faim et sur libération de l'hormone de satiété

L'aspartame stimulait la libération d'hormones de satiété : la cholécystokinine et le glucagon like peptide. (39)

Tableau 5

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Méthode d'évaluation	Résultats significatifs
Geraedts MC <i>et al</i> Mol Nutr Food Res (39)	2012	0	Cohorte	Cellules STC-1 (cellules d'origine intestinales) et biopsies duodénales réalisées chez des volontaires sains.	Effets d'édulcorants dont l'aspartame sur la libération d'hormones de satiété: cholécysto kinine (CCK) et glucagon-like peptide 1 (GLP-1)	Dans les cellules SCT l'exposition à l'aspartame, au sucralose, au saccharose, à la protéine pea, et à la protéine pea associée au saccharose augmentait les taux de CCK. Les taux de GLP-1 étaient augmentés après addition de tous les produits testés. L'ajout de sucralose et de saccharose aux biopsies duodénales n'affectait pas la libération des 2 hormones. L'ajout de pea aux biopsies stimulait la sécrétion des 2 hormones. L'association de la protéine pea au saccharose et au sucralose entraînait des taux plus élevés de CCK et GLP1. La protéine pea associée au sucralose entraînait des niveaux plus élevés des 2 hormones, que pour chacun des composés seuls.
Collison KS <i>et al</i> . Nutr Metab (Lond). (40)	2012	0	Cohorte	Souris	On a étudié les effets du glucose et de l'insuline sur l'homéostasie, les changements de poids et l'adiposité.	L'aspartame seul, entraînait une augmentation de la glycémie à jeun ainsi qu'une baisse de la sensibilité à l'insuline. Le glutamate de sodium seul entraînait une baisse des taux de triglycérides et de cholestérol total. L'association aspartame et glutamate mono sodique majorait le poids et augmentait la glycémie à jeun. L'aspartame diminuait le cholestérol total. Des analyses supplémentaires montraient une corrélation entre le poids à 6 semaines et le poids et la glycémie à jeun à 17 semaines, suggérant que le poids aux périodes précoces de la vie pourrait être un élément prédictif de l'homéostasie glucidique de la vie future.
Collison KS <i>et al</i> . PLoS One. (41)	2012	0	Cohorte	Souris	Mesure de la glycémie à jeun, de l'insulinémie, du bilan lipidique, des fonctions cognitives et des capacités d'apprentissage.	Il y avait une prise de poids, une majoration de la glycémie à jeun et une insulino résistance des souris mâles par rapport au groupe témoin. La glycémie à jeun était significativement augmentée chez les femelles. Les fonctions cognitives spatiales étaient altérées chez les mâles. L'apprentissage spatial des femelles n'était pas différent du groupe contrôle.
Ferland A <i>et al</i> . Diabetes Care (42)	2007	1	Etude croisée	Patients diabétiques type 2	Taux de glucose et d'insuline durant un effort physique.	La prise d'aspartame induisait en postprandial immédiat une augmentation de la glycémie et de l'insulinémie équivalente à celle du saccharose. Les glycémies les plus basses durant l'effort étaient observées chez les patients présentant les pics les plus élevés de glycémie postprandiale à 2 heures. L'aspartame entraînait une baisse de 34% de la glycémie et de 73% de l'insulinémie durant l'effort, contre respectivement 44% et 78% pour le saccharose.

Tableau 5

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Méthode d'évaluation	Résultats significatifs
Kim JY <i>et al</i> Food Chem Toxicol (43)	2011	1	Cohorte	Poissons	Métabolisme lipidique Histologie du foie	30% des poissons ayant consommé de l'aspartame mouraient en présentant des troubles de la nage. Le groupe aspartame avait 65% de taux de survie, contre 100 % pour dans les groupes contrôle et saccharine. Sous un régime riche en cholestérol, le groupe saccharine avait la plus forte hausse du taux de cholestérol. Le groupe aspartame montrait une augmentation de la glycémie (58% de plus que le groupe témoin). Le groupe saccharine, avait les taux les plus élevés d'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol, Les groupes aspartame présentaient plus d'infiltration de cellules inflammatoires dans le foie et le cerveau.
Jang W <i>et al</i> Mol Cells. (44)	2011	0	Cohorte	Apo lipoprotéine A-I (ApoA) humaine	Effets des édulcorants sur plusieurs processus intervenant dans la senescence cellulaire et l'athérosclérose.	La structure de l'ApoA-I était modifiée par les édulcorants Le traitement de l'ApoA-I entraînait une perte de son pouvoir antioxydant. Le potentiel de liaison de l'ApoA-I aux phospholipides était augmenté ou diminué. Il y avait induction d'une structure secondaire de l'ApoA-I L'ApoA-I modifié par les édulcorants stimulait l'assimilation par les macrophages de LDL acétylé, ce qui est un mécanisme initiateur d'athérosclérose Il y avait une senescence cellulaire sévère dans les cellules exposées à la saccharine.
Kim JY <i>et al</i> Cardiovasc Toxicol (45)	2014	0	Cohorte	HDL (High Density Lipoprotéin) humain	Effets des édulcorants artificiels sur le HDL Toxicité chez les embryons de poissons zebra,	L'ajout d'édulcorants artificiels (aspartame, acesulfame K et saccharine) au HDL entraînait une perte du pouvoir anti oxydant avec une augmentation des effets athérogènes. Le HDL traité à l'aspartame disparaissait presque totalement, à cause d'un présumé pouvoir protéolytique. L'aspartame ou la saccharine, associés au HDL entraînaient une hausse de l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol. Des micros injections de HDL modifié par les édulcorants stimulaient la mort des embryons de poissons zebra par inflammation et en présence de LDL oxydé.

Tableau 5

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Méthodes d'évaluation	Résultats significatifs
Zheng J <i>et al.</i> Chem Biol Interact (46)	2014	0	Cohorte	Nématodes	Effets sur les dépôts intestinaux de graisse et sur le taux de pompage pharyngé dans les <i>C. elegans</i> .	L'aspartame aurait un effet indépendant sur la baisse des dépôts de graisse. L'acesulfame K augmenterait ces dépôts en présence d'une insulino résistance.

5- Autres études

Les doses d'aspartame consommées en France, en Italie, au Royaume-Uni, en Irlande et en Belgique ne dépassaient pas la dose journalière autorisée de 40 mg/kg/j.

Ces résultats sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Méthodes d'évaluation	Résultats significatifs
Vin K <i>et al.</i> Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess (47)	2013	NC	Transversale	Echantillon d'enfants et d'adultes européens	Evaluation de la consommation de 13 additifs (dont l'aspartame) en France, Royaume-Uni et Irlande.	Les doses estimées par l'étude étaient inférieures à celle autorisée pour 9 des 13 substances examinées. Pas de surconsommation d'aspartame notée. Un potentiel surdosage existait pour 4 substances chez les enfants: les sulphites au Royaume-Uni et en Irlande, les polysorbates et les stearoyl-lactylates en Irlande, Italie et au Royaume-Uni, l'ester de sorbitan dans tous les pays. La consommation d'ester de sorbitan pourrait potentiellement dépasser les doses recommandées chez les enfants de 1 à 4 ans au Royaume-Uni. Chez les adultes, seuls les grands consommateurs de tous les pays pouvaient potentiellement dépasser l'ADI pour les esters de sorbitan.
Huvaere K <i>et al.</i> Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. (48)	2012	2	Transversale	Population belge de plus de 15 ans.	Evaluation de la consommation d'édulcorants en Belgique.	Le risque de consommer excessivement l'acesulfame-K, la saccharine, le cyclamate, l'aspartame, et le sucralose, même pour de potentiels grands consommateurs d'édulcorants, était sans objet. La consommation d'autres édulcorants intenses tels que la neohesperidine, la dihydrochalcone, le neotame, et la thaumatine, autant que les steviol glycosides, n'était pas pertinente.

II- Descriptions de cas.

Elles étaient au nombre de 9 dans cette revue de la littérature, toutes répertoriées dans le tableau7.

16 cas de réactions cutanées imputables à l'aspartame étaient décrits, dont 9 chez des enfants. Il s'agissait de dermatites atopiques ou de dermatites de contact. L'aspartame était également mis en cause dans deux cas de douleurs musculo-squelettiques chroniques, un cas de fibrillation auriculaire, 5 cas de migraine et 4 cas de thrombopénie. De plus, dans un contexte de surdosage, il entraînait des crises convulsives, ou un coma hyperosmolaire diabétique.

Tableau 7 :

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Tableau clinico-biologique	Arguments présentés.
Veien NK <i>et al.</i> Contact Dermatitis. (49)	2012	NC	Rapport de cas	Patiente de 37 ans	Lésions cutanées sur le cou, les jambes et la zone périorbitaire, initialement diagnostiquées comme dermatite atopique. Aggravation progressive malgré traitement.	Patch tests positifs au colophonium, formaldéhyde et p tert-buthylphénol formaldéhyde. Régression des symptômes après éviction de l'aspartame. Récidive lors d'une reprise de l'édulcorant.
Szponar J <i>et al</i> Przegl Lek. (50)	2011	NC	Rapport de cas	Patient présentant une suspicion d'empoisonnement au méthanol.	Signes de diabète : hyperglycémie et coma hyperosmolaire. Acidose biologique et taux de méthanol élevé.	Le patient consommait de grandes quantités de boissons à l'aspartame les jours avant son hospitalisation. Il a été décrit dans la littérature la possibilité de métabolisation de glucose et de l'aspartame en méthanol. Il a donc été envisagé la possibilité d'une intoxication au méthanol suite à une consommation excessive d'aspartame et de ses métabolites chez ce patient.
Matiz C <i>et al</i> Pediatr Dermatol. (51)	2011	NC	Série de cas	4 garçons et 4 filles de 13 mois à 16 ans présentant une dermatite systémique de contact.	Eruption cutanée récidivante, diagnostiquée comme dermatite systémique de contact.	Patch tests positifs pour certaines substances dont le formaldéhyde. On a retrouvé 3 allergies au nickel, 3 au balsame du Pérou, 1 au formaldéhyde et 1 à l'aldéhyde cinnamique and propolis. Amélioration faible à modérée de leur dermatose par éviction de l'allergène mis en évidence. Résultats encore meilleurs et durables après éviction alimentaire ou systémique des allergènes.
Ciappuccini R <i>et al</i> Clin Exp Rheumatol. (52)	2010	NC	Série de cas	Femme de 50 ans et homme de 43 ans présentant des douleurs chroniques musculo squelettiques.	Douleurs diffuses et fatigue étiquetés fibromyalgie. Douleurs chroniques bilatérales des avant-bras, poignet, main et cervicales.	Apparition des douleurs en même temps que la consommation d'aspartame. Régression des symptômes à l'éviction de l'aspartame et récidive à sa réintroduction.
Castanedo-Tardan MP <i>et al</i> Pediatr Dermatol (53)	2009	NC	Rapport de cas	Patient de 9 ans, asthme léger intermittent et dermatite atopique légère, stable sous topiques locaux (tacrolimus). Asthme traité par Singulair.	Eruption cutanée sévère et systématisée, hyper éosinophilie et majoration des Ige: dermatite de contact allergique.	Apparition des symptômes 3 mois après début du Singulair. Patch-tests positifs entre autre au formaldéhyde. Amélioration durable des symptômes après arrêt du Singulair qui contenait de l'aspartame.

Tableau 7

Auteur et revue	Année	Score Jadad	Type d'étude	Population étudiée	Tableau clinico-biologique	Arguments présentés
Burkhardt CG, Int J Cardiol (54)	2009	NC	Rapport de cas	Patient de 57 ans	4 mois de flutter permanent traité efficacement par cardioversion. Ensuite apparition d'une fibrillation auriculaire (FA) confirmée en monitoring. Patient mis alors sous bêtabloquants et 2e cardioversion envisagée.	Disparition des passages en FA après éviction de glutamate mono sodique et de tous les édulcorants de son alimentation. Récidives de FA après avoir reconsumé du glutamate et de l'aspartame séparément.
Jacob SE <i>et al.</i> Dermatitis. (55)	2008	NC	Série de cas	6 patients présentant une dermatite récidivante.	6 cas de dermatite récidivante dont 5 cas de migraine.	Réactions positives au formaldéhyde chez les 6 patients dont 4 d'entre eux positifs également aux conservateurs libérant du formaldéhyde. Régression des symptômes cutanés à l'éviction du formaldéhyde, de l'aspartame et des conservateurs libérant du formaldéhyde. Récidive à la reprise d'aspartame par 4 patients.
Mortelmans LJ <i>et al.</i> Mortelmans LJ (56)	2008	NC	Rapport de cas	Patiente de 54 ans antécédent d'exogénose et syndrome dépressif.	Crise convulsive après une consommation abondante de sodas allégés. Hyponatrémie fonction rénale normale. Rhabdomyolyse post-convulsive avec CPK élevées. Evolution favorable après rééquilibration hydro-électrique, et prévention du délirium tremens.	Consommation excessive de boissons allégées le jour même (environ 9L 5000 mg d'aspartame) L'aspartame aurait potentialisé l'effet épiléptogène de l'hyponatrémie (elle-même secondaire à la polydipsie). L'aspartame est reconnu pour avoir un potentiel épiléptogène (57) (58)
Roberts HJ. South Med J (59)	2007	NC	Série de cas	4 patients: 2 enfants et 2 adultes	Patient 1 : Thrombopénie, hépato splénomégalie et majoration des histiocytes dans la moelle osseuse. Patiente 2 : thrombopénie. Patient 3: thrombopénie, céphalées, convulsions, et éruption cutanée non spécifique Patient 4: thrombopénie + céphalées et hypertension artérielle.	Antécédent de consommation d'aspartame chez tous ces patients. Amélioration clinique et biologique après éviction des additifs alimentaires dont l'aspartame. Réapparition des symptômes à la reprise d'aspartame.

DISCUSSION

I- Analyse critique de la méthodologie.

A- Points forts de la méthodologie.

Cette revue de la littérature a été réalisée à partir d'une sélection de nombreux mots clés, directement en rapport avec les effets indésirables de l'aspartame. Ces mots clés étaient en français et en anglais, et permettaient ainsi un champ de recherche plus large. De plus, ces recherches étaient effectuées dans de nombreuses bases de données.

Ce travail concernait les 10 dernières années, soit une période large et récente, afin d'étudier les données scientifiques les plus actuelles. Les critères d'exclusion retenus étaient peu nombreux, pour ne pas éliminer des études pouvant s'avérer pertinentes. Tout ceci aboutissant à une revue de la littérature relativement étendue.

Enfin, l'évaluation de la qualité méthodologique des études quantitatives répertoriées a été réalisée par le score Jadad. Il s'agissait d'un outil reproductible et validé, permettant une analyse objective.

B- Limites de la méthodologie.

Cette revue de la littérature a été réalisée par un seul chercheur. Ce qui induisait un biais de sélection et d'analyse des études, ainsi qu'une certaine part de subjectivité. Il aurait donc été préférable que ce travail soit réalisé par deux chercheurs ou plus.

II- Analyse critique des résultats.

Des études concluaient que les doses d'aspartame consommé en Europe ne dépassent pas la dose journalière autorisée (DJA) de 40 mg/kg/j. (47 48) De ce fait, les résultats obtenus avec des doses d'aspartame supérieures à cette DJA sont à prendre en compte avec beaucoup de réserve, car ils semblent difficilement transposables à la réalité. (20 40)

Dans cette revue de la littérature, une seule étude retrouvait des effets cancérogènes urinaires de l'aspartame chez l'homme. (18) Cependant elle présentait des limites méthodologiques ne

permettant pas une transposabilité certaine à la réalité. D'autant plus que les autres études concluait à l'absence d'un risque accru des cancers les plus répandus chez l'homme. (21 22)

D'autre part, les résultats des études de cancérogénicité chez les rongeurs étaient contradictoires. Plusieurs d'entre elles concluait à une augmentation de l'incidence de cancers. (16 17 19 20) L'une de ces études était de bonne qualité méthodologique et retrouvait un risque plus élevé de tumeurs malignes, de leucémies, de lymphomes, de carcinomes rénaux, urétéraux et de schwannomes malins. (16) A l'inverse, une méta-analyse ne retrouvait pas ces effets cancérogènes chez les rongeurs. (24) D'autre part, certaines publications dont une revue de l'EFSA, concluait que les lésions identifiées comme étant des lymphomes dans les études de cancérogénicité chez le rat (60 61) étaient en réalité dues à une infection à *Mycoplasma pneumoniae*. (62 2)

Devant ces conclusions contradictoires, il est difficile d'affirmer que l'aspartame présente un risque cancérogène chez les rongeurs ou chez l'homme.

Les résultats de cette revue de la littérature suggéraient également que malgré son faible pouvoir calorique, l'aspartame entraîne une prise de poids chez les rongeurs (11 41) et selon les études, une prise ou une perte de poids chez l'homme. (10 15 31) D'autre part, contrairement à ce qu'on aurait pu penser, la prise d'aspartame n'entraînait pas de baisse d'apport calorique global chez l'homme ou chez les rongeurs. (10 11 15) L'aspartame stimulait également la libération d'hormones de satiété, (39) ce qui impliquerait plutôt une absence de prise de poids.

Sur le plan neurologique, l'aspartame entraînait une altération des capacités d'orientation spatiale chez l'homme et chez la souris. Ces résultats ressortaient d'études de bonne et de moins bonne qualité méthodologique, suggérant une transposition possible à la réalité. L'hypothèse selon laquelle l'aspartame aurait des effets sur l'humeur chez l'homme, reste à prouver. En effet, certaines études la confirmaient tandis que d'autres l'infirmait. (9 10) Enfin, l'aspartame altérait le système anti oxydant dans le cerveau et le foie des rats, à en croire deux études de bonne qualité méthodologique. (12 13)

De nombreux autres effets indésirables imputés à l'aspartame étaient décrits dans les études de faible qualité méthodologique. Ainsi, chez les animaux, l'aspartame présentait une toxicité génétique, cellulaire et altérait les processus de coagulation. (25 26 27 28 34 35 36 37 38) Aucune étude menée chez l'homme ne confirmait ces conclusions. Il semble donc nécessaire de réaliser des études complémentaires avant de les transposer à l'homme.

Contrairement à ce qu'on aurait pu penser, l'aspartame entraînait une majoration de la glycémie ainsi qu'une insulino-résistance chez les souris et les poissons. (40 41 43) Autre effet paradoxal, l'aspartame n'augmentait pas moins la glycémie postprandiale que le saccharose, chez le diabétique de type 2. (42)

Sur le plan lipidique, il y avait une altération du système anti oxydant humain par l'aspartame, qui avait également des effets athérogènes via l'apolipoprotéine A et le HDL. (44 45)

Quant aux descriptions de cas, elles suggéraient principalement une responsabilité de l'aspartame dans l'apparition de dermatites, de migraines et de thrombopénies. Cependant ces effets n'étaient analysés par aucune étude dans cette revue de la littérature.

De nombreuses propositions de recherche peuvent donc être formulées au vu des résultats de cette revue de la littérature.

- Confirmer par des analyses prospectives les effets de l'aspartame qui ont été mis en évidence chez l'homme par les études de bonne qualité méthodologique.

Il s'agit de l'altération de l'orientation spatiale, de l'absence de baisse de l'apport calorique global qui était équivalent à celui induit par le sucre.

- Analyser chez l'homme les effets mis en évidence chez l'animal, par les études de bonne qualité méthodologique.

Il s'agit de l'altération des systèmes antioxydants dans le cerveau et le foie.

- Vérifier chez l'homme l'existence d'effets plausibles ressortant de façon récurrente d'études de faible qualité méthodologique.

Il s'agit de la toxicité cellulaire et génétique, des troubles de la coagulation ainsi que de la simulation d'hormones de satiété.

- Réaliser des études rigoureuses portant sur les effets contradictoires ressortant de cette revue de la littérature.

Il s'agit des nombreux effets cancérigènes, de l'induction de troubles de l'humeur ainsi que de la prise de poids.

- Etudier les effets possibles ressortant des descriptions de cas.

Melly Léoline NGASSA NDEUKOU

Il s'agit de réactions cutanées, de migraines et de thrombopénies qui pourraient induites par la consommation d'aspartame.

CONCLUSION

Cette revue de la littérature a été menée de façon méthodique et systématique. Son but était de déterminer si la consommation d'aspartame présente des risques pour la santé.

Il apparaît que de nombreuses études ont été réalisées chez les animaux, principalement les rongeurs, et chez l'homme. Elles présentaient souvent des faiblesses méthodologiques. Au vu des différents résultats, l'aspartame pourrait avoir un effet sur l'orientation spatiale, mais cela doit encore être confirmé. Par contre, les effets cancérigènes souvent attribués à l'aspartame ne sont pas prouvés. Au total, aucun effet indésirable scientifiquement prouvé chez l'homme ne peut être attribué avec certitude à l'aspartame.

Des pistes de recherche ont été proposées afin de compléter les différents résultats obtenus dans cette revue de la littérature.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) [MOLL N. et MOLL M. *Additifs alimentaires et auxiliaires technologiques*. Chimie et santé. Masson. 1990. Pp 99-100-101-102.
- (2) Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive¹ EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)
- (3) Aspartame, low-calorie sweeteners and disease: Regulatory safety and epidemiological issues. Marina Marinovicha, et al *Food and Chemical Toxicology* Volume 60, October 2013, Pages 109–115
- (4) 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. Afssa – Saisine n° 2000-SA-0249 2002
- (5) Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une publication rapportant les incidences de cancer chez la souris mâle après administration d'aspartame par l'alimentation et une autre publication sur une étude prospective de cohorte chez des femmes enceintes qui rapporte l'association entre la consommation des boissons gazeuses (carbonatées) contenant des édulcorants et le risque d'accouchement prématuré. Anses – Saisine n° 2011-SA-0015 Mars 2011.
- (6) Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. Soffritti M *Am J Ind Med*. 2010 Dec; 53(12):1197-206
- (7) Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. Gallus S et al 2007
- (8) Jadad AR, Moore A, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DI et al. Assessing the reports of randomized clinical trials. Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- (9) Lindseth GN¹, Coolahan SE, Petros TV, Lindseth PD. Neurobehavioral effects of aspartame consumption. *Res Nurs Health*. 2014 Jun;37(3):185-93

- (10) Reid M, Hammersley R, Duffy M, Ballantyne C Effects on obese women of the sugar sucrose added to the diet over 28 d: a quasi-randomised, single-blind, controlled trial. *Br J Nutr.* 2014 Feb;111(3):563-70.
- (11) Feijó Fde M1, Ballard CR, Foletto KC, Batista BA, Neves AM, Ribeiro MF, Bertoluci MC. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite.* 2013 Jan;60(1):203-7
- (12) Abhilash M, Sauganth Paul MV, Varghese MV, Nair RH. Long-term consumption of aspartame and brain antioxidant defense status. *Drug Chem Toxicol.* 2013 Apr;36(2):135-40
- (13) Abhilash M, Paul MV, Varghese MV, Nair RH Effect of long term intake of aspartame on antioxidant defense status in liver. *Food Chem Toxicol.* 2011 Jun;49(6):1203-7
- (14) Chamberlain SM, Balart JC, Sideridis K, Salek J, Sridhar S, Thompson WO. Safety and efficacy of aspartame-based liquid versus sucrose-based liquids used for dilution in oral sodium phosphate solutions for colonoscopy preparations. *Dig Dis Sci.* 2007 Nov;52(11):3165-8
- (15) Reid M, Hammersley R, Hill AJ, Skidmore P. Long-term dietary compensation for added sugar: effects of supplementary sucrose drinks over a 4-week period. *Br J Nutr.* 2007 Jan;97(1):193-203
- (16) Belpoggi F, Soffritti M, Padovani M, Degli Esposti D, Lauriola M, Minardi F Results of long-term carcinogenicity bioassay on Sprague-Dawley rats exposed to aspartame administered in feed. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Sep;1076:559-77
- (17) Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, Tibaldi E, Lauriola M, Falcioni L, Bua L. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am J Ind Med.* 2010 Dec;53(12):1197-206.
- (18). Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR, Navarro A. Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. *Prev Med.* 2008 Jul;47(1):136-9
- (19) Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Falcioni L, Bua L. Consequences of exposure to carcinogens beginning during developmental life. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Feb;102(2):118-24
- (20) Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect.* 2007 Sep;115(9):1293-7.

- (21) Gallus S, Scotti L, Negri E, Talamini R, Franceschi S, Montella M, Giacosa A, Dal Maso L, La Vecchia C. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann Oncol.* 2007 Jan;18(1):40-4
- (22) Lim U, Subar AF, Mouw T, Hartge P, Morton LM, Stolzenberg-Solomon R, Campbell D, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Sep;15(9):1654-9
- (23) (National Cancer Institute DSRPCSB. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (<http://www.seer.cancer.gov/>) SEER*Stat Database: Incidence—SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2004 Sub (1973–2002). <http://seer.cancer.gov/publicdata/citation.html>.2006
- (24) Mallikarjun S, Sieburth RM. Aspartame and risk of cancer: A meta-analytic review. *Arch Environ Occup Health.* 2013 Aug 1.
- (25) Abd Elfatah AA, Ghaly IS, Hanafy SM. Cytotoxic effect of aspartame (diet sweet) on the histological and genetic structures of female albino rats and their offspring. *Pak J Biol Sci.* 2012 Oct 1;15(19):904-18.
- (26) Rencüzoğullari E, Tüylü BA, Topaktaş M, İla HB, Kayraldiz A, Arslan M, Diler SB. Genotoxicity of aspartame. *Drug Chem Toxicol.* 2004 Aug;27(3):257-68.
- (27) Alsuhaibani ES. In vivo cytogenetic studies on aspartame. *Comp Funct Genomics.* 2010. pii: 605921.
- (28) Gombos K, Varjas T, Orsós Z, Polyák E, Peredi J, Varga Z, Nowrasteh G, Tettinger A, Mucsi G, Ember I. The effect of aspartame administration on oncogene and suppressor gene expressions. *In Vivo.* 2007 Jan-Feb;21(1):89-92.
- (29) Pretorius E, Humphries P Ultrastructural changes to rabbit fibrin and platelets due to aspartame. *Ultrastruct Pathol.* 2007 Mar-Apr;31(2):77-83
- (30) Abdel-Salam OM, Salem NA, El-Shamarka ME, Hussein JS, Ahmed NA, El-Nagar ME Studies on the effects of aspartame on memory and oxidative stress in brain of mice.. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Dec;16(15):2092-101
- (31) Reid M, Hammersley R, Duffy M. Effects of sucrose drinks on macronutrient intake, body weight, and mood state in overweight women over 4 weeks. *Appetite.* 2010 Aug;55(1):130-6

- (32) Dasgupta J, Elliott RA, Doshani A, Tincello DG. Enhancement of rat bladder contraction by artificial sweeteners via increased extracellular Ca²⁺ influx. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006 Dec 1;217(2):216-24
- (33) Kamenickova A, Pecova M, Bachleda P, Dvorak Z. Effects of artificial sweeteners on the AhR- and GR-dependent CYP1A1 expression in primary human hepatocytes and human cancer cells. *Toxicol In Vitro*. 2013 Dec;27(8):2283-8
- (34) Simintzi I, Schulpis KH, Angelogianni P, Liapi C, Tsakiris S. The effect of aspartame metabolites on the suckling rat frontal cortex acetylcholinesterase. An in vitro study. *Food Chem Toxicol*. 2007 Dec;45(12):2397-401
- (35) Simintzi I, Schulpis KH, Angelogianni P, Liapi C, Tsakiris S. The effect of aspartame on acetylcholinesterase activity in hippocampal homogenates of suckling rats. *Pharmacol Res*. 2007 Aug;56(2):155-9
- (36) Vences-Mejía A, Labra-Ruíz N, Hernández-Martínez N, Dorado-González V, Gómez-Garduño J, Pérez-López I, Nosti-Palacios R, Camacho Carranza R, Espinosa-Aguirre JJ. The effect of aspartame on rat brain xenobiotic-metabolizing enzymes. *Hum Exp Toxicol*. 2006 Aug;25(8):453-9.
- (37) Horio Y, Sun Y, Liu C, Saito T, Kurasaki M. Aspartame-induced apoptosis in PC12 cells. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014 Jan;37(1):158-65
- (38) Lau K, McLean WG, Williams DP, Howard CV Synergistic interactions between commonly used food additives in a developmental neurotoxicity test. *Toxicol Sci*. 2006 Mar;90(1):178-87
- (39) Geraedts MC, Troost FJ, Saris WH Addition of sucralose enhances the release of satiety hormones in combination with pea protein. *Mol Nutr Food Res*. 2012 Mar;56(3):417-24
- (40) Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Al-Rabiah R, Inglis A, Andres BL, Ubungen R, Shoukri M, Al-Mohanna FA. Interactive effects of neonatal exposure to monosodium glutamate and aspartame on glucose homeostasis. *Nutr Metab (Lond)*. 2012 Jun 14;9(1):58.
- (41) Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Saleh SM, Andres B, Inglis A, Al-Rabiah R, Al-Mohanna FA. Gender dimorphism in aspartame-induced impairment of spatial cognition and insulin sensitivity. *PLoS One*. 2012;7(4):e31570.

- (42) 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
- (43) Kim JY, Seo J, Cho KH. Aspartame-fed zebrafish exhibit acute deaths with swimming defects and saccharin-fed zebrafish have elevation of cholesteryl ester transfer protein activity in hypercholesterolemia. *Food Chem Toxicol*. 2011 Nov;49(11):2899-905.
- (44) Jang W, Jeoung NH, Cho KH. Modified Apolipoprotein (apo) A-I by Artificial Sweetener Causes Severe Premature Cellular Senescence and Atherosclerosis with Impairment of Functional and Structural Properties of apoA-I in Lipid-Free and Lipid-Bound State. *Mol Cells*. 2011 May;31(5):461-70
- (45) Kim JY, Park KH, Kim J, Choi I, Cho KH. Modified High-Density Lipoproteins by Artificial Sweetener, Aspartame, and Saccharin, Showed Loss of Anti-atherosclerotic Activity and Toxicity in Zebrafish. *Cardiovasc Toxicol*. 2014 Aug 21.
- (46) Zheng J, Greenway FL, Heymsfield SB2, Johnson WD2, King JF3, King MJ3, Gao C4, Chu YF5, Finley JW4. Effects of three intense sweeteners on fat storage in the *C. elegans* model. *Chem Biol Interact*. 2014 May 25;215:1-6
- (47) Vin K, Connolly A, McCaffrey T, McKeivitt A, O'Mahony C, Prieto M, Tennant D, Hearty A, Volatier JL. Estimation of the dietary intake of 13 priority additives in France, Italy, the UK and Ireland as part of the FACET project. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2013;30(12):2050-80.
- (48) Huvaere K, Vandevijvere S, Hasni M, Vinx C, Van Loco J. Dietary intake of artificial sweeteners by the Belgian population. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2012;29(1):54-65.
- (49) Veien NK, Lomholt HB Systemic allergic dermatitis presumably caused by formaldehyde derived from aspartame. *Contact Dermatitis*. 2012 Nov;67(5):315-6.
- (50) Szponar J, Górska A, Majewska M, Tchórz M, Drelich G. Methanol poisoning in a 61-year old male with recently diagnosed diabetes--a case report. *Przegl Lek*. 2011;68(8):521-2.
- (51) Matiz C, Jacob SE. Systemic contact dermatitis in children: how an avoidance diet can make a difference. *Pediatr Dermatol*. 2011 Jul-Aug;28(4):368-74.

- (52) Ciappuccini R, Ansemant T, Maillefert JF, Tavernier C, Ornetti P. Aspartame-induced fibromyalgia, an unusual but curable cause of chronic pain. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Nov-Dec;28(6 Suppl 63):S131-3
- (53) Castanedo-Tardan MP, González ME, Connelly EA, Giordano K, Jacob SE. Systematized contact dermatitis and montelukast in an atopic boy. *Pediatr Dermatol*. 2009 Nov-Dec;26(6):739-43.
- (54) Burkhart CG. 'Lone' atrial fibrillation precipitated by monosodium glutamate and aspartame. *Int J Cardiol*. 2009 Nov 12;137(3):307-8.
- (55) Jacob SE, Stechschulte S. Formaldehyde, Aspartame, and Migraines: A Possible Connection. *Dermatitis*. 2008 May-Jun;19(3):E10-1.
- (56) Mortelmans LJ, Van Loo M, De Cauwer HG, Merlevede K. Seizures and hyponatremia after excessive intake of diet coke. *Eur J Emerg Med*. 2008 Feb;15(1):51.
- (57) Eshel Y, Sarova-Pinhas I. Aspartame and seizures. *Neurology* 1993; 43:2154–2155.
- (58) Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Gordon K, Jollymore S, Weaver DF. Aspartame exacerbates EEG spike-wave discharge in children with generalized absence epilepsy. *Neurology* 1992; 42:1000–1003.
- (59) Roberts HJ. Aspartame-induced thrombocytopenia. *South Med J*. 2007 May;100(5):543
- (60) 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; 114:379–385.
- (61) Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Lambertini L: Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *Eur J Oncol* 2005; 10:107–116.
- (62) Schoeb TR1, McConnell EE, Juliana MM, Davis JK, Davidson MK, Lindsey JR. *Mycoplasma pulmonis* and lymphoma in bioassays in rats. *Vet Pathol*. 2009 Sep;46(5):952-9.

AUTEUR : NGASSA NDEUKOU Melly Léoline

Date de Soutenance : 19 Novembre 2014 à 16 heures

Titre de la Thèse : L'aspartame un édulcorant sans danger ? Revue de la littérature sur les risques liés à son utilisation.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Médecine générale

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : Aspartame, toxicité.

Contexte : Les résultats des études sur les risques liés à la consommation d'aspartame sont contradictoires. De nombreux effets indésirables, notamment cancérigènes, lui ont été attribués, tandis qu'il est considéré comme sûr par de nombreuses agences de régulation alimentaire. Ce travail a donc été mené afin de répondre aux interrogations sur la dangerosité de l'aspartame.

Méthode : Une revue opportuniste de la littérature a été menée sur les bases de données Pubmed, BDSP (Banque de Données en Santé Publique), Cochrane, Embase, Cismef (Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française), Refdoc et Google Scholar. Les articles publiés depuis 2004 et portant sur les effets indésirables de l'aspartame ont été analysés et leur qualité méthodologique évaluée à l'aide du score Jadad.

Résultats : 51 articles ont pu être analysés, dont 8 portant sur des études quantitatives de bonne qualité méthodologique, 2 sur des méta-analyses et 9 sur des descriptions de cas. De nombreux effets indésirables étaient décrits dans les études quantitatives. Ils étaient principalement cancérigènes, neurologiques, génétiques, cellulaires, et métaboliques. Les descriptions de cas suggéraient que l'aspartame pourrait entraîner des réactions cutanées, des douleurs musculo-squelettiques chroniques, des migraines, des thrombopénies et en cas de surdosage, des crises convulsives ou un coma hyperosmolaire diabétique.

Conclusion : La majeure partie des études présentaient des faiblesses méthodologiques. L'aspartame pourrait avoir un effet neurologique à type d'altération de l'orientation spatiale, mais cela doit encore être confirmé. Par contre, les effets cancérigènes ne sont pas prouvés. Au total, aucun effet indésirable scientifiquement prouvé chez l'homme ne peut être attribué avec certitude à l'aspartame.

Composition du Jury :

Président : Pr Monique ROMON

Assesseurs : Pr Raymond GLANTENET, Pr Christophe BERKHOUT, Dr Bertrand STALNIKIEWICZ