



Re-evaluation of Aspartame



André Cicoella

Scientific adviser INERIS,

Environmental Health Network Spokeperson

Brussels April 9, 2013

PLAN

- Deontology of expertise
- Basis for a new ADI at 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$



EFSA, 2013

3720 The results from three chronic toxicity and carcinogenicity studies in rats (E33-34, 1973; E70, 1974;
3721 Ishii *et al.*, 1981) and in mice (E75, 1974) revealed no compound-related increase in neoplasms at all
3722 doses. In the rat study E33-34 (1973), in which the highest dose tested was 8000 mg/kg bw/day renal
3723 changes (pigment deposits, focal tubular degeneration and focal tubular hyperplasia) were recorded in
3724 males. In an additional two-year chronic toxicity and carcinogenicity study in Wistar rats (Ishii *et al.*,
3725 1981; Ishii, 1981) there was a dose-dependent depression of body weight gain at 2000 and 4000 mg/kg
3726 bw/day, and this effect was correlated with decreased feed consumption. Furthermore a dose-related
3727 increase in focal mineralisation of the renal pelvis in both males and females, associated with a dose-
3728 related increase in urinary calcium was recorded but this common lesion in rats attributable to mineral
3729 imbalance (refs to be added) was considered by the Panel of minimal toxicological significance. The
3730 Panel derived a NOAEL of 4000 mg/kg bw/day in these four studies (E33-34, 1973; E70, 1974; E75,
3731 1974; Ishii *et al.*, 1981) , which was the highest dose level tested in three out of the four studies (E70,
3732 1974; E75, 1974; Ishii *et al.*, 1981).

5629

5630 The Panel concluded from the present assessment of aspartame that there were no safety concerns at
5631 the current ADI of 40 mg/kg bw/day. Therefore, there was no reason to revise the ADI for aspartame.
5632 The Panel emphasised that its evaluation of phenylalanine plasma levels from a dose of aspartame at
5633 the ensuing ADI is not applicable to PKU patients. These individuals require total control of dietary
5634 phenylalanine intake to manage the risk from elevated phenylalanine plasma levels.
5635

Basis of ADI (Acceptable Daily Intake)

- ADI = 40 mg/kg/day
 - based on industry reports issued in 1973 and 1974 (E33-E34; E70,E75), never published in a scientific journal
 - Ishii's (Ajinomoto laboratory) study focussed on brain tumor
- NOAEL = 4 g/kg/day → / 100 (Safety factors) = 40 mg/kg/day

References (2002)

EFSA (2002)

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

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

AFSSA (2002)

Food and Drug Administration, Federal Register, 1981, 1983, 1984.

Aspartame: A Safety Evaluation Based on Current Use Levels, Regulations, and Toxicological and Epidemiological Studies

B. A. Magnuson

Burdock Group, Washington, DC, USA

G. A. Burdock

Burdock Group, Vero Beach, Florida, USA

J. Doull

University of Kansas Medical School, Kansas City, Kansas, USA

R. M. Kroes

Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht, The Netherlands

G. M. Marsh

University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

M. W. Pariza

University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA

P. S. Spencer

Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA

W. J. Waddell

University of Louisville Medical School, Louisville, Kentucky, USA

R. Walker

University of Surrey, Guilford, Great Britain

G. M. Williams

New York Medical College, Valhalla, New York, USA

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

Searle Laboratories (1974). SC-18862: 104-Week toxicity study in the mouse. Final report. E-75. P-T No. 984H73. Hazleton Laboratories, Inc., Vienna, VA.

Article sponsored by Ajinomoto

ACKNOWLEDGMENTS

This safety review was conducted by the Burdock Group, at the request of the sponsor. Dr. William Waddell was selected as the chair of the review expert panel, and had a free hand in selection of the panelists. As described in the introduction, panelists were chosen to achieve representation of the complete spectrum of toxicological expertise relevant to aspartame. The identity of the sponsor of the review was unknown to the chair and the expert panelists throughout the conduct and completion of the review. The identity of panelists also remained unknown to the sponsor. The Burdock Group managed reimbursement of panelists. There were no known conflicts of interest or potential biases of the authors. This review represents the professional views of the authors.

Note added in proof. The identity of the sponsor of this review was also unknown to peer reviewers and the editor until acceptance of manuscript. The sponsor was Ajinomoto Company, Inc.

**Studies made by
Hazleton
Laboratories**



Jacqueline Verret's testimony on Hazleton laboratories Bressler report (FDA, 1977)

"No protocol was written until the study was well underway; animals were not permanently tagged to avoid mixups [...] there was sporadic monitoring and/or inadequate reporting of food consumption and animal weights; tumors were removed and the animals returned to the study; animals were recorded as dead, but subsequent records, after varying periods of time indicated the same animal was still alive [...] Almost any single one of these aberrations would suffice to negate a study designed to assess the safety of a food additive [...] It is unthinkable that any reputable toxicologist, giving a completely objective evaluation of data resulting from such a study, could conclude anything other than that the study was uninterpretable and worthless, and should be repeated."

(Source: Devra Davis «The secret history of the war on cancer» Basic Books Ed NewYork 2007).

ANSES Feb 2013

Studies used to support ADI :

- E33-E34 , E75 : Groups of animals < 50 and even 10 for the 8 mg/kg/d dose (Study E33-E34)
- Ishii study (Ajinomoto) :Aspartame dose 11.2 % instead of the accepted limit of 5 % + absence of precisions on the number of organs and tissues examined (only 4 pages article)

EFSA 2013 : COMPOSITION OF THE PANEL OF EXPERTS

With regard to the review of a dossier, **one would have expected that the panel of experts** should be completely reconstituted. Yet, **12 members of this panel out of 17** were signatories to the EFSA opinion which rejected the Ramazzini study in 2007 (opinion of 19 March 2009).

The list of the experts who signed the 2002 report is not available on the EFSA website, which prevents us from making a comparison. The same goes for the 2002 AFSSA report. However, the same person who chaired the 2002 AFSSA panel that ruled on aspartame was also on the 2013 EFSA panel.

Moreover, according to reports published by the NGO CEO (Corporate Europe Observatory) in 2011, six members of the 2013 EFSA panel have a conflict of interest since they have worked closely with the food industry, particularly through its lobby group ILSI (International Life Sciences Institute), either directly for manufacturers (Ajinomoto) or for heavy users (Coca-Cola soft drinks) (See Appendix 1)

The report notes, however, that one of its members did not take part in the discussions due to a conflict of interest, but does not specify the member's name



A REPORT INSPIRED BY THAT OF THE BURDOCK GROUP

The Burdock Group presents itself on its website as a consultant providing expertise to four types of industry (Food and Beverage, Dietary Supplements, Cosmetic and Personal Care Products, Animal and Pet Feed). In 2007, at the request of the manufacturer of aspartame Ajinomoto, it published an article in the journal *Critical Reviews in Toxicology* about the assessment of aspartame.

Magnuson, B. A., Burdock, G. A., Doull, J., Kroes, R. M., Marsh, G. M., Pariza, M. W., Spencer, P. S., Waddell, W. J., Walker, R. and Williams, G. M., Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies, Critical Reviews in Toxicology, 37, 2007.

The 2013 EFSA report turns out to be partly a **"copy and paste"** of the **Magnuson article**, Burdock et al. An example illustrating this is given in Appendix 2. In the single paragraph "*Effect of Aspartame on behavior and cognition*," which consists of 96 lines (3396-3492), 60 lines are identical or very similar. Not surprisingly, the conclusion is the same.

Paragraph "Effect of Aspartame on behaviour and cognition".

Out of 96 lines (from 3396 to 3492), **60 lines are identical or very close**, among which is the conclusion, unsurprisingly.

EFSA Version	<u>Magnuson article</u> , <u>Burdock et al.</u>
<p><u>Kruesi et al.</u> (1987) evaluated the effect of sugar and aspartame on 'aggression and activity' in preschool boys (ages 2 to 6 years) who were identified as 'sensitive to sugar' by their parents. The study was a double-blind cross-over challenge with aspartame (30 mg/kg <u>bw</u>), sucrose (1.75 g/kg <u>bw</u>), saccharin (amount not specified) and glucose (1.75 g/kg <u>bw</u>) to sugar-responsive (children described as being sensitive to sugar; $n = 14$) and age-matched control boys ($n = 10$). The sweeteners were <u>given in</u> a <u>lemon-flavoured</u> drink each sweetener was given on two occasions; once in a laboratory setting, and once 4 days later in a home setting. Children were scored for 'aggression and activity' by researchers during the laboratory playroom challenge, and by their parents in the days following the challenge to detect any delayed reaction, and during the home challenge. Washout periods of 5–7 days occurred between challenges.</p>	<p><u>Kruesi et al.</u> (1987) evaluated the effect of sugar and aspartame on 'aggression and activity' <u>in preschool</u> boys (ages 2 to 6 years) who were identified as 'sensitive to sugar' by their parents. The study was a double-blind cross-over challenge with aspartame (30 mg/kg <u>bw</u>), sucrose (1.75 g/kg <u>bw</u>), saccharin (amount not specified) and glucose (1.75 g/kg <u>bw</u>) to <u>sugar-responsive</u> ($n = 14$) and age-matched control boys ($n = 10$). The sweeteners were <u>given in</u> a <u>lemon-flavoured</u> drink once in a laboratory setting, and once 4 days later in a home setting. Children were scored for 'aggression and activity' by researchers during the laboratory playroom challenge, and by their parents in the days following the challenge to detect any delayed reaction, and during the home challenge. Washout periods of 5–7 days occurred between challenges.</p>

Same conclusion

Overall, the weight-of evidence indicates that aspartame has no effect on behaviour or cognitive function.

Overall, the weight-of evidence indicates that aspartame has no effect on behaviour or cognitive function.

CANCER (Animal data)

- The Ishii study did not highlight brain cancer, but it did not examine other tumor sites. It was performed with a classic protocol (Exposure of adults over 2 years) and supplied very brief data (a 4-page article). The laboratory is not for having highlighted the carcinogenic character of other chemical substances.
- On the contrary, the Ramazzini institute is an institute whose reputation has been well established at world level since its creation in 1966.
- Ramazzini Results :

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

When exposure starts in utero, the carcinogenic effects are doubled for **leukemia and lymphoma** in comparison with the study conducted on adults.

NOAEL = 20 mg/kg/day → ADI = 20 µg/kg/day



CANCER (Human data)

- The recent study of Schernhammer concerned two very large cohorts of several tens of thousands of persons followed for several decades in the United States: the Nurses' Health Study (NHS) and the Health Professionals Follow-Up Study (HPFS) (77,218 women and 47,810 men followed over 22 years; 1324 cases of Non-Hodgkin lymphoma (NHL), 285 cases of multiple myeloma and 339 of leukemia).

In men, the consumption of ≥ 1 daily serving of diet soda increased in a statistically significant way the risks **of NHL (RR: 1.31; 95 % IC: 1.01, 1.72) and of multiple myeloma (RR: 2.02; 95 % IC: 1.20, 3.40)** in comparison with men who did not consume diet soda. For the sugar-containing drinks, an association is observed with the NHL (RR=1.66; 95%CI: 1.10, 2.51), but not with the myeloma. No association is observed in the women's group.

The risk of leukemia appears only when the men and women cohorts are combined (RR=1.42; 95 % IC: 1.00, 2.02).

EFSA panel rejects this study: "The Panel considered that the results of these epidemiological studies **do not suggest** an increased risk associated with aspartame consumption for the types of cancer examined," : small relative risks and lack of a clear dose-effect relationship.

- **We have here a conclusion which does not correspond to the reality of the scientific data.**

Studies of carcinogenesis (Human data)

- Tumors of the urinary tract

An Argentine study not taken into account by the 2013 panel EFSA showed that the risk of cancer of the urinary tract increases with the duration of consumption of artificially-sweetened drinks. For long-term consumers, the risk is almost doubled 2.18 (95 CI: 1.22-3.89) after adjustment for age, gender, BMI, social status and smoking. The conclusion is that the regular use of aspartame for more than 10 years is positively associated with the risk of cancer of the urinary tract.

*Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR, Navarro A. [Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina](#). *Prev Med*. 2008 Jul Epub 2008 Apr 8.*

→ Data not analysed in EFSA's Report



NEUROLOGICAL EFFECTS (animal data)

A study highlights the effects of in utero exposure in terms of impairment of spatial cognition (dose **50 mg /kg /day during 17 weeks**).

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

This study is contested by the 2013 EFSA panel on the grounds that only one dose was used and that another study did not show any effects in rat (Holder, 1989). This old study was funded by Nutrasweet.

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

NEUROLOGICAL EFFECTS (animal data)

The EFSA panel ignores other studies published in recent years on the subject:

- Memory impairment, modification of the number of cholinergic receptors and enzymatic alteration in rats that had received 250 mg/kg/day of aspartame in their drinking water for 3 or 4 months. This study was listed by the 2007 Magnuson article.

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

- Oxidative stress in the brain of rats with a dose of 75 mg/kg/d.

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



NEUROLOGICAL EFFECTS (animal data)

- Oxidative stress and inflammation in the brain (0.625-45 mg/kg/d) and dose-dependent inhibition of the neurotransmitters (serotonin, noradrenaline and dopamine) in mice.

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

- Oxidative stress in the brain and memory impairment in mice.

3 doses tested (0.625, 1.875, 5, 625 mg / kg). As the effect was measured at the highest dose, it is possible to deduce a **NOAEL at 1.875 /day** and consequently, by applying a standard safety factor of 100, an **ADI at 20 µg /kg/day**, that is, a dose 2,000 times lower than the current ADI.

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.

The identification of cognitive disorders, reinforced by the identification of oxidative stress and of alterations of enzymes and neurotransmitters, gives a new perspective. This concordance of effects at doses close or even lower than the current ADI should have been considered by the EFSA panel.

PREMATURITY (Human data)

- **Halldorsson TI et al 2011.** Danish cohort of 59,334 pregnant women. It shows, after adjustment for confounding factors, an increase of the rate of pre-term delivery in women consuming more than 1 serving of artificially-sweetened soft drink per day [OR = 1.38 (95 % IC: 1.15, 1.65)]. The rate was higher for 4 servings of artificially sweetened soft drinks per day [OR=1.78 (95 % IC: 1.19, 2.66)]. No increase was observed with the consumers of sugar-sweetened drinks.
- **Englund-Ögge L et al , 2012.** Norwegian pregnant women yields the following result: an increase of pre-term delivery for the consumption of more than 1 serving/day of artificially-sweetened beverages [OR=1.11 (95 % IC: 1.00, 1.24)], but also for the consumption of sugar-sweetened beverages [OR= 1.25; 95 % IC: 1.08, 1.45)].
- EFSA panel concludes that "*This observation could be a consequence of uncontrolled residual confounding, and the inconsistencies in the patterns of association reinforce this uncertainty* (which is false because **Halldorsson's dose-response relationship is linear**). *When findings from the two studies are considered together, they do not point to a hazard concerning the intake of artificially sweetened soft drinks*".

FIBROMYALGIA (Human data)

- A study carried out by a team of the French CHU (university hospital) of Dijon relates 2 cases of disappearance and reappearance of the symptoms of the fibromyalgia according to the exposure to aspartame.
- In the light of the increasing incidence of this pathology, this study should have been examined, especially because a study from 2001 had described 4 similar cases (exposure to monosodic glutamate alone or with aspartame).

Nor is this study analyzed by the 2013 EFSA report, despite being cited in the 2007 article of Magnuson.

- *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. Epub 2010 Dec 22.*
- *Smith, J.D., Terpening, C.M., Schmidt, S.O., and Gums, J.G. (2001). Relief of fibromyalgia symptoms following discontinuation of dietary excitotoxins. Annals of Pharmacotherapy 35:702–706.*

METABOLIC EFFECTS (Animal data)

- Two recent studies highlight a hyperglycemia and an increase in insulin resistance. Glutamate can amplify this phenomenon.

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

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

EFSA dismisses these studies mainly by considering **that this strain of mouse is particularly sensitive**. This argument is not acceptable because the study makes a comparison between exposed and non-exposed subjects; the choice of a sensitive strain makes it easier to highlight this difference, it does not create it.

METABOLIC EFFECTS (Human data)

- A French study, published after the publication of the EFSA report, shows a link between artificially-sweetened beverages and type 2 diabetes. The study involved 66,118 French women from the E3N cohort followed during 14 years. The women who consume artificially-sweetened beverages have a greater consumption than those who consume "normal" (sugar-sweetened) soft drinks (respectively 2,8 servings / week against 1,6 servings / week on average). For equal quantities consumed, the risk of diabetes is higher with artificially-sweetened beverages than with non-artificially-sweetened beverages. The risk of developing diabetes is 15 % higher for a consumption of 0.5 L / week and 59 % higher for 1.5 L / week respectively.
- These data are consistent with more general research on the metabolic effects of sweeteners and the mechanisms involved.

Fagherazzi G, Vilier A, Saes Sartorelli D, Lajous M, Balkau B, Clavel-Chapelon F. [Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidemiologique aupres des femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort](#). Am J Clin Nutr. 2013 Jan 30.

CONCLUSION

- The opinion given by the 2013 EFSA panel carries **serious breaches of the rules of ethics of expertise.**
- The growing scientific data from animal and human data call into question the role of aspartame, alone or in combination, in causing effects such as **cancer, prematurity, metabolic and neurological disorders at dose levels corresponding to those to which the human population is exposed**
- All the data accumulated during the last years (animal data and more and more human data) leads to the conclusion that the use of aspartame, alone or with other sweeteners, poses **a significant health risk for the population, first and foremost for pregnant women**, for whom ANSES pointed out that it has no nutritional value.
- **ADI = 20 µg/kg/day**

AFSSA, 2002

2 - Introduction

L'aspartame a été découvert en 1965 par un chimiste de la société Searle et une première autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accordée aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) en 1974. Cette AMM a été suspendue quelques mois après à la suite d'un appel contre cette autorisation motivé par la possibilité que les effets toxiques et cancérogènes sur le cerveau de ce composé ou de ses métabolites, aient été mal appréciés au cours des études expérimentales. Après réévaluation des études sur animaux de laboratoire et examen de nouvelles données (dont une étude de cancérogenèse chez le rat), la FDA accordait de nouveau l'AMM à ce produit en 1981 (FDA, FR 1981) dans les aliments solides. Cette autorisation était étendue aux boissons gazeuses en 1983 (FDA, FR 1983) et comme édulcorant général en 1996. L'innocuité de l'aspartame a été évaluée et reconnue par de nombreux autres organismes nationaux et internationaux dont le comité d'experts sur les additifs alimentaire de la FAO/OMS (JECFA) et, pour l'Europe, par le Comité scientifique de l'alimentation humaine (CSAH). Il a été autorisé par la Directive 94/35/CE du Parlement européen et du Conseil concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires (adoptée le 30 juin 1994) et son utilisation est approuvée dans plus de 90 pays. En France, l'aspartame a été autorisé à partir de 1988. La dose journalière acceptable (DJA) de l'aspartame pour l'homme a été fixée à 40 mg/kg de poids corporel/j par le JECFA (1980).

AFSSA, 2002

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

- Dans la première étude (1973), des rats Sprague Dawley au sevrage ont reçu, dans leur alimentation, des doses d'aspartame correspondant à 1, 2, 4, 6/8 (dose augmentée au cours de l'étude) g/kg de poids corporel/j pendant 104 semaines.
- Dans la seconde étude (1974), dans le cadre d'un essai sur deux générations, des rats Sprague Dawley males et femelles ont été exposés pendant la gestation, la lactation et après sevrage pendant 104 semaines, à des doses de 0, 2 et 4 g/kg de poids corporel/j d'aspartame dans l'aliment.

Les résultats de ces deux études ont été largement discutés par la communauté scientifique et les instances réglementaires (FDA). En effet, dans la première étude, l'incidence des tumeurs du cerveau chez les animaux traités est supérieure à celle des animaux témoins mais sans qu'il y ait de relation dose-effet. Dans la deuxième étude, au contraire, la fréquence des tumeurs chez les rats traités est inférieure à celle des témoins. Pour ces raisons, une troisième étude a été menée dans des conditions de Bonnes Pratiques de Laboratoires afin d'assurer la fiabilité des données expérimentales.

AFSSA, 2002

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

- Dans la première étude (1973), des rats Sprague Dawley au sevrage ont reçu, dans leur alimentation, des doses d'aspartame correspondant à 1, 2, 4, 6/8 (dose augmentée au cours de l'étude) g/kg de poids corporel/j pendant 104 semaines.

- Dans la seconde étude (1974), dans le cadre d'un essai sur deux générations, des rats Sprague Dawley males et femelles ont été exposés pendant la gestation, la lactation et après sevrage pendant 104 semaines, à des doses de 0, 2 et 4 g/kg de poids corporel/j d'aspartame dans l'aliment.

Les résultats de ces deux études ont été largement discutés par la communauté scientifique et les instances réglementaires (FDA). En effet, dans la première étude, l'incidence des tumeurs du cerveau chez les animaux traités est supérieure à celle des animaux témoins mais sans qu'il y ait de relation dose-effet. Dans la deuxième étude, au contraire, la fréquence des tumeurs chez les rats traités est inférieure à celle des témoins. Pour ces raisons, une troisième étude a été menée dans des conditions de Bonnes Pratiques de Laboratoires afin d'assurer la fiabilité des données expérimentales.

Director of Scientific Evaluation of Regulated Products

Parma, 21st June 2011
RM/HK/sa – out 5815946

MM. Chevallier et Cicoella
Réseau Environnement Santé
148 rue du faubourg Saint Denis
75010 Paris
France

Subject: aspartame / your letter on 6 June 2011

Dear Sirs,

With regard to your letter on 6 June 2011 on aspartame, we would like to clarify that the ADI for aspartame was established by the Scientific Committee on Food (SCF) in 1984 on the basis of its evaluation of the scientific dossier provided at that time.

In its opinions and statement of 2006, 2009 and 2011, EFSA evaluated new scientific data and concluded that these data did not justify revising the ADI established by the SCF.

Following a request by the European Commission, we are undertaking a full re-evaluation of aspartame that should be finalised by September 2012. In this framework, we published on 1 June 2011 a public call for data that ends on 30 September 2011.

Yours sincerely



Riitta Maijala

Director of Scientific Evaluation of Regulated Products

AFSSA,2002

- Dans cette troisième étude (Ishii, 1981), des lots de rats Wistar males et femelles ont reçu dans l'alimentation des doses d'aspartame de 0, 1, 2, 4 g/kg de poids corporel/j pendant 104 semaines. Dans ces conditions l'aspartame n'a pas provoqué d'augmentation de l'incidence des tumeurs du cerveau.

En prenant en compte l'ensemble des essais réalisés, la fréquence des tumeurs spontanées chez le rat de laboratoire, les types de tumeurs observées et l'absence de relation dose-effet, il a été conclu à l'absence d'effet cancérigène de l'aspartame sur le cerveau, chez l'animal de laboratoire (FDA FR, 1981-1984; Koestner, 1984; Cornell *et al.*, 1984; Flamm, 1997).

La dose journalière acceptable de l'aspartame pour l'homme (DJA) a été fixée à 40 mg/kg de poids corporel/j (JECFA, 1980) à partir d'une dose sans effet de 4 g/kg de poids corporel/j, correspondant à la dose la plus forte utilisée au cours des études de cancérogenèse chez le rat, divisée par un facteur de sécurité de 100.

References :

Food and Drug Administration, Federal Register, 1981, 1983, 1984.

- **L'EFSA publie des études originales sur l'aspartame provenant du secteur de l'industrie**

Communiqué de presse
24 novembre 2011

L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a pu accéder à plus de 600 ensembles de données destinées à être utilisés dans le cadre du processus de réévaluation complète de l'édulcorant artificiel aspartame, dont l'échéance est prévue pour le mois de septembre 2012. Dans un souci réitéré d'ouverture et de transparence, l'EFSA a publié la liste complète des études qui ont été mises à sa disposition. L'Autorité a également rendu publiques des données scientifiques non publiées à ce jour, notamment **112 études originales sur l'aspartame qui avaient été soumises en tant que documents justificatifs dans le cadre du processus de demande d'autorisation de l'aspartame en Europe au début des années 1980**

L'EFSA publie des études originales sur l'aspartame provenant du secteur de l'industrie

Communiqué de presse
24 novembre 2011

L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a pu accéder à plus de 600 ensembles de données destinées à être utilisés dans le cadre du processus de réévaluation complète de l'édulcorant artificiel aspartame, dont l'échéance est prévue pour le mois de septembre 2012. Dans un souci réitéré d'ouverture et de transparence, l'EFSA a publié la liste complète des études qui ont été mises à sa disposition. L'Autorité a également rendu publiques des données scientifiques non publiées à ce jour, notamment 112 études originales sur l'aspartame qui avaient été soumises en tant que documents justificatifs dans le cadre du processus de demande d'autorisation de l'aspartame en Europe au début des années 1980.

À la suite d'un appel public destiné à recueillir des données scientifiques sur l'aspartame et clôturé le 30 septembre 2011, l'EFSA a pu accéder à un grand nombre d'études scientifiques et d'ensembles de données, publiées ou non. L'EFSA examine actuellement les soumissions à prendre en compte dans le cadre de son évaluation des risques associés à l'aspartame, utilisé dans les aliments, les boissons ou comme édulcorant de table.

À ce jour, l'EFSA n'a pas procédé à une réévaluation complète de la sécurité de l'aspartame. L'Autorité a toutefois entrepris de nombreux travaux sur l'aspartame au cours des années et elle a régulièrement examiné les nouvelles études publiées sur cette substance. En mai 2011, l'EFSA a accepté une demande de la Commission européenne l'invitant à avancer au mois de septembre 2012 plutôt qu'à 2020 l'échéance initialement prévue pour la réévaluation complète de cet édulcorant artificiel. Après sa finalisation en 2012, l'évaluation des risques associés à l'aspartame réalisée par l'EFSA constituera l'étude la plus exhaustive et la plus actualisée disponible à ce sujet.

Consciente du haut niveau d'intérêt que présente ce travail, l'EFSA informera le public des progrès réalisés à des intervalles clés durant le processus d'évaluation des risques.

- [Results of the Call for scientific data on aspartame](#) – listes des études publiées ou non et des fichiers de données disponibles pour le téléchargement
- [L'EFSA réalisera une évaluation des risques complète de l'aspartame](#)

Voir aussi

- [Aspartame p](#)
- [Groupe scier additifs alime sources de r ajoutés aux :](#)

Avis ANSES Février 2013 sur Rapport EFSA 2013

3.2.2. Analyse des études de toxicité et de cancérogénèse

Statut « BPL » des études considérées

Comme il est rappelé dans le document de l'EFSA, les études ayant porté l'autorisation initiale de mise sur le marché de l'aspartame ont été conduites entre 1970 et 1981 ; elles n'ont donc pas été réalisées selon les principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) puisque ceux-ci n'ont été définis qu'en 1976 (FDA) et 1981 (OCDE). Pour mémoire, les principes BPL ont été instaurés afin de promouvoir l'obtention de données d'essais de qualité en assurant une parfaite traçabilité des résultats et des possibilités de contrôle des données brutes des études. Certaines de ces études ont fait l'objet de fortes controverses évoquant des possibilités d'erreurs ou de fraudes dans les données brutes fournies dans les dossiers. Le GECU considère qu'il n'est pas en mesure de se prononcer sur ces aspects et que ses analyses portent uniquement sur les rapports d'étude étudiés.

Seule l'étude NTP, bien que cela ne soit pas spécifié dans l'abstract, a vraisemblablement été conduite selon les BPL.

Avis ANSES Février 2013 sur Rapport EFSA 2013

Respect des lignes directrices relatives aux études de cancérogénèse

Le nombre d'animaux mis en jeu dans les études Searle (n=40 animaux/sexe/dose) est inférieur au nombre d'animaux recommandé par les lignes directrices actualisées de l'OCDE (fiche 451) qui fixent un nombre minimum de 50 animaux par groupe de dose et par sexe. Ceci a pour conséquence de diminuer la puissance des analyses statistiques réalisées. Dans l'étude E33/34, le nombre d'animaux du groupe femelle traité avec 8 g/kg/j sacrifiés en fin d'étude n'est que de 10, ce qui est très faible pour une étude de cancérogénèse. En revanche, dans l'étude réalisée par Ajinomoto, le nombre d'animaux est plus élevé (n=86/sexe/groupe) pour tenir compte des sacrifices intermédiaires pratiqués à 26 et 52 semaines, ce qui ramène le nombre d'animaux à 60 par groupe de dose et par sexe pour l'étude pivot de 104 semaines.

Les durées d'études (104 semaines) sont en accord avec les lignes directrices en vigueur (fiche OCDE 451). Celles appliquées pour les souris transgéniques (9 mois) sont supérieures à celles habituellement pratiquées (6 mois) avec ces souches d'animaux.

Avis ANSES Février 2013 sur Rapport EFSA 2013

- Le nombre d'organes et tissus examinés en histologie de toutes les études est en accord avec les recommandations de la fiche OCDE 451 à l'exception de l'étude réalisée par Ajinomoto pour laquelle aucune précision n'est fournie.

L'aspartame est administré par l'aliment supplémenté et dans chaque étude la quantité de substance réellement ingérée est bien précisée. Cependant, pour les fortes concentrations d'aspartame dans l'aliment, celles-ci ne sont pas précisées dans les rapports. La publication d'Ishii (1981a) mentionne une concentration de 11,2% pour la dose de 4 g/kg/j ce qui est très supérieur à la limite de 5% de la ration totale généralement recommandée (fiche OCDE 451).

Le GECU constate que plusieurs de ces études font référence pour relativiser des différences entre lots d'animaux traités et non traités à des données historiques sans les précisions nécessaires. Le



Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation mondiale de la Santé

Evaluation de certains additifs alimentaires

Vingt-quatrième rapport
du Comité mixte FAO/OMS d'experts
des additifs alimentaires



Organisation mondiale de la Santé
Série de Rapports techniques
653



Organisation mondiale de la Santé, Genève 1980

Avis du JECFA, 1980

Secrétariat

Dr H. Blumenthal, Director, Division of Toxicology, Bureau of Foods, Food and Drug Administration, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique (*Conseiller temporaire de l'OMS*)

Dr W. H. B. Denner, Food Science Division, Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food, Londres, Angleterre

Professeur F. A. Fairweather, Department of Health and Social Security, Londres, Angleterre (*Conseiller temporaire de l'OMS*)

Dr M. Fujinaga, Fédération japonaise des Associations des Additifs alimentaires, Tokyo, Japon (*Conseiller temporaire de la FAO*)

3.7 Edulcorants

Avis du JECFA, 1980

Aspartame (et la dicétopipérazine correspondante)

L'aspartame a été examiné par le Comité lors de ses vingtième, vingt et unième et vingt-troisième réunions (voir Annexe 1, références 40, 43 et 51).

Le Comité a examiné de nouvelles études de toxicité chez l'animal et plusieurs études sur l'homme. La dose sans effet a été évaluée, d'après les études sur l'animal, à 4 g/kg. La DJA pour l'aspartame a été fixée à 40 mg/kg.

L'aspartame contient habituellement environ 1% de dicétopipérazine comme impureté. De plus, lorsque l'aspartame est présent dans les denrées alimentaires préparées, il peut être converti en dicétopipérazine, dans des proportions dépendant de la teneur en eau, du pH, de la température de stockage, et de la durée du stockage de l'aliment. La dicétopipérazine a fait l'objet d'études toxicologiques complètes. Dans une étude d'alimentation de deux ans chez le rat, la dose dépourvue d'effets toxiques était de 750 mg/kg, et le Comité a établi pour la dicétopipérazine une DJA de 0-7,5 mg/kg. Les normes existantes ont été révisées et le Comité est convenu de supprimer le qualificatif «indicatives».

Une monographie a été préparée.

Toxicol Lett. 1981 Mar;7(6):433-7.

Incidence of brain tumors in rats fed aspartame.

Ishii H.

Abstract

The brain tumorigenicity of aspartame (APM) and of its diketopiperazine (DKP) was studied in 860 SCL Wistar rats. APM at dietary levels of 1 g/kg, 2 g/kg, 4 g/kg or APM + DKP (3:1) 4 g/kg was fed for 104 weeks. One atypical astrocytoma was found in a control rat and 2 astrocytomas, 2 oligodendrogliomas and 1 ependymoma were scattered among the 4 test groups. There was no significant difference in the incidence of brain tumors between control and test groups. It is concluded that neither AMP nor DKP caused brain tumors in rats in this study.

Toxicology, 21 (1981) 91—94

© Elsevier/North-Holland Scientific Publishers Ltd.

**TOXICITY OF ASPARTAME AND ITS DIKETOPIPERAZINE FOR
WISTAR RATS BY DIETARY ADMINISTRATION FOR 104 WEEKS**

HIROYUKI ISHII, TOSHIO KOSHIMIZU, SHUJI USAMI and TSUMORU FUJIMOTO
*Life Science Laboratories, Central Research Laboratories, Ajinomoto Co., Inc., Yokohama
244 (Japan)*

(Received March 13th, 1981)

(Accepted May 15th, 1981)

Studies made by Ajinomoto Laboratories

EXPERT TESTIMONY

Despite being at the origin of the request to reconsider the case aspartame, RES was not heard by EFSA.

The report mentions contributions which are all from of the food industry and consultants working for it, such as the Burdock Group, whose contribution is presented as "an expert opinion panel" with the curious designation "confidential report ».

- 5642 3) Additional information submitted to EFSA following the public call for data.
- 5643 Ajinomoto, 2012a. Clarification on the manufacturing process. Ajinomoto communication to EFSA on
5644 26th April 2012 a follow up of letter sent on 3rd April 2012.
- 5645 Ajinomoto, 2012b. Ajinomoto aspartame technical booklet. Available at: [http://www.aji-
aspartame.com/products/pdf/Ajinomoto_technical_booklet.pdf](http://www.aji-
5646 aspartame.com/products/pdf/Ajinomoto_technical_booklet.pdf)
- 5647 Burdock Group, 2006. Opinion of an expert panel on the safety status of aspartame as a non-nutritive
5648 sweetener. (confidential report)

THE USE OF REPORTS BY ASPARTAME MANUFACTURERS NOT PUBLISHED IN THE SCIENTIFIC LITERATURE

- The 2013 EFSA report still relies heavily on reports from the manufacturers Ajinomoto and NutraSweet which are either referenced jointly (E1-E112) or separately (NutraSweet E169-E173 et UN01-UN10 ; Ajinomoto UA01-UA04). These studies are mainly the 1970s studies, supplemented by more recent studies (up to 2006).
- At no point is there any mention of the doubt cast by the Bressler Report on the quality of the studies conducted before 1977.
- As in 2002, it relies in a supplementary way on studies from Ishii, funded by Ajinomoto's medical service, which it should be noted that the study of carcinogenesis focused only on the search for brain cancer, not all cancers, and refutes the carcinogenicity studies conducted by the Ramazzini Institute (see below).

Ishii H. [Incidence of brain tumors in rats fed aspartame](#). *Toxicol Lett.* 1981 Mar.

As regards the long-term studies, the AFSSA report noted that:

EFSA, 2002

“In a carcinogenicity study on CD-1 mice (FDA, FR 1981), aspartame administered in feed at doses of 1, 2 and 4 g/kg bw/day for 110 weeks, showed no carcinogenic potential.”

“Three carcinogenicity studies were conducted in Sprague Dawley and Wistar rats. In the first study (1973), post-weaning Sprague Dawley rats were fed doses of aspartame corresponding to 1, 2, 4, 6/8 g/kg bw/day for 104 weeks (6/8 i.e. dose of 6 was increased during the study to 8 g/kg bw/day). In the second study (1974), male and female Sprague Dawley rats, from a two-generation study, were exposed during gestation, lactation and after weaning for 104 weeks, to doses of 0, 2 and 4 g/kg bw/day in their food. The results of these two studies have been widely discussed by the scientific community and the regulatory authorities (FDA). In the first study, the incidence of brain tumours in the treated animals was higher than in the control animals but without any dose-response relationship. In contrast, in the second study the incidence of tumours in the treated rats was lower than in the control group. For these reasons, a third study was conducted under conditions of Good Laboratory Practice in order to ensure the reliability of the experimental data. In this third study (Ishii, 1981), groups of male and female Wistar rats were given doses of aspartame of 0, 1, 2, 4 g/kg bw/day for 104 weeks. Under these conditions, aspartame did not cause any increase in the incidence of brain tumours.”

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

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

EFSA, 2013

E33	Sc-18862: Two Year Toxicity Study In The Rat (Annex)	1973	Ajinomoto and Nutrasweet
E34	Sc-18862: Two Year Toxicity Study In The Rat (Final Report)	1973	Ajinomoto and Nutrasweet
E70	Sc-18862: Lifetime Toxicity Study In The Rat (Final Report)	1974	Ajinomoto and Nutrasweet
E75	Sc-18862: 104 Week Toxicity Study In The Mouse (Final Report)	1974	Ajinomoto and Nutrasweet

Unpublished reports in a scientific journal

6014 Ishii H, 1981. Incidence of brain tumors in rats fed aspartame. Toxicology Letters, 7, 433-437

Published report in a scientific journal, but focussed only on brain tumors



Parma, 24 mai 2011
Ref HK/sa (2011) - out - 5793184

MM. Chevallier et Cicolella
Réseau Environnement Santé
148 rue du faubourg Saint Denis
75010 Paris
France

Objet : aspartame / votre demande des études de 1973 et 1974

Messieurs,


Je vous remercie de votre courrier du 18 avril dernier au sujet de certaines études ayant été prises en compte lors de l'évaluation initiale de l'aspartame par le Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine (SCF) en 1984.

Je souhaiterais tout d'abord clarifier les propos que j'ai tenus lors de l'audition publique du 16 mars 2011 au Parlement Européen : si j'ai indiqué que nous avions aucune raison de mettre en doute la compétence scientifique et la probité des experts du SCF qui avaient jugé les études comme scientifiquement valides, je n'ai fait aucun commentaire personnel sur la validité de ces études.

L'EFSA ne dispose pas du dossier de demande d'autorisation de l'aspartame en Europe qui devait contenir ces études. Par ailleurs, les contacts que nous avons eu à ce sujet avec nos collègues de la Commission européenne semblent indiquer que la Commission ne dispose plus de ce dossier. Vous pouvez toutefois contacter M. Michael Flüh, chef de l'Unité en charge des additifs alimentaires au sein de la DG SANCO.

Nous avons par ailleurs reçu de la Commission européenne une demande de ré-évaluation anticipée de l'aspartame d'ici l'été 2012. Dans ce cadre, nous publierons d'ici quelques semaines un appel public à données, qui constitue l'étape initiale pour toutes les ré-évaluations d'additifs.

Je vous prie, Messieurs, d'agréer l'expression de mes sentiments distingués.


Hugues Kenigswald
Chef de l'unité Food additives and Nutrient
Sources added to food

cc.: Michael Flüh (DG SANCO)

« L'EFSA ne dispose pas du dossier de demande d'autorisation de l'aspartame en Europe qui devait contenir ces études »
Studies not available at EFSA in 2011

Paragraph "Effect of Aspartame on behaviour and cognition". **THE CHOICE OF STUDIES ACCORDING TO THEIR SOURCE OF FUNDING**

	SOURCE OF FUNDING		RESULT	
	Industry	Independent		
Kruesi et al. (1987)			Negative	
Wolraich et al., 1994	ILSI		Negative	
Shaywitz et al. (1994)	Nutrasweet		Negative	
Roshon and Hagen (1989)	?	?	Negative	
Saravis et al. (1990)	ILSI		Negative	
Lapierre et al., 1990	Nutrasweet		Negative	
Ryan-Harshman et al., 1987	Nutrasweet		Negative	
Pivonka and Grunewald (1990)	?	?	Negative	
Stokes et al., 1991		FDA	Negative	
Stokes et al., 1994		FDA	Negative	
Spiers et al., 1998	Nutrasweet		Negative	
Walton et al., 1993		University		Positive

