



Évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Janvier 2015

Édition scientifique



anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Janvier 2015

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 janvier 2015

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,
de l'environnement et du travail
du 19 novembre 2014 révisé le 9 janvier 2015¹
relatif à l'évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants
intenses

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses s'est autosaisie le 30 juin 2011 afin d'évaluer les bénéfices et les risques nutritionnels des édulcorants intenses.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1 Contexte scientifique et réglementaire

En 2011, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a émis un avis examinant deux nouvelles études portant sur d'éventuels effets sanitaires liés à l'aspartame et l'acésulfame de potassium (K), deux édulcorants intenses. Suite à cet avis, l'Anses a estimé nécessaire de poursuivre l'évaluation dans deux directions. Elle a donc d'une part sollicité l'Efsa (European food safety agency, Autorité européenne de sécurité des aliments) pour que celle-ci anticipe la révision de la Dose Journalière Admissible (DJA) de l'aspartame initialement prévue en 2020 par le Règlement européen 257/2010. Les résultats de cette révision ont été publiés en décembre 2013 (Efsa, 2013) ; celle-ci n'a pas conduit à une remise en cause de la DJA antérieure. Parallèlement, constatant qu'au delà de ces interrogations d'ordre toxicologique, subsistaient des questions récurrentes relatives aux bénéfices et aux risques sanitaires d'ordre nutritionnel des édulcorants intenses, l'Anses a mis en place un groupe de travail (GT) chargé d'étudier ces questions. En effet, l'évaluation initiale des édulcorants, menée dans le cadre du Règlement 257/2010 par l'EFSA, ne porte que sur les enjeux toxicologiques et les risques qui seraient

¹ Annule et remplace l'avis du 19 novembre 2014

Corrections éditoriales : ajouts de s à « sucre »

Correction des dates de validation par le CES au paragraphe 2

associés à leur consommation ; cette évaluation initiale ne porte pas sur les bénéfices nutritionnels qui en résulteraient.

L'appellation « Edulcorants intenses » (EI) regroupe diverses substances obtenues par synthèse chimique ou extraites de végétaux, utilisées en industrie agroalimentaire pour leur pouvoir sucrant plusieurs dizaines à plusieurs milliers de fois supérieur à celui du saccharose.

Les EI sont des additifs alimentaires dont la mise sur le marché et l'utilisation dans les denrées sont réglementées au niveau européen².

1.2 Consommation d'édulcorants en France

Sur la base de plusieurs enquêtes alimentaires, l'Anses a estimé les apports alimentaires des EI actuellement utilisés en France (acésulfame K, aspartame, cyclamate, saccharine, sucralose, sels d'aspartame-acésulfame K), pour différentes populations : population générale (adultes et enfants de plus de 3 ans), femmes enceintes et jeunes diabétiques. La méthodologie et les résultats complets de ce travail figurent dans le rapport d'expertise collective du GT.

Ces estimations montrent que dans toutes les populations étudiées, quel que soit l'EI considéré, les apports moyens et au 95^{ème} percentile sont inférieurs aux DJA.

Pour une population donnée, si l'on s'intéresse à l'EI dont les apports sont les plus élevés proportionnellement à la DJA, on observe, en moyenne (au 95^{ème} percentile) de l'ensemble de la population :

- chez les hommes adultes, des apports à hauteur de 4 % (16 %) de la DJA pour l'acésulfame K ;
- chez les femmes adultes, des apports à hauteur de 2,6 % (13 %) de la DJA pour le cyclamate ;
- chez les enfants de 3 à 10 ans, des apports à hauteur de 2,1 % (12 %) de la DJA pour le cyclamate ;
- chez les enfants de 11 à 17 ans, des apports à hauteur de 1,4 % (8 %) de la DJA pour le cyclamate ;
- chez les jeunes diabétiques, des apports à hauteur de 11,5 % (39 %) de la DJA pour le cyclamate ;
- chez les femmes enceintes, des apports à hauteur de 6,3 % (24 %) de la DJA pour le cyclamate.

1.2 Champ de l'expertise

Les substances prises en compte dans cette évaluation sont les EI actuellement autorisés en Europe, après avis scientifiques : l'aspartame (Efsa, 2013), l'acésulfame de potassium (K) (SCF, 2000b), l'acide cyclamique et ses sels (SCF, 2000c), le rébaudioside A (Efsa, 2010), le néohespéride dihydrochalcone (SCF, 1988), le néotame (Efsa, 2007), la saccharine et ses sels (SCF, 1995), le sucralose (SCF, 2000a), le sel d'aspartame-acésulfame (SCF, 2000b) et la thaumatococine (SCF, 1988). Les avis scientifiques émis dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché s'intéressent exclusivement à la sécurité d'emploi des substances. La question de leur éventuel bénéfice fait l'objet d'une évaluation par l'Efsa dans le cadre de l'évaluation des allégations de santé. A ce jour, concernant les EI, deux allégations ont fait l'objet d'un avis favorable de l'Efsa et ont été autorisées par la Commission Européenne : « consumption of foods/drinks containing intense sweeteners

² Règlement (CE) N° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires. JO UE L 354/16 du 31.12.2008

instead of sugar contributes to the maintenance of tooth mineralisation » et « consumption of foods/drinks containing intense sweeteners instead of sugar induces a lower blood glucose rise after their consumption compared to sugar-containing foods/drinks » (Efsa, 2011b, Efsa, 2011a). Les allégations « weight control/managment is helped by using foods and beverages sweetened with aspartame in place of foods and beverages sweetened with sugar », « intense sweeteners help to maintain a healthy body weight », « intense sweeteners help to control calorie intake », « table top sweetener can help slimming as part of a calorie controlled diet » et « intense sweeteners have no effect on carbohydrate metabolism, short or long term blood control glucose or insulin secretion » ont fait l'objet d'avis défavorables de l'Efsa (Efsa, 2011b, Efsa, 2011a) et n'ont pas été autorisées par la Commission Européenne.

Cette évaluation s'intéresse à la fois aux effets propres des EI et à leurs effets en substitution des sucres. Historiquement, les EI ont été développés pour satisfaire l'appétence pour la saveur sucrée sans apporter de calories, ou très peu. Ils sont utilisés dans un objectif de réduction de la consommation des sucres et de l'apport énergétique dans les régimes amaigrissants et, chez le sujet diabétique, pour l'aide au contrôle de la glycémie et pour améliorer l'acceptabilité d'un régime restreint en sucres. Les associations de patients diabétiques signalent par ailleurs l'intérêt de la consommation d'EI dans un contexte social, paramètre qui n'a pas fait l'objet d'une évaluation dans la présente expertise.

Les principaux effets bénéfiques attendus par les utilisateurs ont trait au contrôle du poids et au métabolisme.

Cette évaluation porte donc principalement sur les effets de la consommation des EI sur :

- le comportement alimentaire (compensation énergétique) et les préférences alimentaires (développement du goût sucré et habitude au goût sucré) ;
- le poids ;
- le métabolisme glucidique.

La présente évaluation ne s'est pas intéressée aux études animales nécessaires aux demandes de mise sur le marché des EI. Toutefois, d'autres effets potentiels des EI, étudiés dans ces études sont également évoqués dans le rapport du GT.

Dans un premier temps, les bénéfices et les risques nutritionnels des EI ont été spécifiquement étudiés chez la femme enceinte, suite à la publication d'une étude rapportant une association entre la consommation de boissons contenant des EI et la fréquence des accouchements prématurés induits (Halldorsson et al., 2010). Cette évaluation a donné lieu à une note d'étape de l'Anses (Anses, 2012).

L'évaluation a par la suite été étendue à la population générale, c'est-à-dire aux adultes en bonne santé ainsi qu'à certaines populations particulières (enfants, sujets diabétiques ou à risque de diabète, sujets en surpoids ou obèses) lorsque des données spécifiques existaient.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Edulcorants intenses », constitué sur la base d'un appel public à candidatures. Une recherche bibliographique systématique et exhaustive sur les effets de la consommation des EI sur la santé a été réalisée. La méthodologie de cette recherche est décrite dans le rapport

d'expertise du GT. Des estimations de l'exposition de la population française aux édulcorants intenses ont été réalisées par le département « évaluation des risques liés aux aliments » de l'Anses. La méthode d'estimation et l'ensemble des résultats figurent en annexe du rapport d'expertise collective. Plusieurs parties prenantes ont été auditionnées dans le cadre de cette expertise (les comptes-rendus de ces auditions sont disponibles sur le site internet de l'Anses) et plusieurs personnalités scientifiques ont été consultées.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques). Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES. Il a été adopté par le CES « Nutrition humaine » réuni les 10 avril, 11 avril et 12 septembre 2014.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ET DU GT

L'argumentaire et les conclusions présentés ci-dessous synthétisent le rapport d'expertise collective du GT « Edulcorants intenses » et du CES « Nutrition humaine ». Cette synthèse présente les données répondant aux principales problématiques identifiées par le GT (comportement alimentaire et préférences gustatives, poids, métabolisme glucidique). D'autres champs d'études, identifiés grâce à la revue bibliographique systématique, notamment les cancers, les maladies cardio-vasculaires, ou les processus cognitifs ont également été pris en compte par le GT. L'ensemble de ces effets potentiels a été analysé et ils sont présentés dans le rapport d'expertise collective du GT.

3.1. Effets sur le comportement alimentaire et les préférences gustatives

Les EI sont souvent consommés en substitution des sucres, notamment dans les boissons, afin de répondre à une motivation hédonique de recherche du goût sucré, tout en évitant l'apport énergétique des sucres. L'expertise a évalué s'il existait des conséquences métaboliques de ce découplage entre goût sucré et apport calorique, en particulier sur :

- la capacité de l'organisme à associer un goût à une valeur énergétique et donc à contrôler son équilibre énergétique ;
- les conséquences de la consommation d'EI sur l'appétence pour le goût sucré et sur les consommations de produits sucrés.

3.1.1. Données chez l'adulte

Une méta-analyse portant sur des études antérieures à 2006 ainsi qu'une dizaine d'études expérimentales randomisées ont été identifiées pour répondre à ces interrogations.

La méta-analyse de 15 études expérimentales randomisées (De la Hunty et al., 2006) évalue les effets de la consommation d'aspartame seul ou avec d'autres EI (indéterminés) sur la prise alimentaire et l'apport énergétique au cours d'une journée chez l'adulte. Ces mesures portent sur un nombre limité de sujets (moins de 30) et sur des durées très variables, entre quelques jours et 16 semaines. Le principal critère d'inclusion des études dans cette méta-analyse est la présence de résultats de mesure de la prise alimentaire pendant au moins 24 h, afin d'évaluer tous les effets compensatoires possibles pendant les différents repas d'une journée.

Les auteurs concluent que la consommation d'aspartame en substitution des sucres s'accompagne d'une réduction moyenne de l'apport énergétique journalier de 220 Kcal. Par ailleurs, les auteurs indiquent que cette substitution serait plus efficace dans les boissons que dans les aliments solides, car l'énergie apportée par des liquides serait moins satiétogène que celle apportée par des aliments solides. En effet, la compensation calorique partielle serait plus faible pour les sucres consommés sous forme liquide que sous forme solide (Almiron-Roig et al., 2013). La réduction d'apport énergétique induite par la substitution des sucres par des édulcorants serait ainsi, selon ces auteurs, plus importante avec les boissons édulcorées qu'avec les aliments solides édulcorés.

Les conclusions de cette méta-analyse doivent toutefois être considérées avec prudence, en raison de nombreuses limites méthodologiques, notamment, un manque d'informations essentielles sur la démarche de sélection des articles, sur l'évaluation de la qualité des articles et les statistiques appliquées pour évaluer l'hétérogénéité des données prises en compte.

D'autres études expérimentales (qui n'ont pas été incluses dans la méta-analyse car portant sur des durées inférieures à 24 h) ont analysé les effets des EI sur l'appétit et la prise alimentaire. Ces études utilisent une pré-charge d'EI avant un repas (environ 1 h), en général sous forme d'une boisson (rarement sous forme solide, c'est-à-dire dans un aliment), et mesurent la prise alimentaire et l'apport calorique qui a lieu lors du repas suivant cette pré-charge.

L'ensemble de ces études montre que, quelle que soit la nature de l'EI testé, la pré-charge réduit la sensation de faim et le désir de manger, avec un effet maximal immédiatement après sa consommation. Toutefois, cet effet tend à se dissiper avant le début du repas, ce qui explique pourquoi la majorité des études n'observe pas une moindre prise alimentaire lors du repas suivant la pré-charge.

Concernant l'effet des EI sur les préférences alimentaires, plusieurs études ont évalué l'effet des EI sur la perception du sucré (stimuli gustatif) et/ou les préférences gustatives des aliments. Plusieurs études montrent que la préférence pour un aliment au goût sucré est indépendante de l'agent sucrant (c.-à-d. qu'elle ne diffère pas qu'il s'agisse d'EI ou de saccharose), mais leurs résultats divergent quant aux répercussions de cette préférence sur la consommation de cet aliment.

Toutefois, ces travaux présentent des protocoles et des objectifs extrêmement variables, si bien qu'il est difficile de mettre en parallèle leurs résultats et de tirer une conclusion globale sur l'effet des EI sur les préférences alimentaires.

Globalement, les études portant sur des expositions ponctuelles à un EI avant un repas ne permettent pas de juger de l'effet d'une consommation régulière d'EI sur une éventuelle habitude au goût sucré et sur une augmentation de l'appétence pour des produits sucrés.

La majorité des études expérimentales montre qu'une consommation ponctuelle d'EI avant ou pendant un repas n'a aucun effet sur la prise alimentaire et l'apport énergétique au cours du repas suivant. La consommation ponctuelle d'EI avant le repas réduit la sensation de faim et le désir de manger, au même titre que les sucres caloriques mais cet effet est transitoire et se dissipe avant le début du repas.

L'utilisation des EI en substitution des sucres entraîne dans la plupart des cas un moindre apport énergétique à court terme du fait de leur faible apport calorique et de l'absence de compensation. Cependant, les données disponibles portent sur des durées insuffisantes pour garantir le maintien de cet effet à moyen ou à long terme.

3.1.2. Données chez l'enfant

La préférence pour le goût sucré est innée, marquée à la naissance, et elle tend à s'atténuer par la suite. Elle semble toutefois entretenue par la consommation répétée d'aliments ou de boissons sucrés pendant la petite enfance (Liem and Mennella, 2002).

Une étude (Wilson, 1994) montre que l'ajout d'aspartame ou de saccharose à du lait favorise sa consommation. Par ailleurs, les travaux de Birch et collaborateurs ont révélé que les enfants préféraient les saveurs associées à un apport calorique, suggérant que le goût sucré en lui-même n'était pas suffisant pour susciter des préférences alimentaires, et que la densité énergétique, tout autant (voire d'avantage) que la saveur sucrée, pouvait être le déterminant des préférences alimentaires (Johnson et al., 1991, Birch and Fisher, 1998). Cependant, il n'existe pas d'élément permettant de préciser si les EI ont un effet spécifique, par rapport aux sucres caloriques, sur le développement du goût et des préférences alimentaires.

Une étude a comparé les effets de la consommation quotidienne de 250 mL de boissons édulcorées vs sucrées, sur la satiété et l'envie de manger d'enfants âgés de 7 à 11 ans pendant 18 mois (de Ruyter et al., 2013). Le niveau de satiété était équivalent quelle que soit la boisson consommée.

Aucune étude ne permet de statuer sur l'existence d'un effet propre des EI consommés lors de la petite enfance sur le développement du goût, des préférences alimentaires et sur la régulation à court et moyen termes de la prise alimentaire.

3.2. Effets sur le poids et la composition corporelle

Les EI sont couramment utilisés par les consommateurs en substitution des sucres dans le cadre de régimes amaigrissants ou afin de contrôler leurs apports énergétiques et d'éviter une prise de poids.

3.2.1. Données chez l'adulte

Données expérimentales

Une méta-analyse (De la Hunty et al., 2006), une revue systématique (Wiebe et al., 2011), ainsi que plusieurs articles originaux se sont intéressés aux relations entre la consommation d'EI et l'évolution de la composition corporelle et du poids.

Dans la méta-analyse de De la Hunty (2006), les huit études incluses portent sur des populations très hétérogènes (sujets en restriction énergétique, en régime libre, de poids normal ou obèse, en conditions de vie normale ou en chambre métabolique). Selon les auteurs, l'effet de la consommation d'EI sur la perte de poids est significatif. Ils extrapolent sur le long terme la réduction théorique de 220 kcal/j liée à la substitution des sucres par de l'aspartame, et en postulant son maintien dans le temps, calculent que cette réduction pourrait s'accompagner d'une perte de poids de 0,2 kg par semaine.

Le GT souligne à nouveau les faiblesses méthodologiques de cette méta-analyse, notamment le manque d'informations essentielles relatives à la démarche de sélection des articles et les statistiques appliquées pour évaluer l'hétérogénéité.

La revue systématique de Wiebe et al. (2011) cite 2 études d'intervention comparant les effets des boissons édulcorées et des boissons sucrées sur l'IMC (Raben et al., 2002, Reid et al., 2007) : ces études, portant sur des populations différentes (femmes de poids normal

dans l'une et en surpoids dans l'autre), ont des résultats différents (absence d'effet, chez les femmes de poids normal, diminution du poids chez les femmes en surpoids). .

Cinq autres études randomisées et contrôlées (Maersk et al., 2012, Raben A, 2011, Reid et al., 2010, Sorensen et al., 2005, Tate et al., 2012) ont été identifiées. Elles ont toutes été réalisées chez des sujets en surpoids et la majorité a été menée sur de très petits effectifs (entre 20 et 50 sujets). Deux mettent en évidence une perte de poids modeste de 1,2 à 1,5 kg en moyenne, mais les trois autres, dont celle présentant l'échantillon le plus important (n=318), n'ont pas mis en évidence d'effet sur la perte de poids de la consommation de boissons édulcorées par rapport à la consommation de boissons sucrées ou d'eau.

Données observationnelles

Il existe sept études épidémiologiques observationnelles prospectives dont les résultats sont très hétérogènes. Une étude n'a pas montré d'association entre la consommation d'EI et les changements de la composition corporelle (Parker et al., 1997) ; quatre études ont rapporté une association positive, c'est-à-dire un poids ou un tour de taille significativement plus élevé chez les consommateurs d'EI (Colditz et al., 1990, Duffey et al., 2012, Fowler et al., 2008, Stellman and Garfinkel, 1988), et deux études ont rapporté une association négative (Mozaffarian et al., 2011, Schulze et al., 2004).

Les études observationnelles ou interventionnelles ont rapporté des associations contradictoires entre la consommation d'EI et la perte de poids.

Ainsi, on ne peut pas conclure quant à l'effet à long terme, de la substitution des sucres par des EI sur le poids d'adultes consommateurs réguliers de produits au goût sucré.

Une méta-analyse (Miller and Perez, 2014), publiée postérieurement à la recherche bibliographique du GT, prend en compte les études observationnelles (avec 9 articles inclus) et les études contrôlées randomisées (RCT, avec 15 articles inclus) chez l'adulte et chez l'enfant. La partie relative aux études observationnelles ne montre pas de relation entre la consommation d'EI et l'évolution du poids ou de la masse grasse mais montre une faible augmentation de l'IMC (+0,03 kg/m² en moyenne). La partie relative aux RCT montre que la substitution des sucres par des EI dans les produits au goût sucré entraîne une perte de poids modérée (avec une estimation de l'effet moyen de 0,8 kg), ainsi qu'une diminution de l'IMC (-0,24 kg/m² en moyenne) pour des interventions de durées variant entre 3 semaines et 18 mois.

Cette méta-analyse, de bonne qualité méthodologique, met en évidence la forte hétérogénéité des résultats des études d'un même type (qu'elles soient RCT ou observationnelles) et la divergence des résultats entre les études observationnelles et les RCT. Ce résultat, qui ne remet pas en question les conclusions précédemment émises par le GT, renforce l'idée selon laquelle, bien que les RCT restent les études les plus conclusives méthodologiquement, les dispositifs expérimentaux mis en place dans les RCT ne reflètent pas la réalité du mode de consommation des EI tel qu'il est observé dans les études observationnelles.

3.2.2. Données chez l'enfant

Données expérimentales

Quatre études portant sur les relations entre la consommation d'EI et la composition corporelle ont été identifiées.

Trois de ces études ne montrent pas de différence d'évolution de la corpulence ou d'IMC entre les consommateurs d'EI et les non-consommateurs (Ebbeling et al., 2006, Knopp RH, 1976, Williams et al., 2007). Ces études portent sur des enfants en surpoids ou obèses et présentent des limites méthodologiques.

La quatrième étude, de bonne qualité méthodologique, porte sur les effets de la consommation de 250 mL/j d'une boisson édulcorée chez 641 enfants (4-12 ans) de poids normal, consommateurs réguliers de boissons sucrées, pendant 18 mois (de Ruyter JC, 2012). Cette étude montre une diminution significative du Z-score de l'IMC (critère le plus pertinent pour évaluer l'évolution de la corpulence chez l'enfant en croissance) dans le groupe ayant consommé des boissons édulcorées. Cette différence se traduit par une différence d'évolution du poids corporel entre les deux groupes de 1 kg en moyenne.

Données épidémiologiques

Parmi les sept études épidémiologiques prospectives chez l'enfant, cinq (Brown et al., 2010, Vanselow et al., 2009) observent une relation positive entre la consommation d'EI (principalement sous la forme de boissons) et le poids au cours du temps, deux (Brown et al., 2010) ne retrouvent pas de relation.

Pour expliquer ces résultats, les auteurs de ces études ont fait l'hypothèse que les sujets qui sont « à risque de prise de poids » ou qui présentent des profils alimentaires moins sains sont ceux qui consomment le plus d'EI dans le but de réduire leurs apports énergétiques.

La majorité des études observationnelles prospectives réalisées chez l'enfant montre que l'utilisation d'EI est paradoxalement associée à un gain de poids, sans que la causalité de cette association n'ait été établie. Les quatre études contrôlées disponibles montrent des résultats divergents mais aucune n'a rapporté un gain de poids.

L'ensemble de ces études ne permet pas de conclure sur l'intérêt des EI dans le contrôle du poids chez l'enfant et l'adolescent.

3.3. Effets sur la glycémie et le diabète de type 2

Ce chapitre présente les données sur les effets de la consommation d'EI sur l'homéostasie glucidique et sur le risque de diabète, chez le sujet sain, le sujet diabétique de type 1 (DT1) et le sujet diabétique de type 2 (DT2).

Trente et un essais cliniques et deux revues évaluent les effets à court terme (moins d'une semaine) de la consommation d'EI sur l'homéostasie glucidique. A ce jour, les données sur le risque à long terme de développement du diabète sont encore limitées et sont issues de sept études épidémiologiques observationnelles.

3.3.1. Effets sur l'homéostasie glucidique

Effets aigus (moins de 24 h)

Les études disponibles n'ont montré aucun effet de la consommation à jeun d'aspartame (Burns et al., 1991, Horwitz et al., 1988, Moller, 1991, Rodin, 1990, Smeets et al., 2005, Stegink et al., 1990), de saccharine (Goldfine ID, 1969); ou de sucralose (Ma et al., 2009, Ma et al., 2010) sur la glycémie et l'insulinémie.

D'autres études ont évalué cet effet sur les paramètres glycémiques postprandiaux, après la prise d'un repas test (Abdallah et al., 1997, Anton et al., 2010, Brown et al., 2009, Ford et al., 2011, Gregersen et al., 2004). Ces études montrent en général, que la consommation d'EI

avant un repas test ne modifie pas les réponses glycémiques et insulinémiques postprandiales par rapport à un placebo, et elle diminue ces réponses par rapport à une précharge de saccharose. Ces effets sont rapportés quel que soit l'EI testé (aspartame, extrait de stévia, sucralose, boisson contenant de l'acésulfame K et du sucralose).

Il faut également préciser que les paramètres de ces études sont très variables avec des différences de composition des repas tests, du délai entre la précharge et le repas, des groupes de sujets étudiés (âge, sexe, sujets sains en surpoids ou obèses) et du mode d'apport de la précharge (solide ou liquide).

Plusieurs études ont par ailleurs observé que la consommation d'EI avant un repas induisait une augmentation de la sécrétion de GLP1 (Glucagon-like peptide), une hormone gastro-intestinale qui habituellement augmente la sécrétion d'insuline, ralentit la vidange gastrique et diminue la sécrétion de glucagon (Brown et al., 2012). Cette augmentation de GLP1 pourrait être induite par l'activation de récepteurs du goût sucré par les EI, comme le suggèrent des données chez le rat (Berthoud et al., 1981).

Effets à court et moyen terme

Plusieurs études ont évalué l'effet de la prise régulière d'EI (1 à 3 prises par jour, pendant quelques jours à plusieurs semaines), sous forme de capsules ou dans des boissons sur le maintien de l'équilibre glycémique (glycémie et insulinémie mesurées après une nuit de jeûne, hémoglobine glyquée HbA1c).

Chez les sujets ayant un diabète de type 2, la consommation de sucralose (Grotz et al., 2003) ou d'aspartame (Colagiuri et al., 1989, Nehrling et al., 1985, Stern et al., 1976) pendant des périodes allant jusqu'à 18 semaines n'a pas affecté le contrôle métabolique du diabète (pas de modification de la glycémie à jeun) par rapport à du saccharose ou par rapport à un placebo. L'homéostasie glucidique n'a pas non plus été modifiée chez des sujets obèses non diabétiques ayant consommé une boisson édulcorée à l'aspartame pendant 6 mois par rapport aux groupes ayant consommé des boissons sucrées, de l'eau ou du lait (Maersk et al., 2012). D'autres études ayant étudié des EI de nature non précisée, en comparaison avec du saccharose, chez des sujets obèses ou en surpoids (Njike et al., 2011, Raben A, 2011) confirment ces résultats.

Concernant les extraits de stévia, les données montrent soit une absence d'effet sur le contrôle glycémique chez le sujet sain (Barriocanal et al., 2008, Geuns et al., 2007) ou diabétique (Barriocanal et al., 2008, Maki et al., 2008), soit une légère réduction de la glycémie chez le sujet sain (Curi et al., 1986) ou chez le sujet hypertendu (Ferri et al., 2006).

En résumé, la grande majorité des études ne montre pas d'effet aigu d'une prise d'EI sur la glycémie ou l'insulinémie mesurées à jeun ou après un repas test, chez les sujets sains ou chez les sujets diabétiques. Quelques études ont rapporté une légère variation de la sécrétion de GLP-1, mais sans répercussion sur la sécrétion d'insuline ou sur la glycémie.

La consommation d'EI n'a pas d'effet sur les paramètres glycémiques à court et moyen terme chez le sujet sain ou chez le sujet diabétique.

3.3.2. Effets sur le risque de diabète de type 2 (DT2)

Les sept études observationnelles portant sur la consommation d'EI et l'incidence du DT2 présentent des résultats divergents.

Quatre études de cohorte (trois réalisées dans des populations nord-américaines, une dans une population européenne), d'une durée de 9 à 24 années, ne trouvent pas de relation entre la consommation de boissons édulcorées et le risque de développer un DT2 après ajustement sur l'IMC et l'apport énergétique des sujets (2013, Bhupathiraju et al., 2013, de Koning et al., 2011, Schulze et al., 2004).

Trois autres études de cohorte suggèrent une association positive entre consommation de boissons édulcorées et incidence du DT2 (Fagherazzi G, 2012, Nettleton JA, 2009, Sakurai et al., 2014). Dans l'étude réalisée en France (Fagherazzi G, 2012), l'incidence du DT2 est significativement plus élevée dans le groupe des plus fortes consommatrices de boissons édulcorées (consommant plus de 600 mL par semaine) suivies pendant 14 ans, et les auteurs précisent que l'association est linéaire et dose-dépendante. La deuxième étude, réalisée aux Etats-Unis pendant 7 ans, a rapporté une augmentation de l'incidence du DT2 chez les consommateurs de plus d'une boisson édulcorée par jour dans un modèle avec ajustement sur les principaux facteurs de confusion. La troisième étude qui rapporte une incidence du DT2 augmentée chez les consommateurs de plus d'une boisson édulcorée par semaine porte sur une population japonaise d'effectif limité et non représentative de la population générale, suivie pendant 7 ans.

Il convient de souligner l'hétérogénéité de ces données, notamment au regard des caractéristiques des populations et des durées de suivi (de 7 à 24 ans). Par ailleurs, dans ces études, les consommations de boissons édulcorées sont recueillies au moment de l'inclusion des sujets, souvent par des questionnaires de fréquence auto-administrés, sans mise à jour des données alimentaires au cours du temps.

Les études épidémiologiques à long terme sur le risque d'apparition d'un DT2 présentent des résultats hétérogènes, mais les études les plus robustes ne rapportent pas d'effet.

3.4. Autres effets

3.4.1. Effets sur les paramètres lipidiques

Parmi les 20 études expérimentales analysées, la majorité porte sur l'aspartame ou sur des extraits de stévia. Par rapport à un placebo, la consommation d'aspartame n'a pas montré d'effet sur les triglycérides ou le cholestérol (total, HDL, LDL ou VLDL) chez différentes populations (sujets sains, DT2 ou en surpoids) et sur des périodes variant entre 13 et 28 semaines. Par rapport à un sucre calorique (saccharose, glucose ou fructose), parmi les cinq études identifiées, deux montrent une légère amélioration du profil lipidique dans le groupe ayant reçu de l'aspartame, mais toujours sans différence avec le placebo. Les trois études ayant évalué l'effet d'extraits de stévia sur les paramètres lipidiques n'ont pas montré de différence par rapport à un placebo. Les études ayant utilisé d'autres types d'EI (cyclamate, sucralose, mélange d'EI ou EI non précisé) ne montrent pas non plus d'effet sur les paramètres lipidiques évalués.

Parmi les quatre études de cohorte identifiées, la majorité ne montre pas d'effet de la consommation de boissons édulcorées sur les paramètres lipidiques. Une seule étude rapporte un lien possible entre la consommation de ces boissons et une augmentation des taux de TG associée à une baisse du HDLc (Dhingra et al., 2007).

La majorité des études observationnelles ne montre pas d'effet des EI sur le profil lipidique. Deux études ont rapporté que la substitution de sucres par l'aspartame diminuait la concentration plasmatique des triglycérides mais les données sont trop limitées pour conclure à un bénéfice des EI sur le profil lipidique.

3.4.2. Effets sur les accouchements prématurés

Deux études épidémiologiques sont disponibles.

Dans la première (Halldorsson et al., 2010), une relation dose-effet est observée, ce qui signifie que le risque d'accouchement prématuré est plus élevé chez les plus fortes consommatrices de boissons édulcorées. Outre cette étude danoise rapportée dans la note d'étape de l'Anses (Anses, 2012), une autre étude, méthodologiquement similaire et portant sur plus de 60 000 femmes enceintes, a suggéré qu'une consommation de boissons édulcorées, mais aussi de boissons sucrées, est associée à une augmentation du risque d'accouchement prématuré spontané ou déclenché. Toutefois, bien que l'association soit plus marquée pour les boissons sucrées, les auteurs concluent qu'ils ne peuvent pas déterminer si ce risque est causé par les effets de ces boissons ou par d'autres facteurs alimentaires ou socio-économiques (Englund-Ögge L, 2012).

Les données publiées depuis 2012 ne modifient pas les conclusions formulées dans la note d'étape de l'Anses, à savoir que les données disponibles ne permettent pas d'identifier de bénéfice ni de conclure sur le risque lié à la consommation des édulcorants intenses pendant la grossesse, que ce soit sur la santé de la mère, les paramètres obstétricaux, ou la santé du nouveau-né.

Une méta-analyse de deux études, parue postérieurement à la recherche bibliographique du GT (La Vecchia, 2013), ne met pas en évidence d'effet des boissons édulcorées sur les accouchements prématurés. Le GT note qu'il ne s'agit pas d'une véritable méta-analyse car aucune revue systématique n'a été réalisée et seuls les résultats de deux études ont été combinés par une méthode analytique simple. Le choix des deux études prises en compte, Halldorsson et al., 2010 et Englund-Ögge, 2012, par ailleurs analysées par le GT, n'est pas justifié.

3.4.3. Effets sur le cancer

Les relations entre la consommation d'EI et le cancer ont été évaluées chez l'Homme dans 55 études scientifiques. Trente-neuf de ces études concernaient le système urinaire, 32 d'entre elles étaient exclusivement focalisées sur le cancer de la vessie. Les autres études ont évalué les relations entre la consommation d'EI et le risque de cancer du cerveau (quatre études), de cancer du système digestif (six études) ou d'autres cancers (cinq études). A l'exception des études portant sur le cancer de la vessie, les EI étudiés ne sont pas identifiés par les auteurs.

La relation entre la consommation de saccharine et le cancer de la vessie a été la plus étudiée, compte-tenu de l'existence de données chez le rongeur (Arnold et al., 1977). Les résultats des études chez l'Homme sont divergents. L'analyse des données chez l'Homme ne permet pas de mettre en évidence un lien (que ce soit pour la saccharine ou pour les autres EI étudiés), les études n'ayant pas ajusté leurs résultats pour des facteurs majeurs de confusions, tels que l'exposition aux polluants chimiques.

Concernant les cancers du rein, du cerveau, de l'appareil digestif ou du sein, les données sont plus limitées et ne mettent pas en évidence un lien avec la consommation d'EI.

Une étude de cohorte récente s'intéressant au risques de lymphomes et de leucémies suggère une augmentation du risque de lymphomes non hodgkiniens et de myélomes multiples chez les consommateurs masculins de plus d'une portion (355 mL) par jour de boissons édulcorées et chez les plus forts consommateurs d'aspartame (sous forme d'édulcorant de table et par les boissons) par rapport aux sujets n'en consommant pas (Schernhammer ES, 2012). Aucune association significative n'est rapportée chez les femmes. Les auteurs précisent que les différences de résultats en fonction du sexe doivent inciter à la prudence dans l'interprétation de ces résultats. Par ailleurs, cette étude ne prend pas en compte l'exposition aux polluants chimiques comme facteur de confusion. Par contre, il est intéressant de remarquer que cette étude a tenté de tenir compte, dans ses analyses statistiques, de l'évolution de la consommation individuelle d'édulcorants au cours du temps, même si peu d'informations sont disponibles concernant la méthodologie.

Dans leur ensemble, les études épidémiologiques ne mettent pas en évidence d'effet de la consommation d'EI sur le risque de cancer. Seule une étude récente suggère un lien entre la consommation de boissons contenant des EI et l'apparition de lymphomes non hodgkiniens et de myélomes, appelant des travaux complémentaires.

3.4.4.Effets neurologiques

Concernant les potentiels effets neurologiques des EI, seul l'aspartame a été étudié.

Chez l'adulte sain, il existe deux études (Lapierre et al., 1990, Spiers et al., 1998). Aucun effet de l'aspartame n'a été observé sur les paramètres mesurés (temps de réaction, maux de tête, faim, sédation, paramètres électroencéphalographiques). L'étude menée chez des sujets épileptiques (Rowan et al., 1995) ne montre aucune différence statistiquement significative sur l'incidence des crises d'épilepsie entre l'aspartame et le placebo.

Chez le sujet migraineux, les quatre études disponibles (Koehler and Glaros, 1988, Lipton et al., 1989, Schiffman et al., 1987, Van den Eeden et al., 1994) présentent des résultats divergents. Toutefois, la faible qualité méthodologique (absence d'ajustement) et le caractère subjectif des effets mesurés (par auto-questionnaires non validés) ne permettent pas d'en tirer une conclusion.

Chez l'enfant, il existe deux études, l'une chez des enfants épileptiques (Shaywitz et al., 1994a), l'autre chez des enfants hyperactifs (Shaywitz et al., 1994b) qui n'ont pas révélé d'effet significatif de l'aspartame.

Certaines études aux limites méthodologiques importantes ont suggéré que la consommation d'aspartame puisse être mise en cause dans le déclenchement de crises d'épilepsie ou de migraines mais l'ensemble des données ne permet pas de conclure à l'existence d'un tel risque.

3.5. Conclusions et recommandations du GT et du CES

Après analyse de l'ensemble de la littérature scientifique, il apparaît que, malgré un nombre élevé d'études, les données sont insuffisantes pour statuer sur un bénéfice nutritionnel à long terme de la consommation de produits contenant des EI en remplacement des sucres.

- L'utilisation des EI en substitution des sucres entraîne dans la plupart des cas un moindre apport énergétique à court terme du fait de leur faible apport calorique et de l'absence de compensation. Cependant, les données disponibles portent sur des durées insuffisantes pour garantir le maintien de cet effet à long terme.
- Les études relatives au contrôle du poids ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de la consommation d'EI chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte.
- Chez les sujets diabétiques, il n'a pas été démontré de bénéfice de la consommation régulière d'EI en substitution des sucres sur le contrôle de la glycémie.
- Il n'a pas été démontré de bénéfice de la consommation d'EI sur la prévention de l'apparition du diabète de type 2.
- Si deux études ont rapporté que la substitution des sucres par l'aspartame diminuait la concentration plasmatique des triglycérides, les données sont trop limitées pour conclure à un bénéfice des EI sur le profil lipidique.

Les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un risque lié à la consommation d'EI.

Toutefois, en raison du nombre limité d'études, il n'est pas possible d'écarter des risques potentiels à long terme liés à la consommation d'EI dans des populations spécifiques, notamment les consommateurs adultes quotidiens et les enfants.

- En ce qui concerne l'habitude au goût sucré, la consommation d'EI n'a pas montré d'effet chez l'adulte. Toutefois, chez l'enfant il n'y a pas de données permettant de statuer sur un effet éventuel des EI sur le développement du goût, des préférences alimentaires et sur le contrôle de la prise alimentaire.
- Les études observationnelles ou interventionnelles sur le contrôle du poids ont rapporté des associations contradictoires. Certaines études observationnelles prospectives montrent que l'utilisation d'EI est paradoxalement associée à un gain de poids, sans que la causalité de cette association n'ait été établie.
- En ce qui concerne la régulation glycémique, la consommation d'EI à court et moyen terme n'entraîne pas d'élévation postprandiale de la glycémie et de l'insulinémie chez les sujets sains ou diabétiques.
- Les études épidémiologiques les plus robustes sur le diabète de type 2 ne montrent pas une plus forte ou une plus faible incidence de diabète chez les consommateurs quotidiens d'EI.
- Les études épidémiologiques sur le cancer ne mettent pas en évidence de lien avec la consommation d'EI. Néanmoins, une étude récente suggère un lien entre la consommation de boissons contenant des EI et l'apparition de lymphomes, appelant à des travaux complémentaires.

Pour conclure, il n'a pas été démontré d'effet bénéfique permettant de recommander la consommation régulière d'EI chez l'adulte et chez l'enfant. Par ailleurs, les données disponibles ne montrent pas l'existence d'un risque chez les consommateurs ponctuels. En revanche, les données épidémiologiques actuellement disponibles ne permettent pas d'écarter complètement certains risques en cas de consommation régulière et prolongée.

Par conséquent, pour la population générale, la prise en compte globale des risques et des bénéfices potentiels ne permet pas de justifier l'utilisation à long-terme des EI comme substitut des sucres, en particulier dans les boissons, qui en sont le principal vecteur. En ce sens, les boissons édulcorées, comme les boissons sucrées, ne devraient donc pas se substituer à la consommation d'eau.

3.6. Recommandations de recherche

L'examen de la littérature scientifique a laissé apparaître des lacunes qu'il conviendrait de combler et des pistes de recherche qu'il conviendrait de poursuivre.

- Il existe des divergences entre les résultats des essais contrôlés randomisés et les résultats des études observationnelles. En outre, les études évaluant la substitution des sucres par les EI sur le comportement alimentaire ou l'apport énergétique ont été conduites à court terme et il conviendrait de compléter par des études à long terme. Deux types d'études complémentaires paraissent nécessaires pour clarifier ces divergences. D'une part des études d'intervention en insu contre placebo à plus long terme (au moins un an) permettraient de mieux comprendre les effets métaboliques et physiologiques des EI. D'autre part des études d'intervention au cours desquelles les EI sont consommés de façon consciente permettraient de comprendre les éventuelles modifications de comportement alimentaire liées à la substitution des sucres par des EI dans les conditions proches de la vie courante.
- Il existe également très peu de données sur l'impact à long terme des EI sur les préférences alimentaires. De ce fait, il apparaît nécessaire d'étudier les effets de la consommation d'EI sur les choix alimentaires.
- Dans la majorité des études de cohorte, la consommation de boissons édulcorées n'a été rapportée qu'au moment de l'inclusion des sujets et la consommation ultérieure n'a pas été prise en compte. Ces études n'ont évalué que la consommation de boissons édulcorées, et non la consommation totale d'édulcorants. Il est également difficile de différencier les effets des différents EI consommés seuls de leurs effets lorsqu'ils sont associés à d'autres EI. Les futures études de cohorte devraient être en mesure de prendre en compte l'évolution qualitative et quantitative de la consommation de produits édulcorés et les questionnaires alimentaires adaptés pour évaluer précisément et spécifiquement les consommations d'EI.
- Les populations spécifiques telles que les femmes enceintes, les enfants et les sujets diabétiques, ainsi que les consommateurs réguliers d'EI n'ont pas fait l'objet de suffisamment d'études. Il apparaît nécessaire d'étudier davantage les effets des EI dans ces populations. De même, il apparaît nécessaire de connaître les répercussions de la consommation d'EI pendant la phase périnatale sur la descendance (selon l'hypothèse de « programmation fœtale »).
- La majorité des études de cohorte a été réalisée aux Etats-Unis où les caractéristiques de la consommation d'EI sont différentes de celles observées en France. Il apparaît nécessaire de compléter les informations fournies par ces études par des résultats d'études nationales.
- Certaines données ont suggéré que les éventuels effets des EI sur l'évolution du poids ou sur l'incidence du diabète puissent différer en fonction de la corpulence initiale. Du fait de l'augmentation de la prévalence de l'obésité, il apparaît nécessaire d'étudier les éventuelles interactions entre corpulence et consommation d'EI vis-à-vis du risque de prise de poids ou de diabète.

- La littérature sur les glycosides de stéviol est encore parcellaire et mériterait d'être approfondie, notamment au regard du récent développement de leur utilisation dans les boissons et les aliments.

4. CONCLUSION DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE

L'Anses adopte les conclusions du groupe de travail et du CES « nutrition humaine ».

Les édulcorants intenses actuellement autorisés en Europe regroupent dix molécules de natures chimiques diverses. Ils sont utilisés dans la formulation d'aliments et de boissons, essentiellement pour leur rôle sucrant mais également pour leur propriétés technologiques (stabilisateurs, texturants). Leur pouvoir sucrant est d'une centaine (acésulfame K, aspartame) à plusieurs milliers (néotame) de fois supérieur à celui du saccharose. En France, les EI les plus utilisés par les industries agro-alimentaires sont l'aspartame, l'acésulfame K et le sucralose, et depuis quelques années les extraits de stévia.

Leur emploi a globalement connu une forte croissance au cours des 20 dernières années³. Ces molécules sont majoritairement utilisées pour formuler des produits à plus faibles apports caloriques tout en maintenant un goût sucré. Cette plus faible teneur calorique, argument commercial majeur utilisé pour la valorisation de ces produits, suggère au consommateur un lien direct avec le contrôle du poids. Néanmoins, aucune allégation relative aux effets des édulcorants intenses sur le contrôle du poids n'a été autorisée.

L'agence a réalisé une estimation de l'exposition de la population française⁴ aux EI. Ces données montrent que, dans un scénario maximaliste, les apports des plus forts consommateurs (95^{ème} percentile) sont en-deçà des doses journalières admissibles fixées au niveau communautaire pour tous les EI considérés⁵.

L'Anses a donc souhaité mener un vaste travail d'analyse de la littérature afin de réaliser un état des lieux des données à ce jour disponibles sur les potentiels bénéfiques et risques nutritionnels de la consommation de produits contenant des EI, considérant notamment que les bénéfices nutritionnels ne sont pas examinés dans le cadre de l'autorisation initiale délivrée au titre du Règlement 257/2010. On soulignera cependant que si un examen global des bénéfices associés aux édulcorants peut être réalisé indépendamment de la nature de ceux-ci, compte tenu de leur finalité commune visant à induire la perception du goût sucré, l'évaluation des risques qui leur est associée pourrait nécessiter une distinction au regard des enjeux toxicologiques de chacune des molécules concernées. Cette évaluation fait néanmoins l'objet d'un examen dans le cadre de l'autorisation de chaque édulcorant.

A l'issue de ce travail, l'Anses considère que :

³ La part de marché des produits édulcorés au sein d'une famille de produits est très variable en fonction des secteurs, elle atteint 95% dans le cas des chewing-gum, 20 % pour les boissons rafraichissantes sans alcool ou BRSA (contre 7 % en 1994), 15 %, pour les édulcorants de table. Compte tenu des consommations de ces différents produits, les principaux vecteurs sont les boissons, les produits laitiers et compotes allégées, les confiseries et les édulcorants de table.

Au niveau mondial, les ventes totales de produits à teneur réduite en sucres ont été estimées en 2011 à 41 milliards de dollars pour les boissons et 21 milliards de dollars pour les aliments (source Euromonitor).

Si l'on raisonne en termes de douceur équivalente (c'est-à-dire la contribution relative de chaque produit à la création d'un goût sucré) les EI contribuent au niveau mondial à environ 10% de la création de saveur sucrée. (source LMC International).

⁴ A partir des données de consommation de l'enquête INCA 2 croisées avec les données de composition en EI transmises par les industriels

⁵ Aspartame, acésulfame K, cyclamate, saccharine, sucralose et sels d'aspartame acésulfame K

- concernant les bénéfices nutritionnels, les études disponibles, malgré leur nombre élevé, ne permettent pas de prouver que la consommation d'édulcorants en substitution aux sucres présente un intérêt sur le contrôle du poids, sur le contrôle de la glycémie chez le sujet diabétique ou sur l'incidence du diabète de type 2 ;
- concernant les risques nutritionnels (incidence du diabète de type 2, habitude au goût sucré chez l'adulte, cancers, ...), les données disponibles ne permettent pas d'établir un lien entre la survenue de ces risques et la consommation d'édulcorants. Quelques études soulignent toutefois la nécessité d'approfondir les connaissances sur les liens entre consommation d'EI et certains risques.

L'Anses met tout particulièrement l'accent sur le déficit d'études pertinentes et conclusives quant aux bénéfices supposés des édulcorants, dans le contexte d'une utilisation large et ancienne de ceux-ci dans le cadre alimentaire.

Aussi et au regard des nombreuses questions soulevées par cette évaluation, l'agence souligne la nécessité de mener de nouveaux travaux de recherche tant sur les bénéfices que les risques nutritionnels liés à la consommation des édulcorants, et en particulier :

- chez l'enfant, des travaux relatifs au développement du goût, des préférences alimentaires et au contrôle de la prise alimentaire ;
- en population générale, des travaux relatifs au contrôle du poids.

L'Anses poursuit sa veille scientifique sur les bénéfices et les risques nutritionnels des EI. Dans le cadre de cette veille continue, elle relève l'émergence de travaux sur de nouvelles thématiques, telles que les effets des EI sur le microbiote (Suez et al., 2014). L'Agence pourra ainsi dans le futur, actualiser en tant que de besoin la présente évaluation, au regard de nouvelles données.

Dans un contexte de politique nutritionnelle où un des objectifs prioritaires est une réduction des apports en sucres dans la population générale, l'Anses estime qu'il n'existe pas d'élément scientifique probant permettant d'encourager dans le cadre d'une politique publique, la substitution systématique des sucres par des EI dans les produits au goût sucré. Cet objectif de réduction des apports en sucres doit être atteint par la réduction globale du goût sucré de l'alimentation, et ce dès le plus jeune âge. A ce titre, en ce qui concerne les boissons sucrées (vecteurs importants de sucres et d'EI), les boissons édulcorées, comme les boissons sucrées ne doivent donc pas se substituer à la consommation d'eau.

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Edulcorant intense ; aspartame ; acésulfame K ; stévia ; sucralose ; diabète ; obésité ; apports énergétiques ; satiété ; comportement alimentaire ; compensation ; poids

BIBLIOGRAPHIE

2013. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia*, 56, 1520-30.
- ABDALLAH, L., CHABERT, M. & LOUIS-SYLVESTRE, J. 1997. Cephalic phase responses to sweet taste. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65, 737-43.
- ALMIRON-ROIG, E., PALLA, L., GUEST, K., RICCHIUTI, C., VINT, N., JEBB, S. A. & DREWNOWSKI, A. 2013. Factors that determine energy compensation: a systematic review of preload studies. *Nutr Rev*, 71, 458-73.
- ANSES 2012. Note d'étape de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à l'évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses chez la femme enceinte
- ANTON, S. D., MARTIN, C. K., HAN, H., COULON, S., CEFALU, W. T., GEISELMAN, P. & WILLIAMSON, D. A. 2010. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*, 55, 37-43.
- ARNOLD, D. L., MOODIE, C. A., STAVRIC, B., STOLTZ, D. R., GRICE, H. C. & MUNRO, I. C. 1977. Canadian saccharin study. *Science*, 197, 320.
- BARRIOCANAL, L. A., PALACIOS, M., BENITEZ, G., BENITEZ, S., JIMENEZ, J. T., JIMENEZ, N. & ROJAS, V. 2008. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, 51, 37-41.
- BERTHOUD, H. R., BEREITER, D. A., TRIMBLE, E. R., SIEGEL, E. G. & JEANRENAUD, B. 1981. Cephalic phase, reflex insulin secretion. Neuroanatomical and physiological characterization. *Diabetologia*, 20 Suppl, 393-401.
- BHUPATHIRAJU, S. N., PAN, A., MALIK, V. S., MANSON, J. E., WILLETT, W. C., VAN DAM, R. M. & HU, F. B. 2013. Caffeinated and caffeine-free beverages and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 97, 155-66.
- BIRCH, L. L. & FISHER, J. O. 1998. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics*, 101, 539-49.
- BROWN, R. J., DE BANATE, M. A. & ROTHER, K. I. 2010. Artificial sweeteners: a systematic review of metabolic effects in youth. *International Journal of Pediatric Obesity*, 5, 305-12.
- BROWN, R. J., WALTER, M. & ROTHER, K. I. 2012. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care*, 35, 959-64.
- BROWN, T., AVENELL, A., EDMUNDS, L. D., MOORE, H., WHITTAKER, V., AVERY, L. & SUMMERBELL, C. 2009. Systematic review of long-term lifestyle interventions to prevent weight gain and morbidity in adults. *Obesity Reviews*, 10, 627-38.
- BURNS, T. S., STARGEL, W. W., TSCHANZ, C., KOTSONIS, F. N. & HURWITZ, A. 1991. Aspartame and sucrose produce a similar increase in the plasma phenylalanine to large neutral amino acid ratio in healthy subjects. *Pharmacology*, 43, 210-9.
- COLAGIURI, S., MILLER, J. J. & EDWARDS, R. A. 1989. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50, 474-8.
- COLDITZ, G. A., WILLETT, W. C., STAMPFER, M. J., LONDON, S. J., SEGAL, M. R. & SPEIZER, F. E. 1990. Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr*, 51, 1100-5.
- CURI, R., ALVAREZ, M., BAZOTTE, R. B., BOTION, L. M., GODOY, J. L. & BRACHT, A. 1986. Effect of Stevia rebaudiana on glucose tolerance in normal adult humans. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research*, 19, 771-4.

- DE KONING, L., MALIK, V. S., RIMM, E. B., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2011. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93, 1321-7.
- DE LA HUNTY, A., GIBSON, S. & ASHWELL, M. 2006. A review of the effectiveness of aspartame in helping with weight control. *Nutrition Bulletin*, 31, 115-128.
- DE RUYTER, J. C., KATAN, M. B., KUIJPER, L. D., LIEM, D. G. & OLTROF, M. R. 2013. The effect of sugar-free versus sugar-sweetened beverages on satiety, liking and wanting: an 18 month randomized double-blind trial in children. *PLoS ONE*, 8, e78039.
- DE RUYTER JC, O. M., ET AL. 2012. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. . *New England Journal of Medicine*, DOI:10.1056/NEJMoa1203034.
- DHINGRA, R., SULLIVAN, L., JACQUES, P. F., WANG, T. J., FOX, C. S., MEIGS, J. B., D'AGOSTINO, R. B., GAZIANO, J. M. & VASAN, R. S. 2007. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community.[Erratum appears in Circulation. 2007 Dec 4;116(23):e557]. *Circulation*, 116, 480-8.
- DUFFEY, K. J., STEFFEN, L. M., VAN HORN, L., JACOBS, D. R., JR. & POPKIN, B. M. 2012. Dietary patterns matter: diet beverages and cardiometabolic risks in the longitudinal Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 909-15.
- EBBELING, C. B., FELDMAN, H. A., OSGANIAN, S. K., CHOMITZ, V. R., ELLENBOGEN, S. J. & LUDWIG, D. S. 2006. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics*, 117, 673-80.
- EFSA 2007. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from European Commission on Neotame as a sweetener and flavour enhancer. *EFSA Journal*, 581, 1-43.
- EFSA 2010. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources (ANS); Scientific Opinion on safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal* 8.
- EFSA 2011a. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to the sugar replacers xylitol, sorbitol, mannitol, maltitol, lactitol, isomalt, erythritol, D-tagatose, isomaltulose, sucralose and polydextrose and maintenance of tooth mineralisation by decreasing tooth demineralisation (ID 463, 464, 563, 618, 647, 1182, 1591, 2907, 2921, 4300), and reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 617, 619, 669, 1590, 1762, 2903, 2908, 2920) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 9.
- EFSA 2011b. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to intense sweeteners and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 1136, 1444, 4299), reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 4298), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 1221, 4298), and maintenance of tooth mineralisation by decreasing tooth demineralisation (ID 1134, 1167, 1283) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 9.
- EFSA 2013. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal* 11.
- ENGLUND-ÖGGE L, B. A., ET AL 2012. Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 96, 552-9.
- FAGHERAZZI G, E. A. 2012. Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidemiologique auprès des femmes de la

- mutuelle générale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. . *Am J Clin Nutr*, doi:10.3945/ajcn.112.050997.
- FERRI, L. A. F., ALVES-DO-PRADO, W., YAMADA, S. S., GAZOLA, S., BATISTA, M. R. & BAZOTTE, R. B. 2006. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. *Phytotherapy Research*, 20, 732-6.
- FORD, H. E., PETERS, V., MARTIN, N. M., SLEETH, M. L., GHATEI, M. A., FROST, G. S. & BLOOM, S. R. 2011. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65, 508-13.
- FOWLER, S. P., WILLIAMS, K., RESENDEZ, R. G., HUNT, K. J., HAZUDA, H. P. & STERN, M. P. 2008. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity*, 16, 1894-900.
- GEUNS, J. M. C., BUYSE, J., VANKEIRSBILCK, A. & TEMME, E. H. M. 2007. Metabolism of stevioside by healthy subjects. *Experimental Biology & Medicine*, 232, 164-73.
- GOLDFINE ID, R. W., SCHWARTZ TB. 1969. The effect of glucola, diet cola and water ingestion on blood glucose and plasma insulin. *Proc Soc Exp Biol Med*, 131, 329-30.
- GREGERSEN, S., JEPPESEN, P. B., HOLST, J. J. & HERMANSEN, K. 2004. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism: Clinical & Experimental*, 53, 73-6.
- GROTZ, V. L., HENRY, R. R., MCGILL, J. B., PRINCE, M. J., SHAMOON, H., TROUT, J. R. & PI-SUNYER, F. X. 2003. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *Journal of the American Dietetic Association*, 103, 1607-12.
- HALLDORSSON, T. I., STROM, M., PETERSEN, S. B. & OLSEN, S. F. 2010. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92, 626-33.
- HORWITZ, D. L., MCLANE, M. & KOBE, P. 1988. Response to single dose of aspartame or saccharin by NIDDM patients. *Diabetes Care*, 11, 230-4.
- JOHNSON, S. L., MCPHEE, L. & BIRCH, L. L. 1991. Conditioned preferences: young children prefer flavors associated with high dietary fat. *Physiol Behav*, 50, 1245-51.
- KNOPP RH, B. K., ARKY RA. 1976. Effects of aspartame in young persons during weight reduction. . *J Toxicol Environ Health*. , 2, 417-28.
- KOEHLER, S. M. & GLAROS, A. 1988. The effect of aspartame on migraine headache. *Headache*, 28, 10-4.
- LA VECCHIA, C. 2013. Low-calorie sweeteners and the risk of preterm delivery: results from two studies and a meta-analysis. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 39, 12-3.
- LAPIERRE, K. A., GREENBLATT, D. J., GODDARD, J. E., HARMATZ, J. S. & SHADER, R. I. 1990. The neuropsychiatric effects of aspartame in normal volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 30, 454-60.
- LIEM, D. G. & MENNELLA, J. A. 2002. Sweet and sour preferences during childhood: role of early experiences. *Dev Psychobiol*, 41, 388-95.
- LIPTON, R. B., NEWMAN, L. C., COHEN, J. S. & SOLOMON, S. 1989. Aspartame as a dietary trigger of headache. *Headache*, 29, 90-2.
- MA, J., BELLON, M., WISHART, J. M., YOUNG, R., BLACKSHAW, L. A., JONES, K. L., HOROWITZ, M. & RAYNER, C. K. 2009. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology*, 296, G735-9.
- MA, J., CHANG, J., CHECKLIN, H. L., YOUNG, R. L., JONES, K. L., HOROWITZ, M. & RAYNER, C. K. 2010. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects. *British Journal of Nutrition*, 104, 803-6.

- MAERSK, M., BELZA, A., STODKILDE-JORGENSEN, H., RINGGAARD, S., CHABANOVA, E., THOMSEN, H., PEDERSEN, S. B., ASTRUP, A. & RICHELSEN, B. 2012. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 283-9.
- MAKI, K. C., CURRY, L. L., REEVES, M. S., TOTH, P. D., MCKENNEY, J. M., FARMER, M. V., SCHWARTZ, S. L., LUBIN, B. C., BOILEAU, A. C., DICKLIN, M. R., CARAKOSTAS, M. C. & TARKA, S. M. 2008. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food & Chemical Toxicology*, 46 Suppl 7, S47-53.
- MILLER, P. E. & PEREZ, V. 2014. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*, 100, 765-77.
- MOLLER, S. E. 1991. Effect of aspartame and protein, administered in phenylalanine-equivalent doses, on plasma neutral amino acids, aspartate, insulin and glucose in man. *Pharmacol Toxicol*, 68, 408-12.
- MOZAFFARIAN, D., HAO, T., RIMM, E. B., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2011. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *New England Journal of Medicine*, 364, 2392-404.
- NEHRLING, J. K., KOBE, P., MCLANE, M. P., OLSON, R. E., KAMATH, S. & HORWITZ, D. L. 1985. Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care*, 8, 415-7.
- NETTLETON JA, L. P., WANG Y, LIMA JA, MICHOS ED, JACOBS DR JR. 2009. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 32, 688-94.
- NJIKE, V. Y., FARIDI, Z., SHUVAL, K., DUTTA, S., KAY, C. D., WEST, S. G., KRIS-ETHERTON, P. M. & KATZ, D. L. 2011. Effects of sugar-sweetened and sugar-free cocoa on endothelial function in overweight adults. *International Journal of Cardiology*, 149, 83-8.
- PARKER, D. R., GONZALEZ, S., DERBY, C. A., GANS, K. M., LASATER, T. M. & CARLETON, R. A. 1997. Dietary factors in relation to weight change among men and women from two southeastern New England communities. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21, 103-9.
- RABEN A, M. B., FLINT A, VASILARIS TH, CHRISTINA MØLLER A, JUUL HOLST J, ASTRUP A. 2011. Increased postprandial glycaemia, insulinemia, and lipidemia after 10 weeks' sucrose-rich diet compared to an artificially sweetened diet: a randomised controlled trial. . *Food Nutr Res*, 55.
- RABEN, A., VASILARAS, T. H., MOLLER, A. C. & ASTRUP, A. 2002. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 721-9.
- REID, M., HAMMERSLEY, R. & DUFFY, M. 2010. Effects of sucrose drinks on macronutrient intake, body weight, and mood state in overweight women over 4 weeks. *Appetite*, 55, 130-6.
- REID, M., HAMMERSLEY, R., HILL, A. J. & SKIDMORE, P. 2007. Long-term dietary compensation for added sugar: effects of supplementary sucrose drinks over a 4-week period. *British Journal of Nutrition*, 97, 193-203.
- RODIN, J. 1990. Comparative effects of fructose, aspartame, glucose, and water preloads on calorie and macronutrient intake. *American Journal of Clinical Nutrition*, 51, 428-35.
- ROWAN, A. J., SHAYWITZ, B. A., TUCHMAN, L., FRENCH, J. A., LUCIANO, D. & SULLIVAN, C. M. 1995. Aspartame and seizure susceptibility: results of a clinical study in reportedly sensitive individuals. *Epilepsia*, 36, 270-5.

- SAKURAI, M., NAKAMURA, K., MIURA, K., TAKAMURA, T., YOSHITA, K., NAGASAWA, S. Y., MORIKAWA, Y., ISHIZAKI, M., KIDO, T., NARUSE, Y., SUWAZONO, Y., SASAKI, S. & NAKAGAWA, H. 2014. Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Eur J Nutr*, 53, 251-8.
- SCF 1988. Report of the Scientific Committee for Food on sweeteners. *Twenty first series*. European Commission.
- SCF 1995. Opinion of the Scientific Committee for Food on saccharin and its sodium, potassium and calcium salts. *CS/ADD/EDUL/148-FINAL*.
- SCF 2000a. Opinion of the Scientific Committee on Food on sucralose. *SCF/CS/ADD/EDUL/190 Final*. European Commission.
- SCF 2000b. Opinion of the Scientific Committee on Food Re-evaluation of acesulfame K with reference to the previous SCF opinion of 1991. *SCF/CS/ADD/EDUL/194 final*. European Commission.
- SCF 2000c. Revised opinion of the Scientific Committee on Food on cyclamic acid and its sodium and calcium salts. *SCF/CS/EDUL/192 final*. European Commission.
- SCHERNHAMMER ES, B. K., ET AL. 2012. Consumption of artificial sweetener and sugar containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women. *Am J Clin Nutr*, 96, 1419-28.
- SCHIFFMAN, S. S., BUCKLEY, C. E., 3RD, SAMPSON, H. A., MASSEY, E. W., BARANIUK, J. N., FOLLETT, J. V. & WARWICK, Z. S. 1987. Aspartame and susceptibility to headache. *New England Journal of Medicine*, 317, 1181-5.
- SCHULZE, M. B., MANSON, J. E., LUDWIG, D. S., COLDITZ, G. A., STAMPFER, M. J., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2004. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA*, 292, 927-34.
- SHAYWITZ, B. A., ANDERSON, G. M., NOVOTNY, E. J., EBERSOLE, J. S., SULLIVAN, C. M. & GILLESPIE, S. M. 1994a. Aspartame has no effect on seizures or epileptiform discharges in epileptic children. *Annals of Neurology*, 35, 98-103.
- SHAYWITZ, B. A., SULLIVAN, C. M., ANDERSON, G. M., GILLESPIE, S. M., SULLIVAN, B. & SHAYWITZ, S. E. 1994b. Aspartame, behavior, and cognitive function in children with attention deficit disorder. *Pediatrics*, 93, 70-5.
- SMEETS, P. A. M., DE GRAAF, C., STAFLEU, A., VAN OSCH, M. J. P. & VAN DER GROND, J. 2005. Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82, 1011-6.
- SORENSEN, L. B., RABEN, A., STENDER, S. & ASTRUP, A. 2005. Effect of sucrose on inflammatory markers in overweight humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82, 421-7.
- SPIERS, P. A., SABOUNJIAN, L., REINER, A., MYERS, D. K., WURTMAN, J. & SCHOMER, D. L. 1998. Aspartame: neuropsychologic and neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68, 531-7.
- STEGINK, L. D., BRUMMEL, M. C., PERSON, T. J., FILER, L. J., JR., BELL, E. F. & ZIEGLER, E. E. 1990. Effect of sucrose on the metabolic disposition of aspartame. *American Journal of Clinical Nutrition*, 52, 335-41.
- STELLMAN, S. D. & GARFINKEL, L. 1988. Patterns of artificial sweetener use and weight change in an American Cancer Society prospective study. *Appetite*, 11 Suppl 1, 85-91.
- STERN, S. B., BLEICHER, S. J., FLORES, A., GOMBOS, G., RECITAS, D. & SHU, J. 1976. Administration of aspartame in non-insulin-dependent diabetics. *Journal of Toxicology & Environmental Health*, 2, 429-39.
- SUEZ, J., KOREM, T., ZEEVI, D., ZILBERMAN-SCHAPIRA, G., THAISS, C. A., MAZA, O., ISRAELI, D., ZMORA, N., GILAD, S., WEINBERGER, A., KUPERMAN, Y., HARMELIN, A., KOLODKIN-GAL, I., SHAPIRO, H., HALPERN, Z., SEGAL, E. &

- ELINAV, E. 2014. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514, 181-6.
- TATE, D. F., TURNER-MCGRIEVEY, G., LYONS, E., STEVENS, J., ERICKSON, K., POLZIEN, K., DIAMOND, M., WANG, X. & POPKIN, B. 2012. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 555-63.
- VAN DEN EEDEN, S. K., KOEPESELL, T. D., LONGSTRETH, W. T., JR., VAN BELLE, G., DALING, J. R. & MCKNIGHT, B. 1994. Aspartame ingestion and headaches: a randomized crossover trial. *Neurology*, 44, 1787-93.
- VANSELOW, M. S., PEREIRA, M. A., NEUMARK-SZTAINER, D. & RAATZ, S. K. 2009. Adolescent beverage habits and changes in weight over time: findings from Project EAT. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90, 1489-95.
- WIEBE, N., PADWAL, R., FIELD, C., MARKS, S., JACOBS, R. & TONELLI, M. 2011. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Medicine*, 9, 123.
- WILLIAMS, C. L., STROBINO, B. A. & BROTANEK, J. 2007. Weight control among obese adolescents: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr*, 58, 217-30.
- WILSON, J. F. 1994. Does type of milk beverage affect lunchtime eating patterns and food choice by preschool children? *Appetite*, 23, 90-2.

Evaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses

Saisine n°2011-SA-0161 « Edulcorants intenses »

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine »

Groupe de travail « Edulcorants intenses »

Novembre 2014

Mots clés

Edulcorant intense ; aspartame ; acésulfame K ; stévia ; sucralose ; diabète ; obésité ; apports énergétiques ; satiété ; comportement alimentaire ; compensation

Présentation des intervenants

PREAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Olivier BRUYERE – Professeur d'épidémiologie clinique – Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Université de Liège (épidémiologie)

Membres

M. Serge AHMED – Directeur de recherche – CNRS/Université Bordeaux-Segalen (neurosciences, pharmacologie, psychologie)

Mme Catherine ATLAN – Maître de Conférences en nutrition – Aix Marseille Université, Centre Hospitalier de Luxembourg (endocrinologie, diabétologie)

M. Jacques BELEGAUD – Professeur honoraire – Université de Picardie Amiens (toxicologie)

Mme Murielle BORTOLOTTI – Collaborateur de recherche – Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne (endocrinologie)

Mme Marie-Chantal CANIVENC-LAVIER – Chargée de recherche – INRA Dijon (toxicologie)

Mme Sybil CHARRIERE – Maître de conférence, praticien hospitalier - Université Claude Bernard Lyon 1/Hospices civils de Lyon/INSERM U1060 (nutrition, endocrinologie)

M. Jean-Philippe GIRARDET – Professeur de pédiatrie – Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie Paris 6 (pédiatrie)

Mme Fabienne RAJAS – Directrice de recherche – INSERM 855/Université Claude Bernard Lyon 1 (endocrinologie, diabétologie)

M. Gérard SLAMA – Professeur émérite d'endocrinologie-diabète-maladies métaboliques – Faculté de médecine René Descartes Paris V (endocrinologie, diabétologie)

.....

RAPPORTEURS

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – Directrice de recherches Inserm U1018 Equipe 9, et Praticien Attaché AHPH Hôpital Antoine Béchère (nutrition, épidémiologie, gastroentérologie, cancérologie)

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – Directrice de recherche – Laboratoire CarMeN, INRA Lyon (nutrition, métabolisme)

M. Stéphane SCHNEIDER – Professeur, praticien hospitalier – Université de Nice Sophia-Antipolis/Centre Hospitalier Universitaire de Nice/INSERM U1065 (nutrition, gastroentérologie)

.....

COMITE D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES « Nutrition humaine »

Président

M. François MARIOTTI – MC – AgroParisTech, UFR de biologie et nutrition humaines

Membres

Mme Latifa ABDENNEBI-NAJAR – DR – Institut Polytechnique la Salle de Beauvais, Equipe UP 2012.10.101 EGEAL

M. Jacques BELEGAUD – PU honoraire – Université Picardie- Amiens, UFR Sciences Pharmaceutiques

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – Pr – Bordeaux Sciences Agro, U862 Inserm

Mme Marie BODINIER – CR – Inra de Nantes, UR1268 Biopolymères Interactions Assemblages (BIA), équipe allergie

M. Marc BONNEFOY – PU-PH – Université Claude-Bernard Lyon 1, UFR de Médecine Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Inserm 1060

Mme Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR – CESP Inserm U1018 équipe 9 « Nutrition, hormones et santé des femmes »

M. Jean-Louis BRESSON – PU-PH – AP-HP Hôpital Necker - Enfants Malades, Centre d'Investigation Clinique, CIC 0901

M. Olivier BRUYERE – Pr – Université de Liège, Département de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Unité de Soutien Méthodologique en Epidémiologie et en Biostatistique

Mme Sybil CHARRIERE – MCU-PH – Université Claude Bernard Lyon I, UFR de médecine Lyon Est, Hospices Civils de Lyon

M. Gérard CROS – PU – Université Montpellier 1, UFR de Pharmacie, unité : Institut des Biomolécules Max Mousseron, Cnrs-UMR 5247

M. Anthony FARDET – CR – Inra de Clermont-Ferrand/Theix, unité de Nutrition Humaine, UMR 1019 Inra/Université d'Auvergne

Mme Anne GALINIER – MCU-PH – Université Paul Sabatier, CHU de Toulouse

M. Jean-François HUNEAU – Pr – AgroParisTech, UFR de biologie et nutrition humaines

M. Alexandre MACIUK – MCU – Université Paris-Sud, UFR de Pharmacie

M. André MAZUR – DR – Inra de Clermont-Ferrand/Theix, unité de Nutrition Humaine, UMR 1019 Inra/Université d'Auvergne

M. Gilles MITHIEUX – DR1 – Cnrs, unité Inserm 855 "nutrition et cerveau", Lyon

Mme Béatrice MORIO-LIONDORE – DR – Inra de Lyon, Laboratoire de Recherche en Cardiovasculaire, Métabolisme, Diabétologie et Nutrition

M. Claude MOULIS – PU émérite – Université Paul-Sabatier de Toulouse, UFR de Sciences Pharmaceutiques, UMR152

Mme Annie QUIGNARD-BOULANGE – DR émérite – Inserm, UMR 914 Inra/AgroParisTech

M. Alain SERVIN – Retraité, ex-DR Inserm – Université Paris-Sud, UFR de Pharmacie, Cnrs UMR 8076

Mme Ariane SULTAN – MCU-PH – CHU Montpellier, Hôpital Lapeyronie, équipe Nutrition-Diabète

M. Stéphane WALRAND – DR – Inra de Clermont-Ferrand/Theix, unité de Nutrition Humaine, UMR 1019 Inra/Université d'Auvergne

PARTICIPATION ANSES

Coordination et contribution scientifique

Mme Sabine HOUDART – Coordinatrice expertise, unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Esther KALONJI – Chef adjoint de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Irène MARGARITIS – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Mme Perrine NADAUD – Coordinatrice expertise, unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Anses

Secrétariat administratif

Mme Muriel COIPEL – Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES ET DE PARTIES PRENANTES

Mme France BELLISLE – Université Paris-Bobigny, Centre de recherche en nutrition humaine d'Île-de-France

Mme Sophie Nicklaus – INRA Dijon, UMR 1324 Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation

M Guy Fagherazzi – Inserm U 1018, Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations

International Sweeteners Association

Réseau Environnement-Santé

CONTRIBUTIONS EXTÉRIEURES AU COLLECTIF

Appui scientifique et technique « Apports potentiels en édulcorants pour la population française, jeunes diabétiques et femmes enceintes inclus »

Mme Nawel BEMRAH – Chef de projet, département « évaluation des risques liés aux aliments » - Anses

Mme Aurélie MAHE – Chargée de projets, département « évaluation des risques liés aux aliments » - Anses

Appui scientifique et technique « Occurrences et co-occurrences d'édulcorants intenses au sein des produits transformés disponibles sur le marché français »

Mme Julie GAUVREAU BEZIAT – Chargée de projet, Unité « Observatoire de la qualité nutritionnelle des aliments (Ciqua-Oqali) » - Anses

Contrat de recherche et développement « Recherche et analyse bibliographiques relative aux risques et aux bénéfices nutritionnels des édulcorants intenses »

Mme Véronique RABENDA – Attachée de recherche - Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Université de Liège

Mme Delphine NICOLET – Attachée de recherche - Service de Santé Publique, Epidémiologie et Economie de la Santé, Université de Liège

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations.....	9
Glossaire.....	10
 1 Introduction	 12
1.1 Contexte	12
1.1.1 Contexte scientifique	12
1.1.2 Usages des EI.....	12
1.1.3 Définition et cadre réglementaire	13
1.1.4 Exposition en France	13
1.2 Champ de l'expertise.....	16
 2 Méthodologie	 19
2.1 Présentation de la stratégie de recherche de données.....	19
2.2 Études et approche bibliographique retenues.	21
2.2.1 Études épidémiologiques, d'observation ou d'intervention	21
2.2.2 Méta-analyses.....	22
2.2.3 Critères de causalité	22
2.2.4 Prise en compte des études dans l'analyse	23
 3 Analyse	 25
3.1 Effets des EI sur les préférences et le comportement alimentaire.....	25
3.1.1 Effets chez l'adulte.....	25
3.1.1.1 Méta-analyse	25
3.1.1.2 Etudes expérimentales	26
3.1.2 Effets chez l'enfant	29
3.2 Effets des EI sur l'évolution du poids et de la composition corporelle	30
3.2.1 Etudes chez les adultes.....	30
3.2.2 Données chez les enfants et adolescents	33
3.3 Effets des EI sur le métabolisme et le système endocrinien	35
3.3.1 Effets sur le maintien de l'homéostasie glucidique et sur le développement du diabète	35
3.3.1.1 Effet d'une consommation ponctuelle d'EI	35
3.3.1.2 Effets d'une consommation régulière d'EI	37
3.3.2 Effets des EI sur les paramètres lipidiques	43
3.3.2.1 Etudes expérimentales	43
3.3.2.2 Etudes de cohorte.....	46
3.3.2.3 Etudes transversales	47
3.4 Effets des EI sur les maladies cardiovasculaires et la pression artérielle	48
3.4.1 Etudes expérimentales	48
3.4.2 Etudes épidémiologiques observationnelles	48
3.4.3 Effets des édulcorants intenses sur le syndrome métabolique	49
3.5 Effets des EI sur les cancers	51
3.5.1 Cancers de la vessie et des voies urinaires	52
3.5.2 Cancers du rein.....	53
3.5.3 Cancers cérébraux	53

3.5.4 Cancers digestifs	53
3.5.5 Autres cancers	53
3.6 Effets des EI sur les performances cognitives	54
3.6.1 Essais randomisés contre placebo	54
3.6.2 Revues générales	55
3.7 Effets neurologiques	55
3.8 Autres effets des édulcorants intenses	56
3.8.1 Effets sur les accouchements	56
3.8.2 Effets sur la fertilité	57
3.8.3 Effets sur la goutte	57
3.8.4 Effets sur l'humeur	57
3.8.5 Effets sur les performances sportives	58
3.8.6 Effets sur la mortalité	58
4 Conclusion	59
5 Bibliographie	62
ANNEXES	77
Annexe 1 : Décision d'autosaisine	78
Annexe 2 : Apports en édulcorants intenses dans la population française	79
Annexe 3 : Outil de mesure de la qualité des RCT, Jadad Score	94
Annexe 4 : Outil de mesure de la qualité des études cas-contrôles, NOS score	95
Annexe 5 : Outil de mesure de la qualité des études de Cohorte :NOS score	96
Annexe 6 : grille de lecture renseignée pour les articles retenus par le GT	97

Sigles et abréviations

AGL	Acides gras libres
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'environnement et du travail
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
AUC	Area under the curve, aire sous la courbe
CARDIA	Coronary Artery Risk Development in Young Adults
CHOICE	Choose Healthy Options Consciously Everyday
CT	Cholestérol total
DJA	Dose Journalière Admissible
DSM-III	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, troisième révision
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
EEG	Electroencéphalographie
EFSA	European food safety agency, Autorité européenne de sécurité des aliments
EI	Edulcorants intenses
GIP	Glucose-dependent insulintropic inhibitory polypeptide
GLP-1	Glucagon-like peptide
GRAS	Generally Recognized As Safe
GT	Groupe de Travail
HbA1c	Hémoglobine glyquée, fraction HbA1c
HDL-C/HDLc	High-density lipoprotein cholesterol
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
HPFS	Health Professionals Follow-up Study
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
IARC	International agency for Research on Cancer, Agence International de recherche sur le cancer
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
LDL-C/LDLc	Low-density lipoprotein cholesterol
MESA	The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
NHS	Nurses' Health Study
NTP	National Toxicology Program
NCE/ATPIII	National Cholesterol Education Programm/Adult Treatment Panel III
NOS	The Newcastle-Ottawa Scale
OR	Odds ratio
PYY	Peptide YY
RCT	Randomized controlled trial
RR	Risque relatif
SM	Syndrome métabolique
T1R2	Taste receptor type 1 member 2, récepteur du goût sucré
T1R3	Taste receptor type 1 member 3, récepteur du goût sucré
TDAH	Trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité
TG	Triglycérides
VLDL	Very low-density lipoprotein

Glossaire

Sucres

D'après le rapport FAO/WHO (1998), ensemble des osides (ou monosaccharides), diosides (ou disaccharides) et polyols. Dénommé fréquemment les glucides à saveur sucrée (Debry, 1996). Dans le présent rapport, la définition du terme sucres est la définition réglementaire : monosaccharides et disaccharides.

Selon la réglementation française, le terme sucres regroupe tous les monosaccharides et disaccharides présents dans un aliment à l'exclusion des polyols (Décret n°93-1130 du 27 septembre 1993 - Article 4.IIIb concernant l'étiquetage relatif aux qualités nutritionnelles des denrées alimentaires). Formule générale : $(C_nH_{2n-2}O_{n-1})_m$ ou $C_nH_{2n}O_n$

Substance de charge

La réglementation relative aux additifs définit les « agents de charge » comme les « substances qui accroissent le volume d'une denrée alimentaire, sans pour autant augmenter de manière significative sa valeur énergétique ». Souvent de nature glucidique, ces substances de charge peuvent être peu ou pas caloriques (polydextrose, cellulose) ou aussi caloriques que les sucres (maltodextrines).

Umami

Le terme « umami » désigne l'une des cinq saveurs fondamentales (le sucré, le salé, l'acide, l'amer et l'umami). Identifiée par des scientifiques japonais, la saveur umami est principalement générée par deux familles de substances, les L acides aminés (L-glutamate et L-aspartate) et certains nucléotides. Les trois substances principales qui contribuent le plus à la saveur umami dans l'alimentation sont : le L-glutamate, l'inosinate et le guanylate. Ils sont présents dans de nombreux aliments, et plus particulièrement dans le lait maternel, les fromages et les bouillons de viandes. Les composés umamis interagissent entre eux, mais aussi avec d'autres saveurs; ils potentialisent notamment les goûts sucrés et salés et à ce titre, ils sont utilisés comme exhausteurs de goût.

Polyols

Les polyols sont des composés issus de la transformation de mono-, di- ou oligosaccharides par voie fermentaire ou par hydrogénation catalytique sous haute pression. Ils se caractérisent par l'absence de fonction aldéhyde (ou cétone) qui est substituée par une fonction alcool.

Les polyols comprennent notamment le mannitol, le sorbitol, le xylitol, l'isomalt, le maltitol, le sirop de maltitol, et le lactitol.

Plus stables chimiquement que les sucres non hydrogénés, ils présentent une faible cariogénicité, ne sont pas insulino-gènes et sont, pour la plupart, moins énergétiques que les glucides dont ils sont issus. Leur domaine d'utilisation le plus important est la confiserie (bonbons de sucre cuit, gommes à mâcher, tablettes) et la pharmacie.

Dose journalière admissible (DJA)

La DJA correspond à la dose maximale d'une substance (exprimée en mg par kg de poids corporel et par jour) à laquelle on peut être exposé de façon répétée tout au long de la vie sans risque pour la santé. C'est une valeur de sécurité d'exposition définie le plus souvent à partir d'études toxicologiques chez l'animal (avec au minimum des résultats chez deux espèces) qui identifient un seuil de consommation au-delà duquel les premiers effets toxiques sont observables. Cette dose seuil est aussi appelée « dose sans effet » (DES) ou NOAEL (no observable adverse effect level). Un coefficient de sécurité est appliqué sur ce seuil pour obtenir la DJA. Ce coefficient de sécurité, le plus souvent fixé à 100, tient compte de la variabilité intra-espèce (différence de réponse entre deux individus) et inter-espèce (passage de l'animal à l'Homme) mais ne tient pas compte des interactions entre substances (effets de synergie par exemple). Ainsi la DJA correspond à une dose de

sécurité en deçà de laquelle aucun effet n'est observé et pour laquelle le risque est considéré comme nul pour la santé.

Faim

Sensation consciente reflétant une envie de manger (Blundell et al., 2010).

Satiété

Processus de saturation qui conduit à l'inhibition de la motivation alimentaire par diminution de la sensation de faim. La satiété augmente après qu'un repas est terminé. Aussi connu sous le terme de « satiété post-ingestion » ou de « satiété inter-prandiale » (Blundell et al., 2010).

La satiété est également définie comme l'absence de faim ou plus exactement l'absence de motivation alimentaire qui caractérise les périodes interprandiales (Gerstein et al., 2004).

Rassasiement

Désigne les processus qui entraînent la diminution ou l'arrêt de l'ingestion d'aliments au cours d'un repas et en détermine le volume (Blundell et al., 2010).

Repas expérimental

Désigne le repas offert aux participants à l'étude après qu'un temps déterminé à l'avance se soit écoulé à la suite de la consommation de la précharge dans le but d'évaluer les effets de celle-ci sur la quantité d'aliments ingérée au cours de ce repas.

Précharge

Aliment (à l'essai, de référence ou témoin) consommé par les participants d'une étude afin de mesurer son effet sur la notation subjective relative à l'appétit et (ou) à l'apport calorique au repas suivant.

Palatabilité

Désigne la composante hédonique alimentaire. Elle dépend de la qualité intrinsèque des aliments et particulièrement de leur qualité organoleptique mais pas uniquement. "palatability should be defined as the hedonic evaluation of orosensory food cues under standardized conditions" (Yeomans, 1998).

Compensation

Désigne les ajustements spontanés d'apport alimentaires observés en réponse à une modification imposée de l'apport énergétique, souvent sous la forme d'une précharge administrée avant un repas.

1 Introduction

1.1 Contexte

1.1.1 Contexte scientifique

En 2011, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a émis un avis examinant deux nouvelles études portant sur d'éventuels effets sanitaires liés à l'aspartame et l'acésulfame de potassium (K), deux édulcorants intenses. Suite à cet avis, l'Anses a estimé qu'il était nécessaire de poursuivre l'évaluation dans deux directions. Elle a donc d'une part sollicité l'Efsa (European food safety agency, Autorité européenne de sécurité des aliments) pour que celle-ci anticipe la révision de la Dose Journalière Admissible (DJA) de l'aspartame initialement prévue en 2020 par le Règlement européen 257/20101. Les résultats de cette révision ont été publiés en décembre 2013 (Efsa, 2013). Parallèlement, constatant qu'en dehors de ces interrogations d'ordre toxicologique, subsistaient des questions récurrentes relatives aux bénéfices et aux risques sanitaires d'ordre nutritionnel des édulcorants intenses, l'Anses a mis en place un groupe de travail (GT) chargé d'étudier ces questions.

1.1.2 Usages des EI

Sous l'appellation « édulcorants intenses » (EI) sont regroupées des substances très diverses, extraites de végétaux ou obtenues par synthèse chimique, et dont le pouvoir sucrant est de plusieurs dizaines à plusieurs milliers de fois supérieur à celui du saccharose. En tant qu'additifs alimentaires, ils ne présentent pas de charge ni d'effet texturant contrairement aux matières sucrantes énergétiques. Ils sont donc associés à des agents de masse dans les produits qui les contiennent, à l'exception des boissons pour lesquelles l'eau constitue l'agent de « charge ». En général, il est d'usage de combiner deux voire trois édulcorants différents : cette association permet d'optimiser la saveur sucrée, la stabilité et la solubilité recherchées (Afssa, 2007). Ils peuvent interagir de manière synergique, additive ou suppressive. Par exemple, l'association de plusieurs EI permet de faire disparaître l'amertume de l'acésulfame K et de la saccharine et donc d'optimiser la saveur des produits édulcorés. Ils peuvent aussi potentialiser le pouvoir sucrant des sucres et du goût umami*1. De plus, les effets de synergie observés à faibles doses permettent de diminuer leurs quantités dans les mélanges (Schiffman et al., 1995). Selon les données présentées par les industriels auditionnés par l'Anses en 2012, les principaux vecteurs alimentaires d'EI sont les boissons, les produits laitiers et les substituts de sucre de table. Dans ces produits, tous les types d'EI sont utilisés avec des différences selon les types de produits et les pays. En France, en 2012 l'aspartame et l'acésulfame K étaient les EI les plus utilisés2. Actuellement, on observe l'émergence d'autres EI tels que les glycosides de stéviol extraits de la stévia et le sucralose.

Les EI sont également utilisés par l'industrie pharmaceutique comme excipients.

¹ Les termes suivis d'un astérisque sont définis dans le glossaire

² Données transmises par l'International Sweeteners Association

1.1.3 Définition et cadre réglementaire

Les EI sont autorisés en Europe dans l'alimentation humaine en tant qu'additifs alimentaires, après avis scientifique. Leur utilisation est encadrée par le règlement (CE) N°1333/2008 sur les additifs alimentaires¹ qui définit les « édulcorants » comme les « substances qui servent à donner une saveur sucrée aux denrées alimentaires ou qui sont utilisées dans des édulcorants de table ». Cette même réglementation spécifie les conditions applicables aux additifs alimentaires qui, pour être inscrits dans la catégorie fonctionnelle des édulcorants, doivent répondre à un ou plusieurs des objectifs suivants : a) remplacement des sucres* pour la fabrication de denrées alimentaires à valeur énergétique réduite, de denrées alimentaires non cariogènes ou de denrées alimentaires sans sucres ajoutés ; ou b) remplacement des sucres dans les cas où cela permet d'augmenter la durée de conservation des denrées alimentaires ; ou c) fabrication de denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière. Les EI autorisés à ce jour en Europe dans l'alimentation humaine sont :

Tableau 1 : édulcorants autorisés en Europe

Edulcorant	Pouvoir sucrant (référence saccharose)	DJA (mg/kg poids corporel)
acésulfame de potassium	100-200	15
acide cyclamique et ses sels	30-40	7
aspartame	200	40
glycosides de stéviol	250-450	4
néohespéridine dihydrochalcone	400-600	5
néotame	7000-13000	2
saccharine et ses sels	300-400	5
sel d'aspartame-acésulfame	350	*
sucralose	500-600	15
thaumatococcus	2000-3000	non spécifiée

*A considérer dans les DJA de l'acésulfame de potassium et de l'aspartame

1.1.4 Exposition en France

Sur la base de plusieurs enquêtes alimentaires, l'Anses a estimé les apports alimentaires des EI actuellement utilisés en France (acésulfame K, aspartame, cyclamate, saccharine, sucralose, sels d'aspartame-acésulfame K), pour différentes populations : population générale (adultes et enfants de plus de 3 ans), femmes enceintes et jeunes diabétiques. La méthodologie et les résultats complets de ce travail figurent annexe 3.

Pour chaque population, les apports ont été calculés dans deux scénarios, l'un maximaliste (scénario 1) dans lequel tous les produits susceptibles de contenir des édulcorants sont

¹ Règlement (CE) N° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires. JO UE L 354/16 du 31.12.2008

consommés édulcorés, l'autre plus réaliste (scénario 2) qui tient compte des données d'occurrences des EI dans les aliments.

Les tableaux 2 à 7 présentent, pour les populations étudiées, les résultats obtenus dans le scénario 1.

Tableau 2: Apports (mg/kg/j) par édulcorant chez les hommes selon l'hypothèse maximaliste (scénario 1)

Edulcorant	Ensemble de la population (n=776)		Seuls consommateurs (n=570)	
	moyenne	P95	moyenne	P95
Acésulfame K	0,45	1,72	0,61	1,92
Aspartame	0,79	3,01	1,08	3,65
Cyclamate	0,09	0,48	0,32	1,27
Saccharine	0,12	0,54	0,17	0,58
Sucralose	0,34	1,38	0,47	1,73
Sels d'aspartame-acésulfame K	0,48	2,03	0,66	2,17

Tableau 3 : Apports (mg/kg/j) par édulcorant chez les femmes selon l'hypothèse maximaliste (scénario 1)

Edulcorant	Ensemble de la population (n=1142)		Seuls consommateurs (n=787)	
	moyenne	P95	moyenne	P95
Acésulfame K	0,29	1,26	0,44	1,41
Aspartame	0,54	2,35	0,81	2,88
Cyclamate	0,18	0,92	0,43	1,71
Saccharine	0,11	0,51	0,17	0,69
Sucralose	0,27	1,20	0,39	1,49
Sels d'aspartame-acésulfame K	0,33	1,38	0,49	1,94

Tableau 4 : Apports (mg/kg/j) par édulcorant chez les adolescents de 11-17 ans selon l'hypothèse maximaliste (scénario 1)

Edulcorant	Ensemble de la population (n=874)		Seuls consommateurs (n=376)	
	moyenne	P95	moyenne	P95
Acésulfame K	0,12	0,64	0,28	0,93
Aspartame	0,22	1,03	0,51	1,41
Cyclamate	0,10	0,56	0,37	1,35
Saccharine	0,04	0,20	0,10	0,34
Sucralose	0,13	0,57	0,30	1,12
Sels d'aspartame-acésulfame K	0,18	0,86	0,41	1,64

Tableau 5 : Apports (mg/kg/j) par édulcorant chez les enfants de 3-10 ans selon l'hypothèse maximaliste (scénario 1)

Edulcorant	Ensemble de la population (n=570)		Seuls consommateurs (n=219)	
	moyenne	P95	moyenne	P95
Acésulfame K	0,15	0,84	0,40	1,16
Aspartame	0,35	2,14	0,95	3,14
Cyclamate	0,15	0,86	0,53	1,43
Saccharine	0,05	0,29	0,15	0,46
Sucralose	0,17	0,99	0,48	1,50
Sels d'aspartame-acésulfame K	0,22	1,16	0,60	1,93

Tableau 6 : Apports (mg/kg/j) par édulcorant chez les jeunes diabétiques selon l'hypothèse maximaliste (scénario 1)

Edulcorant	Ensemble de la population (n=227)		Seuls consommateurs (n=193)	
	moyenne	P95	moyenne	P95
Acésulfame K	0,73	2,20	0,85	2,54
Aspartame	1,01	3,56	1,19	3,76
Cyclamate	0,81	2,71	1,02	2,78
Saccharine	0,46	1,63	0,54	1,70
Sucralose	0,81	2,56	0,95	3,11
Sels d'aspartame-acésulfame K	1,06	3,63	1,25	3,77

Tableau 7 : Apports (mg/kg/j) par édulcorant chez les femmes enceintes selon l'hypothèse maximaliste (scénario 1)

Edulcorant	Ensemble de la population (n=227)		Seuls consommateurs (n=193)	
	moyenne	P95	moyenne	P95
Acésulfame K	0,45	2,06	0,63	2,19
Aspartame	1,09	5,32	1,52	5,63
Cyclamate	0,44	1,68	0,61	1,95
Saccharine	0,16	0,65	0,22	0,74
Sucralose	0,56	2,41	0,78	2,62
Sels d'aspartame-acésulfame K	0,60	2,35	0,84	2,70

Ces estimations montrent que dans toutes les populations étudiées, quel que soit l'EI considéré, les apports moyens et au 95^{ème} percentile sont inférieurs aux DJA.

Pour une population donnée, si l'on s'intéresse à l'EI dont les apports sont les plus élevés proportionnellement à la DJA, on observe, en moyenne (au 95^{ème} percentile) de l'ensemble de la population :

- chez les hommes adultes, des apports à hauteur de 4 % (16 %) de la DJA pour l'acésulfame K ;
- chez les femmes adultes, des apports à hauteur de 2,6 % (13 %) de la DJA pour le cyclamate ;
- chez les enfants de 3 à 10 ans, des apports à hauteur de 2,1 % (12 %) de la DJA pour le cyclamate ;
- chez les enfants de 11 à 17 ans, des apports à hauteur de 1,4 % (8 %) de la DJA pour le cyclamate ;
- chez les jeunes diabétiques, des apports à hauteur de 11,5 % (39 %) de la DJA pour le cyclamate ;
- chez les femmes enceintes, des apports à hauteur de 6,3 % (24 %) de la DJA pour le cyclamate.

1.2 Champ de l'expertise

Les substances prises en compte dans ce rapport sont les EI autorisés en alimentation humaine en Europe, d'origine naturelle ou de synthèse, qui possèdent un pouvoir sucrant sans valeur énergétique associée. Ces substances qui ont été prises en compte par le GT sont les suivantes : l'aspartame (Efsa, 2013), l'acésulfame de potassium (K) (SCF, 2000b), l'acide cyclamique et ses sels (SCF, 2000c), le rébaudioside A (Efsa, 2010), le néohespéridine dihydrochalcone (SCF, 1988), le néotame (Efsa, 2007), la saccharine et ses sels (SCF, 1995), le sucralose (SCF, 2000a), le sel d'aspartame-acésulfame (SCF, 2000b) et la thaumatococine (SCF, 1988). Les avis scientifiques émis dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché s'intéressent exclusivement à la sécurité d'emploi des substances. La question de leur éventuel bénéfice fait l'objet d'une évaluation par l'Efsa dans le cadre de l'évaluation des allégations de santé. A ce jour, concernant les EI, deux allégations ont fait l'objet d'un avis favorable de l'Efsa et ont été autorisées par la Commission Européenne : « consumption of foods/drinks containing intense sweeteners

instead of sugar contributes to the maintenance of tooth mineralisation » et « consumption of foods/drinks containing intense sweeteners instead of sugar induces a lower blood glucose rise after their consumption compared to sugar-containing foods/drinks » (Efsa, 2011b, Efsa, 2011a). Les allégations « weight control/managment is helped by using foods and beverages sweetened with aspartame in place of foods and beverages sweetened with sugar », « intense sweeteners help to maintain a healthy body weight », « intense sweeteners help to control calorie intake », « table top sweetener can help slimming as part of a calorie controlled diet » et « intense sweeteners have no effect on carbohydrate metabolism, short or long term blood control glucose or insulin secretion » ont fait l'objet d'avis défavorables de l'Efsa (Efsa, 2011b, Efsa, 2011a) et n'ont pas été autorisées par la Commission Européenne.

Les édulcorants dits « de masse » ou polyols*, tel que le sorbitol, qui ne sont pas des édulcorants intenses, ne sont pas abordés dans ce travail. Les populations étudiées par le GT sont la population générale (adultes en bonne santé), mais également certaines populations particulières (enfants, sujets diabétiques ou à risque de diabète, femmes enceintes, sujets en surpoids ou obèses) lorsque des données spécifiques existent pour celles-ci.

Le GT s'est intéressé à la fois aux effets propres des EI et à leurs effets en substitution des sucres*. Historiquement, les EI ont été développés pour satisfaire l'appétence pour la saveur sucrée sans apporter de calories, ou très peu. Ils sont utilisés dans un objectif de réduction de la consommation de sucre et de l'apport énergétique dans les régimes amaigrissants et, chez le sujet diabétique, pour l'aide au contrôle de la glycémie et pour améliorer l'acceptabilité d'un régime restreint en sucre. Les associations de patients diabétiques signalent par ailleurs l'intérêt de la consommation d'EI dans un contexte social, paramètre qui n'a pas fait l'objet d'une évaluation dans la présente expertise.

Les principaux effets bénéfiques attendus par les utilisateurs ont trait au contrôle du poids et au métabolisme.

Le GT s'est donc principalement interrogé sur les effets de la consommation des EI sur :

- le comportement alimentaire (compensation énergétique) et les préférences alimentaires (développement du goût sucré et habitude au goût sucré) ;
- le poids ;
- le métabolisme glucidique.

Le GT a considéré que l'acceptabilité d'un EI seul ou en combinaison avec d'autres, ainsi que l'action des EI sur la palatabilité* des aliments n'entraient pas dans le cadre de l'expertise.

La présente évaluation ne s'est pas intéressée aux études animales nécessaires aux demandes de mise sur le marché des EI. Toutefois, d'autres effets potentiels des EI, étudiés dans ces études sont également évoqués dans le rapport du GT.

Dans un premier temps, les bénéfices et les risques nutritionnels des EI ont été spécifiquement étudiés chez la femme enceinte, suite à la publication d'une étude rapportant une association entre la consommation de boissons contenant des EI et la fréquence des accouchements prématurés induits (Halldorsson et al., 2010). Cette évaluation a donné lieu à une note d'étape de l'Anses (Anses, 2012).

L'évaluation a par la suite été étendue à la population générale, c'est-à-dire aux adultes en bonne santé ainsi qu'à certaines populations particulières (enfants, sujets diabétiques ou à risque de diabète, sujets en surpoids ou obèses) lorsque des données spécifiques existaient.

D'autres champs d'études, identifiés grâce à la revue bibliographique systématique, notamment les cancers, les maladies cardio-vasculaires, ou les processus cognitifs ont également été pris en compte par le GT et sont aussi présentés dans le présent rapport.

2 Méthodologie

2.1 Présentation de la stratégie de recherche de données.

Le premier travail du GT a consisté à identifier les questions soulevées par la saisine et à définir les axes de réflexion pour y répondre. Une stratégie de recherche a ensuite été mise en place pour chacun de ces axes.

Le GT a réalisé une recherche bibliographique systématique et exhaustive, afin de disposer de données issues de différents types d'études. La recherche bibliographique a utilisé les bases de données suivantes :

- Ovid Medline (1946-31 décembre 2012) ;
- Cochrane Database of Systematic Reviews (2005- 31 décembre 2012) ;
- Psycinfo (1967-31 décembre 2012).

Le GT a également recherché des éléments dans la littérature dite « grise », tels que les rapports d'autres agences ou de sociétés savantes.

L'ensemble des articles scientifiques, sans exception de langue, a été recherché.

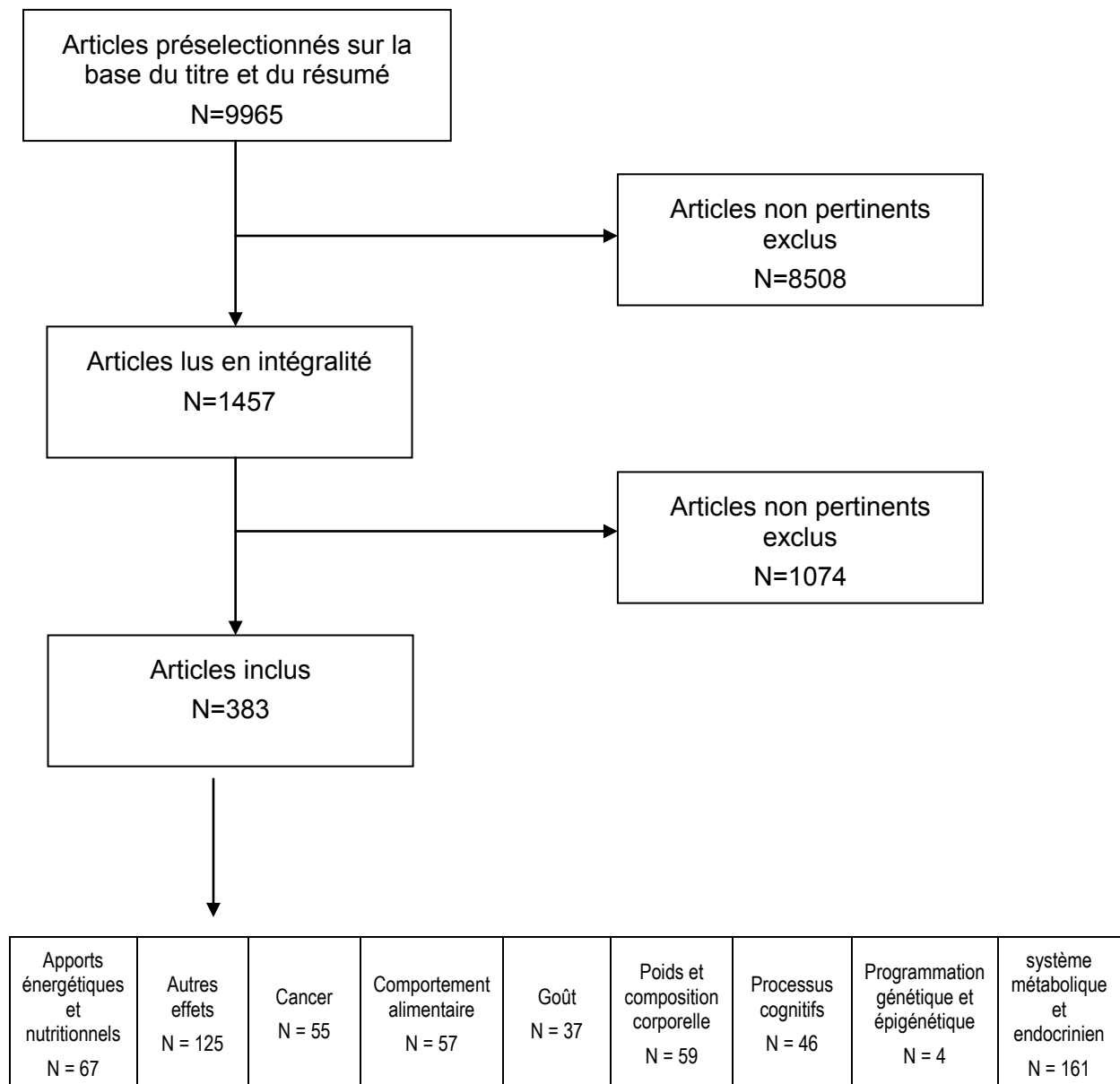
Une veille scientifique a été assurée jusqu'à janvier 2013 de manière à intégrer les articles en lien avec le questionnement scientifique du GT.

Dans cette revue systématique :

- ont été incluses les études suivantes : études d'intervention contrôlée, études de cohorte prospective, études cas-contrôles, études transversales, études observationnelles, études cliniques, études épidémiologiques, revues (pour vérifier l'exhaustivité des inclusions d'études, et avoir des références en termes de marqueurs d'intérêt et des notions liées aux sujets), revues systématiques de la littérature et méta-analyses.
- n'ont pas été prises en considération les études suivantes : études *in vitro*, études *ex vivo*, études animales, études relatives aux politiques (et taxes) de consommation des EI, études descriptives d'une population consommant des EI (tendances raciales, différences de consommation entre pays, etc.), études relatives aux édulcorants ne figurant pas sur la liste des substances étudiées par le GT (tels que les polyols ou les EI non autorisés en Europe), articles sur les modèles théoriques, les projets d'étude, les lettres à l'éditeur et les éditoriaux.

La recherche bibliographique a identifié 9965 articles rédigés en anglais ; parmi ceux-ci, 1457 ont été lus intégralement et 1074 ont été exclus car considérés comme non pertinents au regard des critères décrits précédemment.

La recherche bibliographique a aussi fait apparaître initialement 1024 articles scientifiques en langue non anglaise potentiellement intéressants, mais, après relecture intégrale de 159 articles sélectionnés sur la base de leur résumé comme les plus pertinents, le GT a estimé que les éléments périphériques apportés par ces documents n'étaient pas de nature à modifier ses conclusions générales.



Finalement, les données de 383 articles scientifiques ont été extraites. Les données extraites ont été regroupées par thématiques, définies en fonction de leurs critères d'évaluations principaux. Comme certains articles ont rapportés des résultats selon plusieurs critères d'évaluations, leurs références se retrouvent dans plusieurs thématiques. Chaque expert a ensuite sélectionné les articles correspondant à son domaine de compétence pour une première analyse. La sélection de certains articles a fait l'objet, si nécessaire, de discussions collectives lors des réunions du GT. Par ailleurs, une analyse de la bibliographie citée dans les articles considérés comme les plus importants a été effectuée afin de compléter la sélection des articles. Les recherches bibliographiques ont toutes donné lieu à la production de synthèses écrites par les experts désignés qui ont été discutées et validées collectivement lors des réunions du GT.

2.2 Études et approche bibliographique retenues.

La méthode de travail retenue par le GT consiste à considérer tous les types d'études disponibles, à tenir compte de leurs points forts et de leurs limites et à confronter leurs résultats. Ces différents types d'études, leurs avantages et leurs limites sont présentés ci-dessous.

2.2.1 Études épidémiologiques, d'observation ou d'intervention

Plusieurs types d'études permettent d'identifier les effets sur la santé des EI. On distingue les études d'observation et les études d'intervention.

Dans les études d'intervention, deux groupes sont constitués à partir d'une population définie : un groupe expérimental qui est exposé à un facteur supposé bénéfique (on peut aussi supprimer son exposition à un facteur supposé aggravant) et un groupe témoin qui n'est pas exposé (absence d'intervention ou traitement placebo). Les réponses des sujets à l'intervention sont analysées à la fin de l'intervention (et éventuellement au cours de celle-ci) afin d'observer une différence d'effets entre les groupes.

Les études d'observation consistent à recueillir des données sur les consommations des sujets, sans intervenir sur leurs habitudes. On distingue classiquement les études dans lesquelles les sujets inclus sont suivis au cours du temps (études longitudinales, essentiellement prospectives) des études dans lesquelles les sujets inclus sont observés ponctuellement (études transversales, certaines études cas-témoin). Parmi les études longitudinales, selon le moment d'inclusion des sujets dans l'étude, on distingue :

- les études de cohorte prospectives : les sujets sont inclus dans l'étude avant la survenue de l'effet étudié puis suivis de façon prospective au cours du temps ;
- les études de cohorte rétrospectives ou historiques : les sujets sont sélectionnés sur la base de la présence de l'effet étudié puis les facteurs d'exposition susceptibles d'expliquer la survenue de l'effet sont recherchés rétrospectivement.

Afin d'étudier les facteurs de risques de survenue d'un effet, il est fréquent de comparer des sujets présentant l'événement (les « cas ») à des sujets ne présentant pas l'événement (les « témoins ») dans des études appelées « cas-témoins ». Dans certaines de ces études, l'exposition est mesurée de façon prospective (études cas-témoins nichées au sein d'une cohorte prospective) ; pour d'autres, elle est évaluée de façon rétrospective avec un risque de biais de mémoire différentiel entre cas et témoins. Pour d'autres enfin, l'exposition est appréciée au moment de l'étude, qui est alors appelée « étude transversale ».

Toutes ces études visant à identifier les effets sur la santé des EI sont sujettes à certains biais méthodologiques :

- biais de sélection (une erreur systématique faite lors de la sélection des sujets à étudier) ;
- biais d'information (erreurs commises en classant les sujets) ;
- biais de confusion (défaut de prise en compte d'un facteur causal).

Le risque de biais de sélection (par exemple, prendre les cas de diabète les plus graves) est faible dans les études longitudinales mais plus élevé dans les études cas-témoins et dans les études transversales. De plus, dans les études cas-témoins ou transversales, l'exposition est mesurée au moment de la maladie, ce qui ne permet pas de définir la séquence temporelle, notamment pour des marqueurs biologiques (le marqueur a-t-il précédé la maladie ou en est-il la conséquence ?). Les études prospectives sont moins sujettes à des erreurs méthodologiques systématiques et doivent être considérées en priorité lorsqu'il s'agit d'évaluer la probabilité d'un lien de cause à effet. Les études prospectives permettent d'estimer un risque absolu dans le groupe exposé et dans le groupe non-exposé au facteur étudié, et un risque relatif (RR) associé au facteur étudié. Les résultats des études cas-témoins sont exprimés sous forme de rapport de cotes appelé sur le plan international « odds ratio » (OR) accompagné de son intervalle de confiance à 95 % (IC 95). Si cet

intervalle contient la valeur 1, alors l'OR ne diffère pas significativement de 1 au risque d'erreur de 5 % et il n'existe donc pas de lien statistique entre l'exposition et l'effet. Le risque relatif est d'interprétation plus directe que l'odds-ratio (par exemple, on peut dire que l'exposition au facteur A multiplie par 2 le risque de survenue de l'effet). On considère que la valeur de l'odds ratio se rapproche de celle du risque relatif lorsque la maladie est rare dans la population étudiée, mais plus celle-ci est fréquente plus il est faux d'interpréter l'odds ratio comme un risque relatif.

2.2.2 Méta-analyses

L'ensemble des études épidémiologiques d'observation ou d'intervention réalisées pour identifier un effet peut faire l'objet d'une exploitation globale (méta-analyse). L'intérêt des méta-analyses réside en l'augmentation de puissance statistique que permet la mise en commun des études. Le traitement statistique donne une estimation du risque plus robuste, avec un intervalle de confiance permettant de déterminer la significativité du résultat.

Les méta-analyses présentent également des limites qu'il faut prendre en compte pour s'assurer de la validité des résultats. Il faut d'abord s'assurer de la validité des études introduites dans la méta-analyse, vérifier que les auteurs ont fixé des critères d'inclusion et estimer leur pertinence. Une analyse de l'hétérogénéité des études est également nécessaire. Des études sont dites hétérogènes quand elles divergent entre elles pour ces critères. L'hétérogénéité peut également porter sur les populations (ethnies, modes de vie, états sanitaires), les méthodes (traitement des abandons, mesure de l'adhésion au protocole, temps d'observation, critères d'efficacité) et le niveau d'exposition. La présence d'hétérogénéité entre différentes études est mise en évidence par des tests statistiques.

2.2.3 Critères de causalité

Aucune étude isolée, quelle qu'en soit la méthodologie, ne suffit à établir la causalité d'une relation entre un facteur nutritionnel et un risque ou un bénéfice. Celle-ci ne peut être établie que sur la base d'un faisceau d'arguments et de critères. Sachant que chaque type d'étude présente des avantages et des limites, différents types d'étude sont nécessaires pour établir un lien de causalité. Seule la combinaison des données épidémiologiques (issues d'études d'observation et/ou d'intervention) et l'identification de mécanismes plausibles permet donc d'établir un lien de causalité. Les études d'observation ne permettent pas à elles seules de démontrer un lien de causalité, mais seulement l'existence d'une association entre le facteur considéré et la survenue de l'effet étudié. *Stricto sensu*, seules les études d'intervention permettent de certifier le lien de causalité. D'une manière générale, ces études sont plus difficilement réalisables pour l'identification de facteurs de risque en nutrition humaine. Notamment, dans le cadre d'EI contenu dans des aliments, il n'est pas possible de faire de placebo, ni de modifier isolément leur consommation, et enfin il est difficile de faire des études d'intervention de longue durée. Elles sont donc essentiellement destinées à démontrer le rôle protecteur d'un facteur vis-à-vis du risque de maladie (ex : effet bénéfique d'une vitamine ou d'un médicament). Il existe une asymétrie entre les niveaux de preuve atteints pour établir la causalité d'un effet nocif sur la santé par rapport à un effet bénéfique. Des critères définis en 1965 par Austin Bradford Hill, et toujours utilisés depuis cette date, permettent d'approcher la notion de « causalité probable » (Hill 1965). Aucun critère ne peut être considéré à lui seul comme nécessaire et/ou suffisant. Les méta-analyses permettent également de renforcer la notion de causalité probable.

Les neuf critères de causalité de Hill sont présentés ci-dessous.

- force de l'association ;
- cohérence :
 - o externe : reproductibilité, constance des résultats avec d'autres travaux, dans d'autres équipes, avec d'autres populations ;
 - o interne : protocole, prise en compte des biais ;
- temporalité : la cause précède bien l'effet ;

- relation dose-effet ;
- preuves expérimentales ;
- spécificité de l'association ;
- cohérence biologique : en fonction de l'histoire naturelle de la maladie, de sa physiopathologie ;
- plausibilité biologique en regard des connaissances disponibles ;
- analogie avec d'autres événements reliés à une autre pathologie.

En prenant en compte ces critères lors de l'analyse des études épidémiologiques, il est possible de conclure à des associations plus ou moins plausibles.

2.2.4 Prise en compte des études dans l'analyse

Si la méthode de travail retenue par le GT consiste à considérer toutes les études répondant aux critères d'inclusion définies précédemment, celui-ci ne présentera dans ce rapport que les études jugées pertinentes pour son évaluation. Pour ce faire, le GT s'est aidé d'outils visant à estimer d'une manière quantitative la qualité des études épidémiologiques.

- En ce qui concerne les études randomisées contrôlées, le score de Jadad a été utilisé. Un score numérique entre 0-5 est affecté comme une mesure approximative de la conception, de la qualité de l'étude (0 étant le plus faible et 5 étant le plus fort). Un score de Jadad est calculé en utilisant les sept éléments repris dans l'annexe 4. Les 5 premiers éléments sont des indications de « bonne qualité », et chacun vaut un point vers un score global de qualité. Une note de 1 point est attribuée pour chaque « oui » ou 0 point pour chaque « non ». Les deux derniers éléments indiquent, par contre, une « mauvaise qualité », et un point est soustrait pour chacun de ces éléments si les critères sont respectés. Il est important de noter que l'échelle analyse des éléments nécessaires mais non suffisants pour apprécier la qualité méthodologique des études randomisées contrôlées. Elle ignore l'architecture de l'étude, les critères de jugement, le groupe contrôle, la durée du suivi et les tests statistiques utilisés en ne retenant que les points importants dans la démarche d'analyse critique. Dans une synthèse de données qualitatives (synthèse des meilleures données disponibles), le score de Jadad ne tient pas compte de l'effectif de l'essai (nombre de patients inclus) ni de la taille de l'effet de la thérapeutique étudiée (force de la significativité), donnant ainsi un poids similaire à des essais de petits ou grands effectifs alors que, manifestement, leurs forces de preuve sont différentes. L'échelle de Jadad permet donc d'approcher facilement la qualité d'une étude interventionnelle mais reste insuffisante pour l'analyse critique d'un essai clinique particulier.
- L'évaluation de la qualité des études de cohorte et cas-témoins a été réalisée avec l'échelle Newcastle-Ottawa (NOS) (annexes 5 et 6). Des échelles distinctes ont été élaborées pour les études de cohorte et de cas-témoins. Ces échelles contiennent 8 items, classés en trois dimensions incluant la sélection, la comparabilité, et, selon les études, le type de résultat (études de cohortes) ou l'exposition (études cas-témoins). Pour chaque élément, une série d'options de réponse est fournie. Un système de cotation est employé et permet l'affectation d'un score compris entre 0 et 9 points. Un point est attribué aux études de haute qualité, pour chaque élément à l'exception de la comparabilité qui permet l'obtention de deux points. Tout comme l'échelle de Jadad, le score NOS permet d'approcher la qualité d'une étude épidémiologique observationnelle mais reste insuffisant pour l'analyse critique de cette étude.
- Par ailleurs, pour les articles jugés importants par les experts pour renseigner les effets sur la santé des EI, une grille de lecture et d'analyse de ces articles a été renseignée (cf. Annexe 7). Les items contenus dans cette grille présentent les points importants à renseigner pour analyser les articles, eu égard aux facteurs limitant susceptibles de nuire à l'interprétation des résultats et discutés dans le chapitre précédent. Pour chaque type d'effet et sur la base de ces données, le GT a

caractérisé ces effets en fonction du nombre d'études disponible, de leur qualité et de leur convergence ou divergence.

Les critères définis en 1965 par Hill, notamment la plausibilité biologique, ont permis par ailleurs de moduler la caractérisation des effets observés dans les études épidémiologiques.

3 Analyse

Le GT a souhaité présenter son analyse par type d'effet. Certaines études portant simultanément sur différents effets (notamment le comportement alimentaire et le poids), elles sont décrites à plusieurs reprises dans ce rapport. Par ailleurs, lorsque des données existaient pour une population spécifique, elles sont présentées dans un paragraphe à part entière.

3.1 Effets des EI sur les préférences et le comportement alimentaire

La consommation de produits sucrés est motivée par un très grand nombre de facteurs dont deux sont particulièrement importants pour l'étude des bénéfices et risques nutritionnels des EI : i) les facteurs liés à la balance énergétique (apport énergétique au cours de la prise alimentaire) et ii) les facteurs hédoniques, liés à la recherche du plaisir du goût sucré. Celle-ci peut motiver une consommation régulière de produits sucrés qui peut échapper, au moins en partie, aux facteurs de régulation de la balance énergétique. Il est en effet bien établi qu'une consommation de produits sucrés, notamment sous forme liquide, avant ou pendant un repas, n'est que partiellement compensée* au cours du repas, générant ainsi un excédent calorique qui peut entraîner à long-terme un surpoids (Pan and Hu, 2011).

Dans ce contexte, les produits contenant des EI en lieu et place des sucres sont souvent présentés comme une solution. Ils miment le goût sucré du sucre en procurant la sensation de plaisir associée mais sans (ou avec un très faible) apport énergétique. Cependant, ce découplage entre goût sucré et calories n'est peut-être pas sans conséquence sur le comportement alimentaire, notamment chez les consommateurs réguliers d'EI. Par exemple, ce découplage pourrait, s'il est répété, réduire la valeur énergétique prédictive du goût sucré, c'est-à-dire la capacité de l'organisme à associer un goût et un apport énergétique. Ceci pourrait ainsi entraîner une moins bonne régulation de la balance énergétique et donc à terme une augmentation de poids. Il pourrait aussi entretenir, voire augmenter, la préférence et/ou la consommation de produits sucrés riches en sucres, notamment si l'exposition aux EI est précoce.

3.1.1 Effets chez l'adulte

Les études disponibles dans la base de données permettent seulement de répondre de manière parcellaire à ces différentes interrogations. Au total, on dénombre une seule méta-analyse portant sur des études antérieures à 2006 ainsi que plusieurs dizaines d'études expérimentales randomisées, dont les résultats sont présentés ci-dessous.

3.1.1.1 Méta-analyse

La méta-analyse inclut seulement les études expérimentales randomisées (15 études au total avec généralement moins de 30 sujets par étude) sur les effets de la consommation d'aspartame seul ou avec d'autres EI (indéterminés) sur la prise alimentaire et l'apport énergétique au cours d'une journée chez l'adulte (De la Hunty et al., 2006). Les études qui n'ont pas mesuré ces variables sur au moins une journée ont toutes été exclues, car elles ne permettent pas d'évaluer tous les effets compensatoires possibles en 24 heures (par exemple, un moindre apport calorique le matin peut être compensé par une augmentation de la prise alimentaire le soir). Cette méta-analyse révèle que la consommation d'aspartame en

substitution des sucres s'accompagne d'une réduction moyenne de l'apport énergétique journalier de 220 Kcal. Les auteurs extrapolent ces résultats, obtenus sur le court terme (moins de 16 semaines), en postulant un maintien de l'effet dans le temps et calculant qu'en théorie, cette réduction de l'apport énergétique pourrait se traduire par une perte de poids de 0,2 kg par semaine. Selon les auteurs, il semble que les calories liquides soient moins satiétogènes que les calories solides. Ainsi, la compensation calorique partielle serait plus faible pour les sucres consommés sous forme liquide que sous forme solide (Almiron-Roig et al., 2013). L'épargne calorique attendue serait ainsi selon cette étude plus nette avec les boissons édulcorées qu'avec les aliments solides édulcorés.

Le GT note que ces résultats théoriques sont toutefois à interpréter avec prudence en raison des nombreuses limitations méthodologiques de cette méta-analyse. En effet, peu d'informations sont disponibles concernant les bases de données bibliographiques et les mots-clés utilisés, la date et la langue de la recherche, les critères d'inclusion et la méthode de sélection des articles et d'extraction des données. Il manque également les informations sur le nombre d'articles inclus à chaque étape de la réalisation de cette méta-analyse et le nombre d'articles exclus avec les raisons de rejet. On peut aussi regretter l'absence d'évaluation de la qualité des études incluses et des biais de publication ainsi que le manque d'informations sur les statistiques appliquées notamment pour évaluer l'hétérogénéité des données prises en compte. Enfin, une augmentation artificielle de la puissance statistique de cette méta-analyse est possible, car une même étude est utilisée pour plusieurs de ses résultats dans la même analyse statistique.

3.1.1.2 Etudes expérimentales

La quasi-totalité des études expérimentales a étudié les effets d'une consommation ponctuelle d'EI en substitution de sucres sur les apports alimentaires au cours d'un seul repas. Ceci explique pourquoi toutes ces études ont été exclues de la méta-analyse de De la Hunty et al. (De la Hunty et al., 2006). Leur pertinence pour le GT est aussi très limitée, car elles ne s'intéressent pas aux consommations régulières.

Effets sur les préférences alimentaires

Ce chapitre présente les études sur l'impact des EI sur la perception du sucré (stimuli gustatifs) et/ou celui des EI sur les préférences gustatives des aliments.

Dès 1972, Wooley et al (Wooley et al., 1972) ont comparé les effets post-ingestifs de deux solutions sucrées, l'une calorique (glucose à 25 %) et l'autre non (cyclamate à 2,25 %). Cette étude évalue la diminution des préférences pour plusieurs concentrations de saccharose (2,5 % à 40 %) chez des sujets obèses (n=10) et non obèses (n=11). Dans les deux groupes, le glucose et le cyclamate entraînent la même réduction post-ingestive (1 h) de la préférence pour des boissons de faible concentration de saccharose (≤ 10 %), ce qui traduit une réponse directement associée à la satiété* sensorielle.

Brala et al (Brala and Hagen, 1983) utilisent des inhibiteurs oraux de la perception du goût sucré (extraits de *Gymnema sylvestre* ou acide gymémnique) pour évaluer chez des adultes sains (n=118) l'impact post-ingestif de la perception « sucré » d'un produit édulcoré à l'aspartame (0,11 g/kg) et au saccharose (1 g/kg). L'inhibition de la perception du goût sucré a entraîné une diminution des consommations (apports énergétiques) et de la sélection des produits sucrés, mais chez ceux qui percevaient le goût, la prise alimentaire était indépendante de la valeur calorique de l'agent sucrant. Cette absence d'effet des EI sur les choix alimentaires à court terme est retrouvée dans deux autres études, l'une visant à comparer les effets de pré-charges par des boissons sucrées à l'aspartame ou au saccharose sur la sélection de macronutriments (Black et al., 1993) et l'autre sur la préférence de boissons sucrées (Melanson et al., 1999).

Les études expérimentales de Yeomans et al. (Yeomans et al., 2008) et de Mobini et al. (Mobini et al., 2007) analysent le rôle du goût sucré dans l'acquisition de préférences alimentaires chez des sujets présélectionnés pour leur appétence pour le goût sucré du saccharose (10 %). En théorie, l'acquisition de préférences alimentaires vers des produits sucrés peut dépendre d'une association conditionnée « produit-calorie » et/ou d'une association conditionnée « produit-goût sucré ». Pour dissocier ces deux types d'association, les auteurs ont comparé les effets du sucre à ceux de l'aspartame (33-140 mg) seul ou en combinaison avec l'acésulfame-K (23 mg). Les principaux résultats montrent qu'après conditionnement, l'aspartame seul ou en combinaison avec l'acésulfame-K peut augmenter la perception du goût sucré et la valeur plaisante d'un nouveau produit (sorbet ou boisson parfumée), au même titre que le saccharose (Mobini et al., 2007, Yeomans et al., 2008); mais sans affecter sa consommation (Yeomans et al., 2008). Cependant, des résultats opposés ont été obtenus dans une étude plus récente sur le sucralose (33-44 mg). Dans cette étude, le conditionnement « produit-goût » n'a aucun effet sur la valeur plaisante ou attractive du produit mais augmente sa consommation (Griffioen-Roose et al., 2013).

Effet sur la sensation de faim et/ou le désir de manger

Une précharge* d'EI réduit la sensation de faim et/ou le désir de manger. Cet effet supprimeur est maximal immédiatement après la consommation de la précharge (généralement des boissons et dans quelques études sous forme solide dans du fromage blanc) mais tend à se dissiper avant le début du repas, ce qui explique sans doute pourquoi cet effet est sans influence sur la prise alimentaire au moment du repas. Cet effet transitoire est observé dans la majorité des études analysées par le GT et avec tous les EI étudiés (aspartame [80-1020mg] : (Anderson et al., 1989b, Black et al., 1991, Brala and Hagen, 1983, Drewnowski et al., 1994, Epstein et al., 1993, Melchior et al., 1991, Prat-Larquemin et al., 2000, Rolls et al., 1989) ; (Anton et al., 2010, Khazaaal et al., 2009, Maersk et al., 2012a, Monsivais et al., 2007) ; sucralose [207,5-600mg] : (Bellissimo et al., 2007a, Brown et al., 2011, Ford et al., 2011, Samra et al., 2007) ; stévia [quantité non précisée] : (Anton et al., 2010) ; aspartame + acésulfame K + cyclamate + saccharine : (Smeets et al., 2011, Van de Ven et al., 1994)).

Cet effet est confirmé par une étude sur la réponse salivaire appétitive évoquée à la vue d'un met attractif. En effet, 70 minutes après consommation d'une boisson contenant du cyclamate, la réponse salivaire au met attractif n'est pas réduite par rapport à l'eau, suggérant ainsi un retour à la normale de la sensation de faim et/ou du désir de manger ((Wooley et al., 1975) : quantité d'EI non précisée).

Aucun travail n'a évalué l'effet de la prise d'EI immédiatement avant le repas sur la prise alimentaire et l'apport énergétique.

Toutefois, quelques études n'ont pas retrouvé cet effet sur la sensation de faim et/ou le désir de manger ou seulement sous la forme d'une tendance (aspartame [80-1020mg] : (Blundell and Hill, 1986, Canty and Chan, 1991, Rogers et al., 1988, Rogers et al., 1990) ; saccharine [67.5-145mg] : (Canty and Chan, 1991, Rogers et al., 1988, Rogers et al., 1990) ; acésulfame-K [240mg] : (Rogers et al., 1988); sucralose [quantité non précisée] : (Tamam et al., 2012))

Effet sur la prise alimentaire et/ou l'apport énergétique

Effets du sucre

Il est bien établi qu'une précharge de sucre (le plus souvent dissous dans de l'eau) avant un repas (environ 1 h) réduit partiellement la sensation de faim*, le désir de manger et la prise alimentaire. Ce dernier effet est rapporté dans la majorité des études analysées par le GT (Anton et al., 2010, Appleton and Blundell, 2007b, Bellissimo et al., 2007b, Canty and Chan, 1991, Drewnowski et al., 1994, Ho et al., 1990, Monsivais et al., 2007, Reid and

Hammersley, 1998, Rogers and Blundell, 1989, Rogers et al., 1988, Samra et al., 2007, Tamam et al., 2012).

Cependant, une minorité d'études ne rapportent aucun effet (Anderson et al., 1989a, Brala and Hagen, 1983, Holt et al., 2000, Maersk et al., 2012a, Reid and Hammersley, 1994, Rolls et al., 1989).

Dans la plupart de ces études, la réduction de la prise alimentaire au cours du repas suivant la précharge de sucre ne suffit pas à compenser l'apport énergétique de la précharge, entraînant ainsi un excédent énergétique par rapport à la condition témoin (généralement de l'eau). Cet excédent calorique est également observé quand une boisson contenant du sucre est consommée pendant le repas (Beridot-Therond et al., 1998a, DellaValle, 2005, Flood et al., 2006, Rolls et al., 1990).

Effets des EI

Une majorité d'études montre qu'une précharge d'EI avant (environ 1 h) ou pendant le repas n'a aucun effet sur la prise alimentaire et l'apport calorique par rapport à la condition témoin, généralement de l'eau (aspartame [112-600mg] : (Beridot-Therond et al., 1998b, Black et al., 1991, Brala and Hagen, 1983, Canty and Chan, 1991, Drewnowski et al., 1994, Maersk et al., 2012a, Monsivais et al., 2007, Rogers et al., 1988, Rogers et al., 1990, Rolls et al., 1990) ; saccharine [145mg] : (Rogers et al., 1988) ; acésulfame-K [240mg] : (Rogers et al., 1988) ; EI non précisé : (DellaValle, 2005, Flood et al., 2006)) ou stimule légèrement la prise alimentaire (saccharine [163 mg dans un yaourt] : (Rogers and Blundell, 1989) ; EI non précisé : (Appleton and Blundell, 2007a, Holt et al., 2000)).

Toutefois certaines études présentent des résultats contradictoires. Lorsque de l'aspartame est consommé avant le repas sous forme de capsules (340-10080 mg), il réduit la prise alimentaire (Rogers et al., 1995, Rogers et al., 1991, Rogers et al., 1990) ou n'a aucun effet (Black et al., 1993, Hall et al., 2003a, Ryan-Harshman et al., 1987) par rapport à la condition placebo.

L'étude de King et al. (King et al., 1999) montre que la consommation après un exercice physique, d'une boisson contenant de l'aspartame et de l'acésulfame-K augmente la prise alimentaire par rapport à l'eau.

Enfin, une étude de cohorte récente chez des personnes en surpoids ou obèses suivant un régime (n=210) rapporte que le remplacement pendant six mois de boissons sucrées caloriques par de l'eau (n=106) ou des boissons édulcorées (n=104) entraîne dans les deux groupes une baisse de l'apport énergétique journalier total à 3 et 6 mois (Piernas et al., 2013). On observe par ailleurs des différences dans l'évolution des choix alimentaires entre les deux groupes. Cependant, le contexte de régime amaigrissant de cette étude réalisée dans une population spécifique ne permet pas de conclure pour la population générale.

Globalement, les études portant sur des expositions ponctuelles à un EI avant un repas ne permettent pas de juger de l'effet d'une consommation régulière d'EI sur une éventuelle habitude au goût sucré et sur une augmentation de l'appétence pour des produits sucrés.

La majorité des études expérimentales montre qu'une consommation ponctuelle d'EI avant ou pendant un repas n'a aucun effet sur la prise alimentaire et l'apport énergétique au cours du repas suivant. La consommation ponctuelle d'EI avant le repas réduit la sensation de faim et le désir de manger, au même titre que les sucres caloriques mais cet effet est transitoire et se dissipe avant le début du repas.

L'utilisation des EI en substitution des sucres entraîne dans la plupart des cas un moindre apport énergétique à court terme du fait de leur faible apport calorique et de l'absence de compensation. Cependant, les données disponibles portent sur des durées insuffisantes pour garantir le maintien de cet effet à moyen ou à long terme.

3.1.2 Effets chez l'enfant

Effets sur les préférences alimentaires

Le développement des préférences alimentaires chez l'enfant dépend de nombreux facteurs, des facteurs génétiques, des facteurs propres aux caractéristiques sensorielles et à la densité énergétique des aliments, et des facteurs liés à l'environnement familial et à l'expérience personnelle de chaque enfant (Birch and Fisher, 1998, Drewnowski et al., 2012).

La préférence pour le goût sucré est innée, plus développée chez les enfants que chez les adultes (Birch and Fisher, 1998). Cette préférence, marquée à la naissance, s'atténue par la suite. Elle semble toutefois entretenue par la consommation répétée d'aliments ou de boissons sucrés pendant la petite enfance. Dans une cohorte de 83 enfants, Liem (Liem and Mennella, 2002) a montré que ceux qui avaient consommé de façon répétée des aliments lactés sucrés (à l'aide de sucres caloriques) au cours des premiers mois de vie conservaient une préférence accrue pour les boissons et les céréales sucrées à l'âge de 4-7 ans. Ce phénomène n'était pas observé en cas d'exposition répétée précoce à une saveur aigre ou acide. L'étude de Pepino (Pepino and Mennella, 2005) a également montré dans une cohorte de 122 enfants que les nourrissons qui avaient reçu régulièrement de l'eau sucrée au cours des premiers mois de vie conservaient une préférence plus importante pour l'eau sucrée lorsqu'ils étaient testés à l'âge de 7-8 ans.

Dans une autre étude (Wilson, 1994), l'adjonction d'aspartame comme celle de saccharose favorise la consommation de certains aliments tels que le lait, mais les études manquent pour préciser si les EI ont un impact spécifique, par rapport aux sucres caloriques, sur le développement du goût et des préférences alimentaires. En effet, les travaux de Birch ont révélé que les enfants préféraient les saveurs associées à un apport calorique, suggérant que le goût sucré en lui-même n'était pas suffisant pour susciter des préférences alimentaires, et que la densité énergétique, tout autant voire d'avantage que la saveur sucrée, pouvait être le déterminant des préférences alimentaires (Johnson et al., 1991, Birch and Fisher, 1998).

Effets sur les apports énergétiques

Une étude néerlandaise (de Ruyter et al., 2013) prospective contrôlée a randomisé 203 enfants âgés de 7 à 11 ans pour recevoir pendant 18 mois 250 mL/jour soit d'une boisson édulcorée (34 mL de sucralose + 12 mg d'acésulfame K /250 mL) soit d'une boisson sucrée (26 g de saccharose, soit 104 kcal/250 mL). La satiété et l'envie de manger ont été évaluées à l'aide d'un questionnaire validé une minute et 15 minutes après consommation de la

boisson, aux temps de 0, 6, 12 et 18 mois. Le niveau de satiété était équivalent quelle que soit la boisson consommée.

Le GT constate qu'aucune étude ne permet de statuer sur l'existence d'un effet propre des EI consommés lors de la petite enfance sur le développement du goût, des préférences alimentaires et sur la régulation à court et moyen termes de la prise alimentaire.

3.2 Effets des EI sur l'évolution du poids et de la composition corporelle

Les relations entre la consommation d'EI et l'évolution de la composition corporelle et du poids ont été évaluées dans 54 études scientifiques. De nombreuses études, de type essai clinique randomisé ou étude de cohorte, ont été reprises soit dans une unique méta-analyse, soit dans les revues systématiques de la littérature. La méta-analyse (De la Hunty et al., 2006) rapporte les études randomisées et contrôlées publiées jusqu'en 2004 sur les effets de l'aspartame chez les adultes. La première revue systématique de la littérature (Brown et al., 2010) rapporte les études publiées jusqu'en 2009, qu'elles soient observationnelles ou contrôlées chez l'enfant uniquement. Enfin, l'autre revue systématique de la littérature (Wiebe et al., 2011) analyse exclusivement les études randomisées et contrôlées publiées jusqu'en janvier 2011 chez l'adulte. En conséquence, certaines études déjà rapportées dans la méta-analyse ou dans ces revues systématiques de la littérature ne seront pas commentées isolément¹.

3.2.1 Etudes chez les adultes

Etudes d'intervention

Plusieurs études randomisées et contrôlées ont tenté d'évaluer l'effet des EI sur l'évolution du poids et de la composition corporelle. Une partie de ces données a été synthétisée dans une méta-analyse (De la Hunty et al., 2006) et dans une revue systématique de la littérature (Wiebe et al., 2011).

La méta-analyse évalue l'effet de l'aspartame sur le contrôle du poids en synthétisant les données issues de huit études randomisées et contrôlées. Ces études, dont la plus ancienne date de 1977 et la plus récente de 2002, ont une durée variant entre six jours et 16 semaines. Elles étudient soit des sujets en restriction énergétique, soit des sujets en régime libre, soit des sujets de poids normal, soit des obèses, en conditions de vie normale ou en chambre métabolique. Les auteurs de cette méta-analyse concluent à un effet significatif de la consommation d'EI sur la perte de poids (De la Hunty et al., 2006). Cependant, cette méta-analyse présente de nombreuses faiblesses (cf. chapitre 3.1.1.1), notamment, un manque d'informations essentielles sur la démarche de sélection des articles, sur l'évaluation de la qualité des articles et les statistiques appliquées pour évaluer l'hétérogénéité.

¹ En pratique, en ce qui concerne les études épidémiologiques l'analyse est focalisée sur toutes les études qui impliquent les adultes, mais uniquement celles publiées à partir de 2009 pour les enfants. Pour les études randomisées et contrôlées, la recherche s'intéresse aux études publiées dès 2009 pour ce qui concerne les enfants et dès 2011 pour ce qui concerne les adultes

La revue systématique de la littérature (Wiebe et al., 2011) a identifié deux études randomisées et contrôlées comparant les effets sur le poids de boissons édulcorées et de boissons sucrées (Raben et al., 2002, Reid et al., 2007). La première chez 133 femmes de poids normal ne montre pas d'effet significatif sur l'IMC pendant quatre semaines de la consommation quotidienne d'un litre de boisson soit édulcorée, soit sucrée (Reid et al., 2007). La seconde étude réalisée chez 41 sujets en surpoids suivis pendant une période de dix semaines montre une diminution de l'IMC dans le groupe consommant des EI et une augmentation de l'IMC dans celui consommant des boissons sucrées (Raben et al., 2002). Cette étude analysait l'apport énergétique total (sur une journée) et montrait une diminution de 491 kcal/j dans le groupe « édulcorants ».

Cinq autres études randomisées et contrôlées ne sont pas rapportées dans cette revue.

La première étude (Sorensen et al., 2005) évalue chez 41 sujets en surpoids (IMC de 28 kg/m² en moyenne) l'effet de la consommation de boissons édulcorées (contenant 50 % d'aspartame, 23 % de cyclamate, 22 % d'acésulfame K et 1 % de saccharine) ou de boissons sucrées (saccharose) *ad libitum* pendant 10 semaines sur l'évolution de paramètres métaboliques, de l'IMC et de la masse grasse. A la fin de l'étude, le groupe « édulcorants » présente une diminution de son poids (- 1,2 kg +/- 0,5) et de sa masse grasse (- 0,3 kg +/- 0,4) alors que le groupe « sucre » a augmenté son poids (+ 1,6 kg +/- 0,5) et sa masse grasse (+ 1,3kg +/- 0,5) ($p < 0,01$ entre les groupes). Ces différences de poids peuvent s'expliquer par les différences d'apports énergétiques entre les deux groupes, estimés sur sept jours (+ 2000 kJ/j dans le groupe « sucre » et -600kJ/j dans le groupe « édulcorants »).

Dans une deuxième étude (Raben A, 2011), 23 sujets en surpoids ont consommé pendant 10 semaines l'équivalent de 2 g de saccharose par kg de poids par jour en plus de leur alimentation normale ou des EI. L'utilisation des EI a permis de limiter la prise de poids (en moyenne +1,4 kg +/-0,6 kg dans le groupe sucre et -1,5 kg +/- 0,6 kg dans le groupe EI). Dans cette étude, l'analyse de la masse maigre et de la masse grasse n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes.

La troisième (Reid et al., 2010) a été réalisée chez 53 femmes en surpoids recevant pendant quatre semaines soit des boissons au saccharose (1 L/j, soit 1800 kJ/j et 100 g de saccharose) soit des boissons à l'aspartame. cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes en terme d'évolution de l'IMC. Certains sujets prenaient du poids dans les deux groupes, d'autres en perdaient dans les deux également. Comme dans la précédente étude de Reid et al. (2007), les auteurs expliquent les résultats par les phénomènes de compensation de l'apport énergétique.

Une quatrième étude (Maersk et al., 2012b) réalisée chez 47 sujets obèses randomisés dans quatre groupes et recevant pendant six mois 1 L/j d'une boisson soit sucrée (n=10), soit édulcorée (n=12), soit du lait (n=12) soit de l'eau minérale (n=13), n'a pas montré de modification significative du poids corporel ou de la composition corporelle entre les groupes.

La dernière étude (CHOICE), portait sur 318 personnes en surpoids ou obèses réparties en trois groupes à qui était proposée, pendant une période de six mois, une substitution des boissons sucrées par de l'eau (groupe 1), soit par des boissons contenant des EI (groupe 2), soit par une modification diététique de leur choix (groupe 3). A la fin de cette période de suivi, il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans la diminution du poids corporel entre les trois groupes (Tate et al., 2012). Une analyse des consommations alimentaires de ces sujets parue en 2013 (Piernas et al., 2013) montre que les apports énergétiques totaux étaient similaires entre les groupes.

Au total, sur cinq études contrôlées chez des sujets en surpoids dont la majorité a été menée sur de très petits effectifs, deux mettent en évidence une perte de poids modeste de 1,2 à

1,5 kg en moyenne ; mais les trois autres, dont celle présentant l'échantillon le plus important, n'ont pas mis en évidence d'effet sur la perte de poids par rapport aux boissons sucrées ou à l'eau.

Etudes observationnelles

Les résultats des sept études épidémiologiques observationnelles prospectives sont également hétérogènes. Une étude ne montre pas d'association entre la consommation d'EI et l'évolution de la composition corporelle (Parker et al., 1997) et ne sera donc pas décrite ci-dessous. Quatre études présentent une association positive, c'est-à-dire une augmentation du poids ou du tour de taille significative chez les consommateurs d'EI (Colditz GA, 1990, Duffey et al., 2012, Fowler et al., 2008, Stellman and Garfinkel, 1988) et deux une relation négative (Mozaffarian et al., 2011, Schulze et al., 2004).

Dans les deux études montrant une association négative, la première, réalisée aux Etats-Unis sur plus de 120 000 femmes et hommes non obèses suivis pendant une période de quatre ans, montre qu'une augmentation de la consommation de boissons édulcorées est associée d'une manière statistiquement significative à une diminution du poids (Mozaffarian et al., 2011). La seconde, réalisée aux Etats-Unis également, chez plus de 90 000 femmes âgées en moyenne de 35 ans avec un IMC moyen de 25 kg/m² (Schulze et al., 2004) suggère qu'une augmentation de la consommation de boissons édulcorées pendant une période de cinq ans (d'une fois ou moins par semaine à une fois ou plus par jour) est associée à une prise de poids moindre (+1,6 kg en moyenne) qu'une diminution (d'une fois ou plus par jour à une fois ou moins par semaine) (+ 4,25 kg en moyenne).

Quatre études ont mis en évidence une relation positive entre la consommation d'EI et un changement de la composition corporelle. La première a été réalisée aux Etats-Unis chez 3 682 participants (IMC moyen de 27,5 kg/m²), suivis pendant une période de sept à huit ans (Fowler et al., 2008). Les sujets consommant des EI avaient une augmentation de l'IMC supérieure à ceux ne consommant pas d'EI ($P < 0,0001$). La seconde étude réalisée aux Etats-Unis chez plus de 30 000 femmes pendant huit ans, suggère, par une analyse ajustée pour les facteurs de confusion potentiels, qu'une augmentation de la consommation de saccharine est significativement associée à une augmentation de la prise de poids pendant une période de deux et de quatre ans (Colditz et al., 1990). La troisième étude, plus ancienne, réalisée aux Etats-Unis chez près de 80 000 femmes âgées de 50 à 69 ans, pendant un an montre que les consommatrices d'EI ont pris plus de poids que les non-consommatrices, et ce indépendamment de l'IMC initial (Stellman and Garfinkel, 1988). Enfin, la dernière étude réalisée sur une période de 20 ans chez près de 4 000 hommes et femmes ayant un IMC moyen de 25 kg/m², montre que les non-consommateurs de boissons édulcorées ont moins de risque à 20 ans d'avoir un tour de taille élevé¹ que les consommateurs de ces boissons (HR = 0,84 ; 95 % IC : [0,73 ; 0,97] ; P de tendance linéaire $< 0,05$) (Duffey et al., 2012).

Les études observationnelles ou interventionnelles mettent en évidence des associations extrêmement hétérogènes (positives, négatives ou neutres) entre la consommation d'EI et la perte de poids.

Ainsi, on ne peut pas conclure quant à l'effet à long terme, de la substitution de sucre par des EI sur le poids d'adultes consommateurs réguliers de produits au goût sucré.

¹ Supérieur à 88 cm pour les femmes et supérieur à 102 cm pour les hommes

3.2.2 Données chez les enfants et adolescents

Trois études randomisées et contrôlées ayant suivi entre 32 et 103 adolescents sur une période de 12 à 25 semaines (Brown et al., 2010) ont été identifiées. Aucune de ces trois études ne montre une différence d'évolution de la corpulence ou d'indice de masse corporelle (IMC) entre le groupe consommant des EI et le groupe contrôle. La première, d'une durée de 12 semaines, compare, chez 32 adolescentes en surpoids ou obèses âgées de 11 à 15 ans, un régime hypocalorique à 1500 kcal/j contenant entre autres des boissons sucrées dans un groupe et des boissons édulcorées dans l'autre (Williams et al., 2007). Les deux interventions se sont montrées d'une efficacité équivalente pour réduire le surpoids. La seconde, sur 103 adolescents âgés de 13 à 18 ans, dont près de la moitié en surpoids et suivis pendant 25 semaines, ne montre pas d'effet sur l'IMC de la substitution des boissons sucrées par des boissons édulcorées ou de l'eau (Ebbeling et al., 2006). Une analyse post-hoc de ces données suggère que l'utilisation d'EI ou d'eau en substitution des boissons sucrées pourrait être plus intéressante chez les enfants avec un IMC de départ situé dans le tertile supérieur ($IMC \geq 25,6 \text{ kg/m}^2$) car dans ce groupe, les utilisateurs d'EI ou d'eau ont une plus grande diminution de leur IMC comparé au groupe présentant un IMC plus faible. Enfin, il est important de noter qu'il est impossible, dans cette étude, d'isoler les effets des boissons édulcorées, car les auteurs n'ont pas rapporté isolément la consommation d'eau et la consommation de boissons édulcorées. La troisième, publiée en 1976, réalisée chez 55 sujets âgés en moyenne de 19 ans et ayant un IMC moyen de 27 kg/m^2 , ne montre pas de différence d'évolution de poids entre le groupe placebo (lactose) et le groupe aspartame ($2,7 \text{ g/j}$) après une période de 13 semaines (Knopp et al., 1976).

Une autre étude, de grande qualité méthodologique, réalisée aux Pays-Bas, a évalué, sur une période de dix-huit mois, l'effet d'une boisson édulcorée par rapport à une boisson sucrée sur différents paramètres de la composition corporelle chez 641 enfants de poids normal âgés de 4 à 12 ans, consommateurs habituels de boissons sucrées (de Ruyter JC, 2012). Les participants à cette étude étaient randomisés pour recevoir chaque jour pendant 18 mois, en supplément de leur alimentation habituelle, 250 mL de boisson sucrée (104 kcal par boisson) ou édulcorée (34 mg de sucralose et 12 mg d'acésulfame de potassium par boisson). Durant l'étude, 26 % des participants ont arrêté de consommer ces boissons sans information rapportée sur une éventuelle différence entre groupes. A la fin de l'étude, le critère d'évaluation principal, le Z-score¹ de l'IMC pour l'âge, a évolué de 0,02 déviation standard en moyenne dans le groupe « édulcorant » et de 0,15 déviation standard dans le groupe « sucre » ($P < 0,001$ entre les deux groupes) ce qui se traduit par une différence d'évolution du poids corporel entre les deux groupes de 1 kg en moyenne ($P < 0,001$) sur les 18 mois. Les autres critères d'évaluation secondaires (pli cutané, masse grasse mesurée par impédancemétrie, poids, taille, tour de taille) étaient augmentés d'une manière plus importante dans le groupe « sucre » que dans le groupe « édulcorant ».

En ce qui concerne les études observationnelles prospectives, la majorité (4/6) de celles réalisées en pédiatrie observe une relation positive entre la consommation d'EI (principalement sous la forme de boissons) et le poids au cours du temps (Brown et al., 2010). Les deux autres études reprises dans cette revue de la littérature ne retrouvent pas

¹ Le Z-score, encore appelé écart réduit, est l'écart à la moyenne divisé par l'écart-type. Le Z-score permet de remettre à un niveau de comparaison toute moyenne et tout écart-type

de relation. La durée de ces études variait de deux à dix ans et elles incluaient principalement des sujets âgés d'une dizaine d'années à l'entrée.

Une autre étude (Vanselow et al., 2009) n'est pas incluse dans la revue de Brown (Brown et al., 2010). Elle évalue la relation entre la consommation de tout type de boissons et l'évolution du poids sur une période de cinq années chez 2294 adolescents. Cette étude ne montre pas de relation entre la consommation de boissons et l'évolution du poids au cours du temps sauf pour les boissons édulcorées, sans relation dose-effet. Les auteurs estiment que cette association positive entre consommation de boissons édulcorées et prise de poids pourrait s'expliquer par un profil alimentaire différent et doit donc être interprétée avec précaution.

Pour expliquer ces résultats, les auteurs de ces études ont fait l'hypothèse que les sujets qui sont « à risque de prise de poids » consomment le plus d'EI dans le but de réduire leurs apports énergétiques. Ces auteurs suggèrent également que ces sujets pourraient penser que l'utilisation de tels aliments leur permet de manger davantage d'autres aliments, ce qui aurait comme conséquence d'augmenter l'apport énergétique.

La majorité des études observationnelles prospectives réalisées chez l'enfant montre que l'utilisation d'EI est paradoxalement associée à un gain de poids, sans que la causalité de cette association n'ait été établie. Les quatre études contrôlées disponibles montrent des résultats divergents mais aucune n'a rapporté un gain de poids.

L'ensemble de ces études ne permet pas de conclure sur l'intérêt des EI dans le contrôle du poids chez l'enfant et l'adolescent.

Une méta-analyse des effets des EI sur l'évolution du poids et de la composition corporelle chez les adultes et chez les enfants a été publiée postérieurement à la recherche bibliographique du GT (Miller and Perez, 2014). Cette méta-analyse prend en compte les études observationnelles (avec 9 articles inclus) et les études contrôlées randomisées (RCT, avec 15 articles inclus). La partie relative aux études observationnelles ne montre pas de relation entre la consommation d'EI et l'évolution du poids ou de la masse grasse mais montre une faible augmentation de l'IMC (0,03 kg/m² en moyenne). La partie relative aux RCT montre que la substitution du sucre par des EI dans les produits au goût sucré entraîne une perte de poids modérée (avec une estimation de l'effet moyen de 0,8 kg), ainsi qu'une diminution de l'IMC, de la masse grasse et du tour de taille pour des durées d'intervention variant entre 3 semaines et 18 mois.

Le GT souligne la bonne qualité méthodologique de cette méta-analyse et note que la majorité des études incluses ont été individuellement prises en compte dans l'analyse du GT.

Concernant les études observationnelles, les auteurs soulignent, tout comme le GT, la forte hétérogénéité des résultats. Concernant les résultats des RCT, les auteurs indiquent que les effets estimés sont trop faibles pour présenter une pertinence clinique.

Par ailleurs, le GT indique, comme cela est discuté par les auteurs de la méta-analyse, que ces résultats ne permettent pas de répondre à de nombreuses interrogations, notamment sur le contexte de l'éventuel intérêt de l'utilisation des EI (par exemple les caractéristiques de la population, la nature de l'EI et des aliments-vecteurs). Cet article illustre également que, bien que les RCT restent les études les plus conclusives méthodologiquement, les dispositifs expérimentaux mis en place dans les RCT reflètent mal la réalité du mode de consommation des EI. Les EI sont en effet utilisés consciemment, et leur consommation entraîne ainsi des modifications conjointes d'autres facteurs comportementaux, dont il convient de tenir compte pour apprécier les effets des EI en situation réelle.

3.3 Effets des EI sur le métabolisme et le système endocrinien

3.3.1 Effets sur le maintien de l'homéostasie glucidique et sur le développement du diabète

L'analyse des effets de la consommation d'EI sur l'homéostasie glucidique a été évaluée soit dans la population générale en bonne santé, soit chez des patients diabétiques de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2).

Il est important de définir dans un premier temps si la consommation d'EI a des effets directs sur la régulation de la glycémie, la sécrétion de l'insuline et des hormones gastro-intestinales (incrétines), comme le GLP1 (glucagon-like peptide) et le GIP (glucose dependent insulintropic inhibitory polypeptide). Les incrétines sont libérées par l'intestin au début des repas et stimulent la sécrétion d'insuline lors d'une augmentation de la glycémie postprandiale. Le GLP1, mais pas le GIP, ralentit aussi la vidange gastrique et diminue la sécrétion de glucagon. Dans le cas des patients diabétiques et/ou obèses, les EI sont souvent proposés, voire conseillés, pour diminuer la quantité de sucres de l'alimentation, afin d'éviter les hyperglycémies postprandiales et diminuer les apports caloriques, en conservant le plaisir de manger sucré. Il est donc important de définir les bénéfices ou les inconvénients de l'utilisation des EI, qui apportent peu ou pas de calorie(s), dans le cadre de la prise en charge des patients diabétiques (et/ou obèses).

Dans un très grand nombre d'articles (études contrôlées randomisées ou randomized control trial, RCT) non détaillés dans cette partie du rapport, les EI (généralement la saccharine ou l'aspartame) ont été utilisés comme placebo pour mettre en évidence les effets de la consommation de sucres (le saccharose ou le glucose) sur différents mécanismes physiologiques (par exemple exercice physique, comportement émotionnel ou addiction). Dans ces études de durées très variables, la prise d'EI n'affecte pas la glycémie, ni la sécrétion d'insuline (ou de peptide C), alors que comme attendu, la consommation de sucres entraîne une forte augmentation de ces paramètres.

Parmi les articles sélectionnés, 31 RCT et deux revues bibliographiques ont été retenues pour évaluer les effets d'une prise ponctuelle ou régulière (sur quelques jours ou semaines) d'EI sur l'homéostasie glucidique. A ce jour, les données scientifiques évaluant la consommation d'EI journalière sur le développement du diabète sont encore limitées et regroupent des études épidémiologiques observationnelles, dont une étude cas-témoins, cinq études de cohortes prospectives, et une étude transversale.

3.3.1.1 Effet d'une consommation ponctuelle d'EI

Une première série d'études a analysé l'effet d'une prise ponctuelle d'EI sur les paramètres glycémiques en dehors de tout repas.

Différentes études ont montré que l'ingestion d'aspartame ou de saccharine en une prise n'a aucun effet sur la glycémie et l'insulinémie en condition basale (à jeun) pendant une durée de 2 à 6 h (aspartame [200 mg à 1000 mg] (Burns et al., 1991, Horwitz et al., 1988, Moller, 1991, Rodin, 1990, Smeets et al., 2005, Stegink et al., 1990); saccharine [30 mg] (Goldfine ID, 1969); et sucralose [80-800 mg]). Deux études montrent qu'une perfusion de sucralose [80 ou 800 mg] directement au niveau du duodénum ne stimule pas la sécrétion de GLP-1, de GIP ni d'insuline et ne modifie pas la glycémie (suivie pendant 4 h) (Ma et al., 2009, Ma et al., 2010). En revanche, la perfusion de saccharose (50 g) a entraîné, comme attendu, une forte augmentation des paramètres du métabolisme glucidique mentionnés ci-dessus.

Certaines de ces études soulignent aussi que la consommation d'EI n'a pas d'effet sur l'absorption du glucose administré après la précharge d'EI (Ma et al., 2010, Smeets et al., 2005).

Une deuxième série d'études évalue les effets d'une unique prise d'EI sur la sécrétion d'incrétines et d'insuline et sur la glycémie postprandiale après un repas test (test avec précharge). Les paramètres de ces études sont très variables avec des différences de composition des repas tests, du délai entre la précharge et le repas, des groupes de sujets étudiés (âge, sexe, sujets sains en surpoids ou obèses) et du mode d'apport de la précharge (solide ou liquide).

Anton et al. (Anton et al., 2010) ont mené une étude sur l'effet d'une prise d'aspartame (quantité non précisée) ou d'extraits de stévia (versus saccharose) sur le comportement alimentaire. Les EI ou le saccharose ont été consommés dans une précharge (290 kcal) 20 minutes avant le repas, chez 12 sujets sains et 12 sujets obèses. L'élévation de la glycémie et de l'insulinémie postprandiales était plus faible avec la précharge d'EI par rapport à la précharge de saccharose, et avec la précharge de stévia par rapport à celle contenant de l'aspartame. Les résultats obtenus chez les sujets sains et chez les sujets obèses n'ont pas été présentés séparément.

Une autre étude (Gregersen et al., 2004) a été réalisée chez 12 patients DT2 pour évaluer l'effet du stéviolside en prise unique sur la réponse glycémique. La glycémie a été suivie pendant 240 min après un repas test supplémenté avec 1 g de stéviolside ou 1 g d'amidon encapsulé. Comparé au groupe contrôle, la consommation de stéviolside a réduit le pic glycémique postprandial, sans altérer la sécrétion d'insuline, de GLP1 et de GIP. Les auteurs ont noté également une diminution de la sécrétion de glucagon (de 18 %).

Une autre étude (Hall et al., 2003b) a montré que la prise d'aspartame (400 mg encapsulé) n'a pas modifié la sécrétion de GIP et d'insuline ni la glycémie après la consommation d'un repas test liquide chez six sujets sains, par rapport à la condition contrôle (prise d'une capsule de farine de maïs). Cependant, la prise d'aspartame a entraîné une plus faible augmentation de la concentration de GLP-1 plasmatique entre 60 et 120 min après le repas, sans modification de la satiété.

Une autre étude a montré que la consommation de boisson édulcorée (soda contenant de l'acésulfame-K et du sucralose), 10 minutes avant un test oral de tolérance au glucose chez 22 sujets sains, entraînait une augmentation de la sécrétion de GLP-1 (augmentation de 50 % de l'AUC ; taux maximum de GLP-1 de 5,5 pmol/L vs 3,5 pmol/L dans le groupe placebo), alors que les réponses glycémique et insulinémique n'étaient pas modifiées par rapport à la consommation d'eau gazeuse (Brown et al., 2009). Cette étude a été complétée récemment (Brown et al., 2012) chez neuf patients DT1 et 10 patients DT2. Comme pour les sujets sains, l'ingestion de boissons édulcorées avant un repas a augmenté la sécrétion de GLP1 chez les patients DT1 (AUC augmentée de 43 %, $p=0,002$), sans modification de la sécrétion de GIP et de peptide C, ni de la glycémie. En revanche, la réponse du GLP1 n'était pas modifiée chez les patients atteints de DT2. Les auteurs suggèrent que les EI pourraient stimuler, en synergie avec le glucose, les récepteurs au goût sucré au niveau de l'intestin, entraînant ainsi une augmentation de la sécrétion de GLP-1, sans modification de la réponse insulinique.

Dans l'étude de Brown (Brown et al., 2011), la prise de sucralose (6 g dissous dans l'eau) n'a pas modifié la glycémie et l'insulinémie de huit sujets sains pendant 60 minutes ; il en est de même après la prise d'eau. En revanche, la prise de saccharose (50 g dissous dans

l'eau) a induit une augmentation de la glycémie et de la sécrétion d'insuline. Les sujets ont ensuite consommé un repas test une heure après la précharge. Après le repas, une augmentation de la glycémie a été observée chez les sujets ayant eu une précharge de sucralose ou d'eau, alors que la glycémie ne variait pas chez les sujets qui ont reçu une précharge de saccharose. Ceci peut être expliqué par une concentration d'insuline déjà élevée suite à la consommation de saccharose. Ces résultats sont retrouvés dans l'étude de Mezitis et al. (Mezitis et al., 1996) après une seule prise de sucralose (1 g encapsulé) chez 13 patients DT1 et 13 patients DT2.

Certaines études réalisées chez le rat ont suggéré que l'activation de récepteurs du goût sucré (T1R2 et T1R3), présentant une forte similarité avec les récepteurs exprimés chez l'Homme, par les EI pourrait entraîner des modifications de sécrétion d'insuline ou du GLP-1, ce qui entraînerait une légère diminution de la glycémie interprétée au niveau central comme un signal de faim (Berthoud et al., 1981). Ces récepteurs sont exprimés au niveau des papilles gustatives et dans l'intestin. Chez l'Homme, une étude (Just et al., 2008) a souligné que la détection du goût sucré de la saccharine au niveau de la cavité buccale suffisait à activer la phase céphalique de sécrétion d'insuline chez 20 sujets à jeun (légère augmentation de l'insulinémie 5 minutes après le stimulus, similaire à celle obtenue avec le saccharose), sans modifier pour autant la glycémie, mesurée pendant les 10 minutes suivant le stimulus. Les effets sur le comportement alimentaire n'ont pas été étudiés. En revanche, une autre étude plus récente (Ford et al., 2011) a montré que l'ingestion orale de sucralose (solution à 83 mg/100 mL) chez huit sujets sains ne modifiait pas la sécrétion de GLP-1 et PYY, de la glycémie et de l'insulinémie, ni la prise alimentaire pendant les deux heures suivant l'ingestion. Ces résultats ont été retrouvés dans l'étude de Abdallah (Abdallah et al., 1997) après la consommation d'aspartame (tablette contenant 18 mg d'aspartame + 3 g de polydextrose) chez 12 sujets sains suivis pendant 25 minutes après l'ingestion, alors que l'ingestion de 3 g de saccharose entraînait bien un pic de sécrétion d'insuline après 17 à 19 minutes. Dans ces deux études, les auteurs concluent que la consommation d'EI n'entraîne pas de réflexe céphalique d'insulinosécrétion.

Une grande partie de ces études est reprise dans la revue de Swithers (Swithers, 2013).

En résumé, la grande majorité des études ne montre pas d'effet aigu d'une prise d'EI sur la glycémie ou l'insulinémie mesurées à jeun ou après un repas test, chez les sujets sains ou chez les sujets diabétiques. Quelques études ont rapporté une légère variation de la sécrétion de GLP-1, mais sans répercussion sur la sécrétion d'insuline ou sur la glycémie.

3.3.1.2 Effets d'une consommation régulière d'EI

Effets sur la glycémie et l'insulinémie

Une première série d'études permet d'analyser les effets d'une prise régulière d'EI (une à trois prises par jour), apportés en supplément de l'alimentation généralement sous forme encapsulée (sauf pour les boissons), pendant quelques jours ou plusieurs semaines, sur le maintien de l'équilibre glycémique (glycémie et insulinémie mesurées après une nuit de jeûne, hémoglobine glyquée HbA1c).

Extraits de stévia

Les effets de la consommation régulière d'extraits de feuilles de *Stevia rebaudiana* ont été rapportés dans quatre études RCT et une revue (Ulbricht et al., 2010).

Une première étude a montré que la prise de stéviolside (250 mg encapsulé, 3 fois par jour) pendant trois jours n'a pas entraîné de modification de la glycémie et de l'insulinémie à jeun chez 10 sujets sains (Geuns et al., 2007). En revanche, une autre étude a montré que la prise d'extraits aqueux de feuilles de stévia (5 g toutes les 6 h) pendant trois jours chez 16 volontaires sains s'accompagnait d'une meilleure tolérance au glucose par rapport au groupe de six volontaires contrôles (prise de 250 mg d'arabinose toutes les 6 h) et d'une baisse de la glycémie à jeun (Curi et al., 1986).

Dans le cadre d'une étude sur l'effet du stéviolside sur l'hypertension, 70 sujets présentant une pré-hypertension¹ ou une hypertension de stade 1² ont été incluses et ont reçu du stéviolside encapsulé à la dose de 3,75 mg/kg/j pendant 7 semaines, puis 7,5 mg/kg/j pendant 11 semaines et 15 mg/kg/j pendant 6 semaines (Ferri et al., 2006). Dans cette étude, une légère baisse de la glycémie ($P < 0,05$), de l'insulinémie à jeun et de l'index d'insulinorésistance a été notée au terme des 24 semaines, dans les deux groupes de patients (stéviolside & placebo).

L'étude de Barriocanal (Barriocanal et al., 2008) s'est intéressée au suivi de l'état métabolique de huit patients DT1, de 15 patients DT2 et de 13 sujets sains recevant deux fois par jour une capsule de 250 mg de glycoside de stéviol pendant trois mois. Elle montre que la prise régulière de glycoside de stéviol ne modifie pas la glycémie à jeun, ni le taux d'HbA1c. Ces résultats ont été retrouvés dans l'étude de Maki (Maki et al., 2008b), réalisées chez 60 patients DT2 consommant de façon chronique 1 g de rébaudioside (glycoside de stéviol), pendant 16 semaines (pas de modification de la glycémie à jeun, de l'insulinémie et du peptide C).

Sucralose

De la même façon, il a été montré que la consommation de sucralose (667 mg/j encapsulé) pendant trois mois n'avait pas d'effet sur le contrôle glycémique³, la sécrétion de peptide C et les taux d'HbA1c dans le cas de 67 patients DT2 (Grotz et al., 2003).

Aspartame

L'administration d'aspartame encapsulé (1,8 g/j en 3 prises) chez 43 sujets atteints de DT2 pendant 14 semaines n'a pas modifié le contrôle métabolique du diabète (pas de modification de la glycémie à jeun) et n'a pas entraîné de modification du comportement alimentaire (Stern et al., 1976). Des résultats similaires ont été obtenus par Colagiuri et al. (Colagiuri et al., 1989) avec 162 mg d'aspartame réparti au cours des repas chez neuf sujets DT2 suivis pendant six semaines et par Nehrling et al. (Nehrling et al., 1985) après consommation de 2,7 g/j d'aspartame pendant 18 semaines chez 15 patients DT1 et 14 sujets DT2 (aucune modification de la glycémie à jeun, postprandiale ni de l'hémoglobine glyquée). Les auteurs concluent que l'utilisation d'aspartame chez les patients diabétiques n'altère pas leurs paramètres métaboliques.

Une étude interventionnelle (Maersk et al., 2012b), conduite pendant six mois, a comparé chez 47 individus en surpoids ou obèses non diabétiques les effets d'une consommation

¹ Pression artérielle systolique entre 120 et 139 mmHg et pression artérielle diastolique entre 80 et 89 mmHg

² Pression artérielle systolique entre 140 et 159 mmHg et pression artérielle diastolique entre 90 et 99 mmHg

³ Valeur de la glycémie, résultant du taux de sécrétion de l'insuline

quotidienne randomisée et contrôlée d'un litre de boisson (soda sucré, n=10 ; lait demi-écrémé, n=12 ; soda édulcoré à l'aspartame, n=12 ; eau, n=13) sur la prise de poids, la composition corporelle et les paramètres métaboliques. Aucune différence d'activité physique et d'apport énergétique total (évalués à partir de questionnaires) n'a été observée entre les quatre groupes à 3 mois et 6 mois par rapport aux valeurs initiales. A l'issue de l'intervention, les quatre groupes ne différaient pour aucun des paramètres mesurés permettant d'évaluer l'homéostasie glucidique (glycémie et insulïnémie à jeun, index HOMA¹), alors que le taux de triglycérides était significativement plus élevé chez les consommateurs de boissons sucrées comparés aux autres groupes.

Composition en EI non détaillée :

Une étude (Raben A, 2011) a montré que la consommation d'EI pendant 10 semaines chez des sujets en surpoids n'entraînait pas de modification de leurs paramètres glycémiques après un repas test (glycémie, insulïnémie, glucagon, GLP-1, GIP, HOMA-IR). Une autre étude (Njike et al., 2011) a été réalisée chez 44 patients en surpoids ou obèses, qui ont consommé quotidiennement pendant six semaines soit une boisson au cacao sucrée soit une boisson au cacao édulcorée, en comparaison avec une boisson chaude non sucrée, avec une période de wash-out de quatre semaines. Cette étude n'a révélé aucun effet sur la glycémie à jeun.

En résumé, la prise régulière d'extraits de stévia, de sucralose ou d'aspartame (à des doses pouvant dépasser la DJA) pendant quelques semaines (3 à 6 mois) n'altère pas l'homéostasie glucidique des sujets sains (pas de modification de la glycémie ni de l'insulïnémie à jeun) et ne modifie pas non plus l'équilibre glycémique des patients diabétiques.

Effet sur le risque de diabète de type 2 (DT2)

En général, la durée moyenne des études présentées précédemment était limitée à 3-4 mois (sauf pour l'étude de Ferri et al. dont la durée était de 8 mois). Ainsi, l'analyse des études épidémiologiques observationnelles est nécessaire pour évaluer les risques d'une consommation chronique d'EI pendant plusieurs années sur le développement du DT2.

Huit études observationnelles portent sur la consommation d'EI et l'incidence du DT2, elles présentent des résultats discordants.

Trois études américaines et une étude européenne ne sont pas en faveur d'une association entre la consommation d'EI et le risque de développer un diabète.

Une première étude récente avec un suivi de 20 ans, menée aux Etats Unis (de Koning et al., 2011) porte sur une population saine de 40 389 hommes âgés de 20 à 75 ans, issue de la « Health Professionals Follow-Up Study ». Une fois le modèle ajusté pour de multiples covariables², cette étude ne montre pas d'association (HR = 1,09 ; 95 % IC : [0,98 ; 1,21] ; P de tendance linéaire = 0,13) entre le risque de développer un diabète et une consommation journalière moyenne de boisson édulcorée de 230 mL. Les auteurs concluent que

¹ L'indice Homa permet d'évaluer la résistance à l'insuline. Il est calculé à partir du produit de la glycémie à jeun et de l'insulïnémie à jeun

² Le modèle est ajusté pour l'âge, le statut de fumeur, l'activité physique, la prise de vitamines, l'histoire familiale de DT2, une pression artérielle et un taux de TG élevé à l'enrôlement, la variation de poids avant l'enrôlement, le régime, l'IMC et la prise de diurétiques

l'association entre la consommation d'EI et le risque de développer un DT2 semble être largement expliquée par des covariables telles que l'IMC, l'état de santé, les variations de poids et les habitudes alimentaires. La deuxième étude de neuf ans de suivi est antérieure (Schulze et al., 2004) et a porté sur 91 249 femmes âgées de 24 à 44 ans provenant de la cohorte américaine « Nurses' Health Study II ». Après ajustement pour l'IMC et l'apport énergétique, cette étude mesure un risque relatif associé à la consommation de boissons contenant des EI de 1,21 (95 % IC : [0,97 ; 1,50] ; *P* de tendance linéaire = 0,12) pour le groupe de femmes fortement exposées (> 1 dose¹/j). Cette association est modeste et non-significative.

Une troisième étude va dans le même sens, bien qu'une partie de ses résultats montre une association entre consommation de boissons édulcorées sans caféine et incidence de DT2 (Bhupathiraju et al., 2013). Cette étude s'est intéressée en priorité aux effets de la consommation de boissons contenant de la caféine sur la prévention de DT2, mais a aussi évalué de façon indépendante les effets de la consommation de sodas sucrés par rapport aux sodas édulcorés. Les données sont issues de la Nurses' Health Study (NHS, regroupant 74 749 femmes suivies pendant 24 ans) et de la Health Professionals Follow-Up Study (HPFS, regroupant 39 059 hommes, suivis pendant 22 ans). Dans un modèle ajusté pour les principales covariables², ainsi que pour l'apport total en énergie et l'IMC, le risque relatif de DT2 est de 1,09 (95 % IC : [1,00 ; 1,18] ; *P* de tendance linéaire = 0,02) pour les consommatrices de plus d'une dose/jour (une dose = environ 355 mL) de soda édulcoré sans caféine alors que pour une consommation aux mêmes doses de boissons édulcorées contenant de la caféine, il est de 1,01 (95 % IC : [0,93 ; 1,10] ; *P* de tendance linéaire = 0,99). Cette association n'est pas observée chez les hommes. Les auteurs avancent comme seule explication possible que la consommation de boissons édulcorées sans caféine peut être un marqueur d'habitudes de consommation alimentaire moins saines, biais de confusion résiduel non pris en compte dans l'ajustement du modèle.

L'étude européenne (2013) n'a pas montré d'association entre la consommation de boissons édulcorées et le DT2. Cette étude regroupe huit sous-cohortes populationnelles participant au projet européen « European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition » et s'intéresse aux effets des boissons sucrées et édulcorées sur l'incidence du DT2 en Europe. Sur des données recueillies entre 1991 et 2007, au total 11 684 cas de DT2 et 15 374 contrôles, sélectionnés aléatoirement parmi la population étudiée, ont été inclus dans cette analyse. Après ajustement du modèle pour les principales covariables³ ainsi que pour l'apport calorique et l'IMC, l'association entre une consommation de boissons édulcorées supérieure à un verre (250 mL) par jour et le DT2 n'est pas significative (HR = 1,13 ; 95 % IC : [0,85 ; 1,52] ; *P* de tendance linéaire = 0,24), contrairement aux boissons sucrées (HR = 1,29 ; 95 % IC : [1,02 ; 1,63] ; *P* de tendance linéaire = 0,013). L'ensemble de ces résultats conduit les auteurs à mentionner que le poids et la consommation de boissons sucrées sont deux facteurs majeurs interdépendants et prépondérants dans le développement et l'incidence du DT2.

En revanche, trois autres études de cohortes suggèrent une association entre la consommation d'EI et l'incidence du DT2 (Fagherazzi G, 2012, Nettleton JA, 2009 et Sakurai et al., 2014).

¹ 1 dose = 1 verre, une canette ou une bouteille.

² Le modèle est ajusté pour l'âge, l'intervalle de temps, le statut de fumeur, la consommation d'alcool, l'activité physique, la prise d'hormones post-ménopause, l'histoire familiale de diabète, l'Alternate Healthy Eating Index, la pression artérielle et l'hypercholestérolémie, la variation de poids et un régime hypocalorique.

³ Le modèle est ajusté pour le sexe, le niveau d'éducation, statut de fumeur, l'activité physique.

L'étude de Fagherazzi (2013) porte sur une population saine de 66 118 femmes, affiliées à la mutuelle de l'éducation nationale, la plupart d'entre elles étant enseignantes, suivies pendant 14 ans. L'incidence du diabète de type 2 était significativement plus élevée dans le groupe des plus fortes consommatrices d'EI (> 600 mL de boisson édulcorée par semaine) que chez les non-consommatrices, dans un modèle ajusté pour tous les facteurs de risque identifiés¹, avec un RR de 1,68 (95 % IC : [1,19 ; 2,39] ; *P* de tendance linéaire = 0,0057). Un effet de causalité est suggéré par un modèle de régression linéaire montrant une relation positive, linéaire et dose-dépendante (pour des doses allant jusqu'à une consommation d'un litre de boissons édulcorées par semaine) entre la consommation d'EI et le risque de DT2. D'autre Une analyse de sensibilité a également été réalisée. celle-ci teste la causalité en excluant les cinq premières années de suivi (exclusion de 353 cas), afin que le temps d'exposition au facteur de risque soit suffisamment long pour renforcer l'hypothèse de causalité et limiter le risque de causalité inverse (c'est-à-dire le risque que des femmes pré-diabétiques prennent des boissons sucrées par EI). L'association est alors renforcée, avec une augmentation du risque de 81 % chez les fortes consommatrices (HR = 1,81 ; 95 % IC : [1,19 ; 2,73] ; *P* de tendance linéaire = 0,0063).

L'étude de Nettleton porte sur un échantillon de 5 011 participants issus de la Cohorte Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), regroupant des adultes âgés de 45 à 84 ans, d'ethnies différentes et suivis de 2000 à 2007. L'incidence du DT2 chez les forts consommateurs (>1 dose/jour) est significativement augmentée de 38 % par rapport aux plus faibles consommateurs dans un modèle ajusté sur l'ensemble des covariables classiques² mesurées à l'inclusion (HR=1,38, 95 % IC : [1,04 ; 1,82] ; *P* de tendance linéaire = 0,01). Les auteurs concluent que l'association entre la consommation d'EI et le risque de DT2 est indépendante des facteurs liés à l'adiposité (IMC, tour de taille) et mentionnent que l'évaluation du risque pourrait être sous-estimée de par le fait que seules les consommations d'EI sous forme de boissons sont rapportées.

La troisième étude évaluant l'effet entre la consommation de boissons édulcorées et l'incidence du DT2 porte sur un petit échantillon d'individus, 2 037 hommes, employés par une même entreprise, suivis sur sept ans (Sakurai et al., 2014). Dans un modèle ajusté pour de multiples covariables³, mesurées à l'inclusion, dont l'IMC et l'apport calorique total, l'incidence du DT2 est augmentée de 70 % (HR = 1,71 ; 95 % IC : [1,11 ; 2,63] ; *P* de tendance linéaire = 0,0015) pour les consommateurs d'au moins une boisson édulcorée (235 mL) par semaine. Cette étude ne montre en revanche pas d'association entre la consommation de boissons sucrées (au moins une dose par jour) et l'incidence du DT2 (HR = 1,34 ; 95 % IC : [0,72 ; 2,36] ; *P* de tendance linéaire = 0,424). Les auteurs soulignent que le faible effectif de participants peut être à l'origine de ces résultats et que l'échantillon est par ailleurs non représentatif de l'ensemble de la population japonaise.

Il est important de souligner l'hétérogénéité de ces études tant en termes de populations étudiées (âge, sexe et origine) que de durées de suivi (de 7 à 24 ans). Outre la difficulté de généraliser ces résultats à l'ensemble de la population et bien que ces modèles soient tous ajustés pour les principaux facteurs de confusion potentiels (dont l'IMC et l'apport

¹ L'ajustement du modèle prend en compte le nombre d'années d'éducation, le statut de fumeurs, l'activité physique, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'histoire familiale de diabète, la prise rapportée d'antidiabétiques, la consommation d'alcool, la prise d'oméga-3, de café, de fruits et légumes, de viande, le pattern alimentaire, l'apport total d'énergie et l'IMC

² Site de l'étude, l'âge, le sexe, l'ethnie, l'apport calorique, le niveau d'éducation, l'activité physique, le statut de fumeur, le tour de taille et l'IMC

³ L'ajustement du modèle prend en compte les paramètres suivants ; âge, IMC, l'histoire familiale de diabète, le statut de fumeur, la consommation d'alcool, l'activité physique, l'hypertension, l'hyperlipidémie, régime spécifique aux maladies chroniques, l'apport total d'énergie, la consommation de fibres alimentaires, la consommation de boissons sucrées, de jus de fruits, de légumes et de café.

énergétique), deux facteurs majeurs limitent la portée de ces études. Le premier est la difficulté d'avoir un relevé précis et suivi de la quantité réelle et du type d'EI consommés (tous ayant été évalués à l'inclusion par des questionnaires auto-administrés et se rapportant aux boissons uniquement ; ceux-ci n'étaient pas toujours réévalués tout au long de l'étude). Le second est lié au fait que l'incidence du diabète est évaluée majoritairement sur la base de données indirectes (questionnaires, remboursements par les assurances d'antidiabétiques oraux), excepté les études de Nettelton et *al.* et de Sakurai et *al.* dans lesquelles l'incidence du diabète est évaluée sur des mesures de la glycémie à jeun et/ou de l'HbA1c.

Une dernière étude observationnelle menée en Angleterre (McNaughton et al., 2008), avec une méthodologie différente, tente de modéliser la typologie alimentaire associée au développement de la résistance à l'insuline et à l'incidence du DT2 dans la population londonienne (Whitehall II study). L'étude a porté sur 7 339 participants âgés de 39 à 63 ans suivis sur cinq ans. L'analyse de modélisation associe la consommation de boissons édulcorées, sans précision de l'EI, à des habitudes alimentaires fortement liées à une augmentation du risque d'un DT2. Après ajustement pour les principales covariables¹, le risque relatif est de 1,48 (95 % IC : [1,08 ; 2,02] ; *P* de tendance linéaire < 0,0001) pour les consommateurs modérés de boissons édulcorées ($23,5 \pm 1,2$ g/j) et de 1,51 (95 % IC : [1,10 ; 2,09] ; *P* de tendance linéaire < 0,0001) pour les forts consommateurs de boissons édulcorées ($73,6 \pm 3,6$ g/j). Cette étude étant avant tout une modélisation, il est important de ne pas sur-interpréter les résultats car l'association mesurée se fait à partir d'une typologie alimentaire initialement associée à un profil de résistance à l'insuline, dont les EI ne sont qu'un paramètre.

En résumé, à l'heure actuelle, l'ensemble de ces études épidémiologiques observationnelles, aux limites méthodologiques intrinsèques, aboutit à des conclusions divergentes. Cependant, les études qui prennent en compte l'évolution des principales variables au cours du temps (consommation d'EI, apport calorique, IMC) ne montrent pas d'effet.

Cas du diabète gestationnel

L'article de Chen (2009) analyse les données de l'étude prospective des infirmières américaines, qui comporte une cohorte de plus de 130 000 femmes suivies pendant plus d'une décennie. Les auteurs ont extrait de cette base de données un sous-groupe de 13 500 femmes ayant eu une grossesse pendant la durée du suivi, parmi lesquelles 860 ont eu un diabète gestationnel (Chen et al., 2009). Les consommations de boissons sucrées ou édulcorées ont été mesurées par un questionnaire de fréquence semi-quantitatif portant sur l'alimentation de l'année précédant la grossesse. Cette étude ne montre pas d'association statistique entre la consommation de boissons contenant des EI avant la grossesse et le développement d'un diabète gestationnel.

Aucune étude n'a analysé l'effet sur le diabète gestationnel de la consommation d'EI pendant la grossesse.

¹ Age, sexe, sous-déclaration des apports énergétiques, éthnie, la profession, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique, la pression artérielle, l'IMC.

La consommation d'EI n'a pas d'effet sur les paramètres glycémiques à court et moyen terme. Les études épidémiologiques à long terme sur le risque d'apparition d'un DT2 présentent des résultats hétérogènes, mais les études les plus robustes ne rapportent pas d'effet.

L'utilisation régulière d'EI chez les personnes diabétiques n'a pas d'effet, ni bénéfique, ni délétère, sur le contrôle glycémique.

3.3.2 Effets des EI sur les paramètres lipidiques

Trente quatre études ont été identifiées pour étudier les bénéfices et les risques des EI sur les paramètres lipidiques. Les données des revues de la littérature ne seront pas détaillées car elles sont redondantes avec les études identifiées séparément. Aucune méta-analyse n'a été identifiée.

3.3.2.1 Etudes expérimentales

Parmi les 26 études expérimentales identifiées, sept études dont cinq essais randomisés portant sur l'exercice physique de façon aiguë ont été exclues de l'analyse. Vingt études, toutes des RCT, ont donc été analysées. Les effets des EI sont étudiés en comparaison soit à un placebo, soit à un produit sucré, le plus souvent du saccharose.

Aspartame

Aspartame vs. placebo

Aucune des cinq études résumées ci-dessous n'a montré d'effet significatif de l'aspartame comparé à divers placebos sur les paramètres mesurés.

Trois études anciennes (Knopp et al., 1976, Koch et al., 1976, Stern et al., 1976) et deux plus récentes (Leon et al., 1989, Maersk et al., 2012b), ont testé les effets de l'aspartame à des doses variables (0,6 à 8,1 g/j) pendant 13 à 28 semaines dans des groupes de patients hétérogènes allant de 25 à 108 sujets : il s'agissait soit de sujets en surpoids ou obèses (Knopp et al., 1976, Maersk et al., 2012b), soit de porteurs de mutations hétérozygotes du gène de la phénylcétonurie (Koch et al., 1976), soit de patients diabétiques de type 2 sous régime ou antidiabétiques oraux (ADO) (Stern et al., 1976), soit d'étudiants en bonne santé (Leon et al., 1989). Aucune de ces cinq études n'a montré d'effet significatif de l'aspartame comparé à divers placebos (lactose (Knopp et al., 1976, Koch et al., 1976), cellulose (Leon et al., 1989), eau (Maersk et al., 2012b) ou constituant non précisé (Stern et al., 1976) sur les concentrations de triglycérides (TG), de cholestérol total (CT) (Knopp et al., 1976, Koch et al., 1976, Leon et al., 1989, Maersk et al., 2012b, Stern et al., 1976), de HDL cholestérol (HDLc) (Leon et al., 1989, Maersk et al., 2012b), de LDL cholestérol (LDLc), de cholestérol des VLDL (Leon et al., 1989) ou des esters de cholestérol (Knopp et al., 1976, Koch et al., 1976).

Aspartame vs. saccharose

Trois études ont testé les effets de l'aspartame comparé à du saccharose. La première étude de courte durée (6 semaines) porte sur neuf sujets diabétiques de type 2 en cross over (45 g de saccharose vs. 163 mg d'aspartame) (Colagiuri et al., 1989) ; la deuxième sur un sous-groupe de 45 adolescents en bonne santé âgés de 13 à 21 ans pendant 13 semaines (2,4 g d'aspartame/j) (Frey, 1976) ; et la troisième étude sur 22 sujets non diabétiques en surpoids ou obèses durant six mois (1 L de soda/j) (Maersk et al., 2012b).

Dans l'étude de Colagiuri, aucune différence significative par rapport aux valeurs initiales des paramètres lipidiques (CT, TG) n'a été observée dans le groupe « aspartame » (Colagiuri et al., 1989). Deux études n'ont pas montré de différence significative sur les paramètres lipidiques en fin d'étude entre le groupe aspartame et le groupe saccharose (CT, TG ((Colagiuri et al., 1989), (Frey, 1976)), HDLc (Colagiuri et al., 1989).

La troisième étude a montré une diminution des TG (-14,1 +/- 8,1 %) et du CT (-5,89 +/- 3,0 %) par rapport aux valeurs initiales dans le groupe « aspartame » alors que les valeurs de ces deux paramètres augmentaient dans le groupe « saccharose » (respectivement 32,7 +/- 8,6 % et 11,4 +/- 3,2 %), la différence entre les 2 groupes est significative ($P = 0,01$). En revanche, l'amélioration des paramètres lipidiques dans le groupe « aspartame » n'était pas significativement différente du groupe « placebo » (eau) (Maersk et al., 2012b).

Aspartame vs. glucose / fructose

Rodin et al. ont étudié l'effet d'une précharge en glucose (50 g), en fructose (50 g) et en aspartame (250 mg) avant un repas. Les acides gras libres (AGL) postprandiaux diminuent significativement dans les trois groupes par rapport aux valeurs de base mais la diminution des AGL est significativement plus importante dans le groupe « glucose » comparé aux deux autres groupes ($P < 0,05$) (Rodin, 1990). Cette différence est probablement liée à une stimulation plus importante de la sécrétion d'insuline dans le groupe « glucose » par rapport aux deux autres groupes ($P < 0,01$), l'insuline freinant la libération des AGL par le tissu adipeux.

Une autre étude a mesuré l'effet de l'ingestion d'un milkshake nature ou sucré avec soit 30 g de fructose, soit 17,5 g de glucose, soit 1 g d'aspartame (perception sucrée et plaisir sucré similaires entre les trois groupes) pendant 8 heures sur la concentration des TG plasmatiques. Le pic de TG n'était pas significativement différent entre les quatre groupes. En revanche, l'aire sous la courbe des TG (AUC TG) était similaire entre le groupe « aspartame » et le groupe « milkshake seul », et significativement plus élevée dans les groupes « fructose » et « glucose » ($p=0.03$) (Singleton et al., 1999).

Stévioides

Deux études ont comparé les effets de stévioides sur les paramètres lipidiques à ceux d'un placebo cellulose (Maki et al., 2008b) ou non précisé (Ferri et al., 2006) ; l'une pendant 24 semaines chez 12 patients avec une hypertension artérielle (HTA) modérée (doses de 3,75 à 15 mg/kg/j) (Ferri et al., 2006), l'autre pendant 16 semaines chez 122 patients diabétiques de type 2 (1000 mg/j) (Maki et al., 2008b). Dans l'étude de Ferri, on note une diminution significative du CT (-14 %) et du LDLc (-17 %) dans le groupe « stévoïde » en fin d'étude par rapport aux valeurs de base (résultats non ajustés) alors qu'il n'y avait pas de différence dans l'étude de Maki. Aucune des deux études ne montrent de différence significative sur les paramètres lipidiques étudiés en fin d'étude (CT, TG, LDLc, HDLc (Ferri et al., 2006, Maki et al., 2008b), non HDLc (Maki et al., 2008b), VLDLc (Ferri et al., 2006) entre les stévioides et le placebo (cellulose (Maki et al., 2008b) – non précisé pour (Ferri et al., 2006)) (Ferri et al., 2006, Maki et al., 2008b).

Une troisième étude a testé l'effet aigu lors d'un repas test d'un gramme de stévioides comparé à un placebo (amidon de maïs) chez 12 patients DT2 sans effet significatif entre les deux groupes sur les TG et les acides gras libres (AGL) postprandiaux (Gregersen et al., 2004).

Cyclamate

Une étude de courte durée (4 semaines) portant sur 10 patients diabétiques de type 1 n'a pas montré de différence significative sur les concentrations de CT, de HDLc et de TG dans

le groupe « cyclamate » comparé au groupe « saccharose » ou aux valeurs de base (Chantelau et al., 1985).

Sucralose

Dans une étude menée pendant 13 semaines chez 118 sujets adultes en bonne santé, Baird et al. n'ont pas observé de différence sur les concentrations de CT et de TG après ingestion de sucralose (dose 125, 250 et 500 mg/jour en trois phases) comparées à l'ingestion de fructose (ratio 2:1). Dans la même étude, huit sujets ont testé des doses ascendantes jusqu'à 10 mg/kg/jour de sucralose sans variation des mêmes paramètres lipidiques par rapport aux données de base de l'étude (Baird et al., 2000).

Saccharine

Cooper et al. n'ont pas mis en évidence de différence significative sur les concentrations de CT, de HDLc ou de TG lors de la consommation de saccharose (28 g/j) ou d'un mélange « saccharine – amidon » isocalorique et de même pouvoir sucrant (quantité non précisée) chez 17 sujets diabétiques de type 2, dans une étude de faible qualité menée pendant six semaines en cross-over (Cooper and Yerbury, 1988).

Mélange d'édulcorants

Deux études ont rapporté les effets de boissons contenant un mélange de divers EI (54 % aspartame, 23 % cyclamate, 22 % acésulfame K, 1 % saccharine) ou du saccharose sur les paramètres lipidiques de sujets en surpoids durant 10 semaines ((Sorensen et al., 2005) (n=41), (Raben A, 2011) (n=27)). Les boissons étaient consommées *ad libitum* dans la première étude (Sorensen et al., 2005). Dans la deuxième étude, les sujets consommaient des boissons au saccharose correspondant à 2 g / kg de poids de saccharose (soit 125 à 175 g/jour) ou un volume équivalent de boissons édulcorées (soit entre 0,48 et 0,67 g/j d'EI par jour) (Raben A, 2011). Les deux études n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes pour les TG (Raben A, 2011, Sorensen et al., 2005) ou les autres paramètres lipidiques (CT, HDLc, AGL à jeun, TG et AGL postprandiaux) (Raben A, 2011) ; aucun changement par rapport aux valeurs de base n'a été observé.

Edulcorants intenses sans précision

Une étude n'a montré aucun effet significatif sur les paramètres lipidiques (CT, TG, HDLc) chez 10 sujets en bonne santé lors de l'administration aigue d'une charge orale de 75 g de glucose comparé à une solution d'EI (Fujimoto et al., 2006).

Njike et al (Njike et al., 2011) ont comparé, chez 44 sujets en surpoids ou obèses, l'effet d'une boisson sucrée ou édulcorée pendant 10 semaines, sans noter de différence sur les paramètres lipidiques (CT, HDLc, LDLc, TG, oxydation des LDL, hydroperoxydes lipidiques). Williams et al. (Williams et al., 2007) ont étudié l'effet de la consommation de boissons édulcorées par rapport à celle de boissons sucrées, utilisées comme en-cas pendant une période d'intervention 12 semaines visant une réduction pondérale chez 32 adolescentes âgées de 11 à 15 ans (Williams et al., 2007). Dans cette étude, il n'y avait pas de différence sur le CT et les TG entre les 2 groupes.

En résumé, les données apportées par les études RCT sont limitées et concernent surtout l'aspartame. Les études sont souvent de courte durée et portent sur de petits effectifs de sujets hétérogènes, en bonne santé, diabétiques ou souvent en surpoids ou obèses. Pour l'aspartame, les études RCT sont en faveur d'une neutralité sur les paramètres lipidiques plasmatiques. Le bénéfice éventuel de l'aspartame en remplacement d'un sucre est suggéré dans deux études, notamment sur la diminution des concentrations plasmatiques de TG.

Ces données sont toutefois trop limitées qualitativement et quantitativement pour conclure à un bénéfice lipidique de l'aspartame en substitution du sucre. Pour les stéviolosides, les données, bien que limitées mais de bonne qualité méthodologique, sont en faveur d'une neutralité sur les paramètres lipidiques. Concernant les autres EI, les données sont insuffisantes pour conclure, bien que les études disponibles semblent suggérer un effet neutre sur les paramètres lipidiques.

3.3.2.2 Etudes de cohorte

Quatre études de cohorte nord-américaines se sont intéressées à l'association entre la consommation de boissons édulcorées et les paramètres lipidiques.

La première (Duffey et al., 2012) s'est intéressée aux associations entre typologie alimentaire, consommation de boissons édulcorées et risque cardiométabolique par le suivi sur 20 ans d'une cohorte de 4161 adultes âgés de 18 à 30 ans de la « CARDIA study ». Les sujets sont regroupés en consommateurs ou non-consommateurs de boissons édulcorées et en deux groupes de comportement alimentaire : un dit « prudent » (prédominance de fruits, poissons, céréales complètes, etc.) et un autre dit « occidental » (prédominance de restauration rapide, produits céréaliers raffinés, boissons sucrées, etc.). Cette étude ne montre pas de différence significative quant au risque de présenter un taux de TG élevé et de HDLc bas, anomalies classiques du syndrome métabolique (cf. chapitre 3.3.3), entre les deux groupes de consommation de boissons édulcorées (TG élevés HR = 0,92 ; 95 % IC : [0,78 ; 1,08] et HDLc bas RR = 1,02 ; 95 % IC : [0,88 ; 1,18], non-consommateurs vs consommateurs). Cependant, il existe une forte interaction entre la typologie alimentaire et la consommation de boissons édulcorées. Ainsi, le risque d'avoir un HDLc bas est significativement réduit chez les consommateurs de boissons édulcorées ayant un régime de type « prudent » comparés à ceux ayant un régime de type « occidental » (HR = 0,69 ; 95 % IC : [0,54 ; 0,87] ; *P* de tendance linéaire < 0,05). Le risque d'avoir des TG élevés est significativement réduit chez les non-consommateurs de boissons édulcorées ayant un régime de type « prudent » comparés à ceux ayant un régime de type « occidental » (RR = 0,72 ; 95 % IC : [0,56 ; 0,93] ; *P* de tendance linéaire < 0,05). Cependant, la consommation d'EI n'a été mesurée qu'à l'inclusion des sujets dans l'étude, ce qui constitue une limite méthodologique.

La deuxième étude (de Koning et al., 2012) s'est intéressée à l'association entre la consommation de boissons édulcorées et le risque de maladies cardiovasculaires dans une cohorte de 42 883 sujets de 40 à 75 ans suivis pendant 22 ans. Aucun des paramètres lipidiques étudiés (CT, TG, LDLc, HDLc et lipoprotéine a) n'était significativement associé à la consommation de boissons édulcorées.

Les deux autres études ont analysé le lien entre consommation de boissons édulcorées et syndrome métabolique dans la cohorte de Framingham (Dhingra et al., 2007) et dans la cohorte « Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis » (MESA) (Nettleton JA, 2009). Dans la cohorte de Framingham, les sujets qui consommaient une boisson édulcorée par jour ou plus avaient un risque d'hypertriglycémie (TG ≥ 1,7 mmol/l ou traitement) et de baisse du HDLc (<1,03 mmol/l pour les hommes et <1,3 mmol/l pour les femmes) significativement augmenté comparé aux non-consommateurs après ajustements multiples (OR respectivement à 1,25 (95 % IC : [1,04 ; 1,51]) et 1,32 (95 % IC : [1,06 ; 1,64])). Il est à noter que le risque d'hypertriglycémie et de baisse du HDLc n'était pas significativement différent entre les consommateurs de deux boissons édulcorées par jour ou plus et les non-consommateurs, ce qui était peut-être dû au manque de puissance lié au faible effectif dans le groupe des forts consommateurs (Dhingra et al., 2007).

Au contraire, dans la cohorte « MESA », il n'y avait pas de lien entre la consommation de boissons édulcorées et les concentrations de triglycérides ou de HDLc (Nettleton JA, 2009).

En résumé, la majorité des études de cohorte ne montre pas d'effet de la consommation de boissons édulcorées sur les paramètres lipidiques. Une seule étude rapporte un lien possible entre la consommation de ces boissons et une augmentation des taux de TG associée à une baisse du HDLc (Dhingra et al., 2007). L'étude de Duffey apporte une notion intéressante sur une possible interaction entre la consommation d'EI et le type de comportement alimentaire sur les paramètres lipidiques.

3.3.2.3 Etudes transversales

Deux études transversales rapportent des données sur l'effet des consommations de produits édulcorés et les paramètres lipidiques.

La première étude (Bellisle et al., 2001) porte sur un échantillon de la cohorte SUVIMAX (n=4278). Elle a analysé les effets de la consommation de produits allégés en sucre (boissons, aliments et EI de table) : les concentrations plasmatiques de TG étaient significativement plus élevées chez les hommes « forts consommateurs » et « consommateurs occasionnels » de ces produits comparés aux non-consommateurs ($1,5 \pm 0,06$ vs $1,3 \pm 0,02$ mmol/l ; $P < 0,001$), ainsi que chez les femmes consommatrices comparées aux non-consommatrices ($0,92$ à $1,00 \pm 0,03$ à $0,04$ vs $0,87 \pm 0,03$ mmol/l ; $P < 0,001$).

Le GT considère que l'interprétation de ces résultats est difficile puisque l'étude ne concerne pas uniquement les produits édulcorés et que les résultats ne sont pas ajustés, en particulier sur l'IMC et la glycémie qui étaient significativement plus élevés dans tous les groupes de consommateurs comparés aux non-consommateurs. Par ailleurs, il est tout à fait possible que la consommation de produits allégés en sucre soit le reflet d'une modification du comportement alimentaire à visée d'un contrôle pondéral.

La deuxième étude est nord-américaine (Bortsov et al., 2011). Elle évalue l'effet de la consommation de boissons édulcorées chez 1806 sujets diabétiques de type 1 âgés de 10 à 22 ans, comparativement à la consommation d'eau. Après ajustements multiples, notamment sur l'âge, le sexe, l'IMC et les apports énergétiques totaux, la consommation de boissons édulcorées est associée à une augmentation du CT ($p < 0,001$) et des TG ($p = 0,002$) avec un effet-dose progressif entre les non-consommateurs, les consommateurs de moins d'un verre par jour et ceux d'un verre par jour ou plus.

Le GT estime que cette association ne préjuge pas d'un lien de causalité. Elle pourrait, d'après les auteurs, être le reflet d'un mode de vie moins sain associé à un moins bon contrôle métabolique (dont témoigne l'augmentation de l'HbA1c) et à un profil de risque cardiovasculaire moins favorable chez ces jeunes patients diabétiques de type 1. Par ailleurs, les résultats n'étaient pas ajustés sur l'HbA1c constituant un biais majeur pour les données sur les TG en particulier.

La majorité des études observationnelles ne montre pas d'effet des EI sur le profil lipidique. Deux études ont rapporté que la substitution du sucre par l'aspartame diminuait la concentration plasmatique des triglycérides, mais les données sont trop limitées pour conclure à un bénéfice des EI sur le profil lipidique
--

3.4 Effets des EI sur les maladies cardiovasculaires et la pression artérielle

Sur la base d'une analyse de la littérature sur le sujet, on peut distinguer deux grands types d'études. Les premières sont expérimentales (n=5) et évaluent les effets d'EI spécifiques sur la pression artérielle généralement pendant plusieurs semaines. Les secondes sont observationnelles (n=5) et évaluent les effets à long terme de la consommation de boissons édulcorées sur les maladies cardiovasculaires. Toutes ces études ont été réalisées dans une population de sujets adultes.

3.4.1 Etudes expérimentales

Les études expérimentales ont évalué les effets d'EI spécifiques sur l'évolution de la pression artérielle. La première, comparant la consommation, sous forme de comprimés, pendant quatre semaines de 1000 mg/jour de rébaudioside A à un placebo, ne révèle pas d'effet sur les changements de pression artérielle chez les sujets (n=100) présentant une pression artérielle normale ou normale-basse (Maki et al., 2008a). De même, dans une étude sans groupe contrôle, une consommation de cyclamate (1 g/jour de « cyclamic acid equivalence ») pendant sept jours n'a pas d'effet sur l'évolution de la pression artérielle chez 194 sujets diabétiques (Buss et al., 1992).

Les trois études ayant évalué les effets de stéviolides purs chez des sujets présentant une hypertension artérielle montrent des résultats différents, probablement en raison des différences au niveau des doses utilisées et de la durée des études (Chan et al., 2000, Ferri et al., 2006, Hsieh et al., 2003). La première étude, qui porte sur une consommation graduelle de stéviolide (3,75 ; 7,5 puis 15 mg/kg/j) pendant une période totale de 24 semaines chez six sujets présentant une hypertension artérielle modérée, ne montre pas d'effet sur la pression artérielle par rapport au groupe de 6 sujets recevant des comprimés placebo (Ferri et al., 2006). La deuxième étude réalisée chez une centaine de sujets chinois hypertendus montre que la consommation de stéviolide à hauteur de 750 mg par jour pendant 3 mois diminue la pression artérielle systolique et diastolique, par rapport à un placebo (Chan et al., 2000). Enfin, la dernière étude, réalisée chez 174 sujets hypertendus d'IMC normal, sur une période de deux ans, suggère que le stéviolide à la dose de 1500 mg par jour diminue la pression artérielle systolique et diastolique en comparaison au placebo (Hsieh et al., 2003).

En résumé, seule la consommation de stéviolide à des fortes doses, largement supérieures à celles pouvant être normalement apportées par l'alimentation, entraînerait une diminution de la pression artérielle mais uniquement chez les personnes hypertendues.

3.4.2 Etudes épidémiologiques observationnelles

Trois études épidémiologiques prospectives récentes ont évalué les effets de la consommation de boissons édulcorées, dont la nature n'est jamais précisée, sur la survenue de maladies cardiovasculaires.

La première, réalisée dans une cohorte américaine de 2564 personnes des deux sexes, pendant 10 ans, suggère qu'une consommation journalière d'au moins une boisson édulcorée est associée à une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, mortalité cardiovasculaire) par rapport à aucune consommation de boissons édulcorées (HR = 1,43 ; 95 % IC : [1,06 ; 1,94]) (Gardener H, 2012). Par contre, aucune augmentation significative de risque n'était observée chez les consommateurs de boissons sucrées. Le GT note que ces données ont été ajustées sur un grand nombre de facteurs de confusion mais estime que l'absence d'ajustement sur l'évolution du poids au cours du temps et le fait que la consommation de boissons édulcorées n'ait été recueillie qu'au début de l'étude constituent des biais méthodologiques.

La seconde étude réalisée aux États-Unis dans deux cohortes totalisant plus de 125 000 hommes et femmes suivis pendant une période minimale de 20 ans, suggère une augmentation de 16 % (95 % IC : [5 ; 28]) d'accidents vasculaires cérébraux chez les consommateurs d'au minimum une boisson édulcorée par jour en comparaison avec les sujets n'en consommant aucune (Bernstein et al., 2012). Chez les sujets consommant régulièrement des boissons sucrées, l'augmentation était aussi de 16 % (95 % IC : [0 ; 34]). Les principaux facteurs de confusion ont été pris en compte dans cette étude mais les données concernant la consommation de boissons n'ont été recueillies qu'à l'inclusion.

La troisième étude, réalisée chez 42 000 hommes américains sur une période de 22 ans, ne montre pas d'augmentation du risque de maladie coronarienne chez les consommateurs de boissons édulcorées, contrairement à ce qui est observé avec les boissons sucrées (de Koning et al., 2012).

Enfin, une dernière étude, toujours réalisée aux États-Unis chez 88 250 femmes âgées de 34 à 59 ans, montre que le risque d'infarctus du myocarde (fatal ou non) n'est pas augmenté chez les consommatrices régulières de boissons édulcorées, à l'opposé de ce qui est observé chez les consommatrices régulières de boissons sucrées (Fung et al., 2009). À l'exception de certaines variables concernant le style de vie, les facteurs de confusion principaux ont été pris en compte dans ces analyses, notamment l'évolution de la consommation des boissons sucrées ou édulcorées au cours du temps.

En l'absence de plausibilité biologique claire pour expliquer ces résultats, les auteurs de ces différentes études ont émis l'hypothèse que l'augmentation possible de certaines maladies cardiovasculaires observée chez les individus consommant des boissons sucrées ou édulcorées pourrait être expliquée par un effet de ces boissons sur la pression artérielle. En effet, une étude prospective de plus de 180 000 hommes et femmes américains suggère que les consommations de boissons, qu'elles soient édulcorées (nature des EI non précisée) ou sucrées sont associées à une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle, même après ajustement pour de nombreux facteurs de confusion potentiels (Cohen L, 2012). Notons cependant que les études expérimentales à court terme rapportées plus haut ne semblent pas confirmer le lien entre la consommation d'EI à des doses apportées par l'alimentation habituelle et une modification de pression artérielle.

Les études évaluant l'effet des EI sur la pression artérielle et les maladies cardiovasculaires sont hétérogènes dans leur méthode et leur qualité et rapportent des résultats divergents. Il n'est donc pas possible de conclure à un éventuel effet positif ou négatif de la consommation d'EI sur le risque cardiovasculaire.

3.4.3 Effets des édulcorants intenses sur le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (SM) est caractérisé par un ensemble d'anomalies métaboliques et de facteurs de risque cardiovasculaires en relation avec l'insulinorésistance. Il est associé à une augmentation du risque de diabète de type 2 et du risque cardiovasculaire. Différentes définitions du SM ont été établies par les sociétés savantes¹ dont les principaux critères communs sont l'obésité abdominale, l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle (HTA), l'hypertriglycéridémie et la diminution du HDL cholestérol (HDLc). L'obésité abdominale est le paramètre le plus étroitement associé au SM et à l'insulinorésistance.

¹ IDF (International Diabetes Federation, 2006) et la NCEP/ATP III (National Cholesterol Education Programm/ Adult Treatment Panel III, 2001)

La définition NCEP/ATPIII est la plus fréquemment utilisée :

Le SM est diagnostiqué si au moins trois sur cinq des éléments suivants sont présents :

- tour de taille : > 88 cm pour les femmes et > 102 cm pour les hommes
- glycémie à jeun : ≥ 1 g/L ou prise d'hypoglycémifiants ou d'insuline
- pression artérielle : $\geq 130/85$ mmHg ou prise de médicaments contre l'hypertension
- TG plasmatiques : ≥ 150 mg/dL ou traitement contre l'hypertriglycéridémie
- HDL-C : < 50 mg/dL chez les femmes et < 40 mg/dL chez les hommes

Quatre études épidémiologiques de cohorte, utilisant toutes les critères de la NCEP/ATPIII pour définir le SM, ont étudié l'effet des EI par le biais de questionnaires de fréquence de consommation sur la prévalence ou l'incidence (survenue) du SM durant une période de suivi donnée. Aucune précision n'est donnée sur le type d'EI ou de boissons édulcorées consommés dans ces quatre études.

L'étude de Nettleton et al (Nettleton JA, 2009), a été détaillée et discutée dans le paragraphe sur le risque de diabète. Comparativement aux non-consommateurs, le risque de SM est significativement augmenté chez les forts consommateurs (≥ 1 portion/jour) dans un modèle ajusté pour de multiples co-variables (HR : 1,36 ; 95 % IC : [1,11 ; 1,66] ; *P* de tendance linéaire < 0,01), mais l'association perd toute significativité quand le modèle est ajusté pour le tour de taille, l'IMC à l'inclusion ou le taux de variation (tour de taille/poids) entre l'inclusion et la quatrième estimation. Après exclusion des participants présentant à l'inclusion une valeur positive pour un des facteurs associés au SM ($n=1163$) sur 2241 participants le hasard ratio est augmenté (HR = 1,54 ; 95 % IC : [0,65 ; 3,65] ; *P* de tendance linéaire non communiqué (NC)), mais non significatif. La consommation d'EI n'est pas réévaluée pendant le suivi. Les auteurs soulignent par ailleurs que dans cette étude, l'évaluation de la consommation d'EI par questionnaire est sujette au biais de classement et que seules les boissons édulcorées sont rapportées.

L'étude de Dhingra (Dhingra et al., 2007) s'intéresse spécifiquement aux effets de la consommation de boissons sucrées sur le développement du SM dans une cohorte américaine (Framingham Offspring Study) de 3493 sujets âgés en moyenne de 53 ans, pendant 4 ans (questionnaires en début et fin de période de 4 ans). Chez les consommateurs de 1 à 6 canettes de boissons édulcorées par semaine, la prévalence du SM est significativement plus élevée (80 %) que dans le groupe référent (non-consommateur ou < 1 canette/semaine) (OR = 1,81 ; 95 % IC : [1,48 ; 2,22] ; *P* de tendance linéaire : NC). On observe également une augmentation significative de 50 % de l'incidence du SM chez les consommateurs de plus d'une canette de boissons édulcorées par jour comparés aux non-consommateurs (OR = 1,53 ; 95 % IC : [1,10 ; 2,15] ; *P* de tendance linéaire : NC). Après exclusion des individus diabétiques du modèle d'analyse, l'association entre consommation de boissons édulcorées et incidence de SM n'est plus significative avec un OR de 1,06 (95 % IC : [1,00 ; 1,34] ; *P* de tendance linéaire : NC). L'IMC moyen de la cohorte est de 27 kg/m², le modèle n'est pas ajusté pour les paramètres métaboliques à l'inclusion (pression artérielle, TG, HDL-C) ni pour l'IMC, il n'y a pas d'interaction entre poids initial et modèle après stratification de la population en deux catégories IMC > 30 ou IMC < 30.

Lutsey et al. ont étudié l'effet des habitudes de consommation alimentaire dans une cohorte américaine prospective multicentrique (Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC Study) âgée de 45 à 64 ans et suivie pendant neuf ans à trois ans d'intervalles (Lutsey et al., 2008). La consommation de boissons édulcorées est un critère secondaire d'évaluation estimé sur la base d'un questionnaire semi-quantitatif, administré à l'enrôlement et après six ans d'étude. L'analyse porte sur 9514 participants. La consommation de boissons édulcorées est divisée en tertile de consommation (Q1 = 0,00 ; Q2 = 0,07 et Q3 = 0,80 portion/j). En

comparaison au 1^{er} tertile, la consommation d'EI (3^{ème} tertile) est associée à une augmentation du risque (HR = 1,34 ; 95 % IC : [1,11 ; 1,29] ; *P* de tendance linéaire < 0,001) dans un modèle ajusté pour de multiples covariables mesurées à l'inclusion. Les participants présentant à l'inclusion un SM ou une maladie cardiovasculaire sont exclus de l'analyse, contrairement aux personnes diabétiques. Le modèle n'est par ailleurs pas ajusté pour l'IMC (aucune donnée de poids).

Le GT souligne que contrairement à l'étude de Nettleton, ces deux dernières études présentent des limites méthodologiques majeures, avec, en particulier, l'absence d'ajustement sur l'IMC dans l'étude de Lutsey. Par ailleurs, dans l'étude de Dhingra, après exclusion des individus diabétiques du modèle d'analyse, l'association entre consommation de boissons édulcorées et incidence du SM n'est plus significative (OR = 1,16 ; 95 % IC : [1,00 ; 1,34]).

La quatrième étude épidémiologique a été détaillée dans le chapitre sur les paramètres lipidiques. Après exclusion des participants présentant en ligne de base des caractéristiques associées au SM, l'analyse porte sur 3728 individus (Duffey et al., 2012). Le modèle statistique est ajusté pour les principales covariables. Sans prendre en compte les habitudes alimentaires, les non-consommateurs d'EI ont un risque significativement réduit de développer un SM (HR = 0,81 ; 95 % IC : [0,69 ; 0,95] ; *P* de tendance linéaire < 0,05). Dans une analyse associant habitudes alimentaires et consommation d'EI, le risque de développer un SM est significativement réduit chez les « non-consommateurs / régime prudent » comparé au groupe « consommateurs d'EI / régime occidental », (HR = 0,64 ; 95 % IC : [0,50 ; 0,82] ; *P* de tendance linéaire < 0,05). Les auteurs soulignent que les non-consommateurs de boissons édulcorées consomment préférentiellement de l'eau. Par ailleurs les personnes présentant deux facteurs associés au SM en ligne de base sont incluses dans l'étude et sont plus susceptibles d'avoir modifiés leurs habitudes alimentaire sur les 20 ans de suivi. Bien que les auteurs argumentent en faveur d'une habitude de consommation stable au cours du temps, il n'en demeure pas moins que 43 % des participants ont changé leurs habitudes alimentaires (occidental vs. prudent).

Le GT note que parmi les limites importantes de cette étude, la consommation d'EI a été analysée uniquement à l'entrée de l'étude en 1985 sans suivi longitudinal sur les 20 ans d'étude.

Les trois études qui rapportent une association entre la consommation de produits édulcorés et le risque de survenue d'un syndrome métabolique présentent des limites méthodologiques majeures, et ne permettent donc pas de conclure à une augmentation de l'incidence du syndrome métabolique associée à la consommation de ces produits.

La faible qualité des études et l'hétérogénéité des résultats obtenus ne permettent pas de conclure à un effet des EI sur l'incidence du SM.

3.5 Effets des EI sur les cancers

Concernant l'effet des EI sur le cancer, l'objectif de ce GT est de dresser un bilan des études réalisées chez l'Homme analysant un éventuel lien entre la consommation d'EI et le risque de cancer. Les études animales sont analysées dans le cadre de l'évaluation de la sécurité toxicologique des EI, qui ne fait pas l'objet de ce GT.

Les relations entre la consommation d'EI et le cancer ont été évaluées chez l'Homme dans 55 études scientifiques. Trente-neuf de ces études concernaient le système urinaire, 32 d'entre elles étaient exclusivement focalisées sur le cancer de la vessie. Les autres études ont évalué les relations entre la consommation d'EI et le risque de cancer du cerveau (quatre

études), de cancer du système digestif (six études) ou d'autres cancers (cinq études). A l'exception des études portant sur le cancer de la vessie, les EI étudiés ne sont pas identifiés par les auteurs.

Parmi ces études, une majorité évalue le lien entre la consommation de saccharine et le risque ultérieur de cancer, notamment de la vessie. Cela résulte de la classification en « cancérigène possible chez l'homme » de cette molécule suite à des études chez le rongeur (Arnold et al., 1977) ayant montré une incidence significative de cancers de la vessie. Après avoir admis que ces observations n'étaient pas transposables à l'homme, mais spécifiques à l'espèce, cette classification en « cancérigène » a été levée et la saccharine a retrouvé son statut GRAS (Generally Recognized As Safe) (IARC, 1999, NTP, 1999). Par ailleurs, deux études de longue durée réalisées chez le rat et la souris (Soffritti et al., 2005, Soffritti et al., 2010) ont suggéré un effet potentiellement cancérigène de l'aspartame. Cependant, en raison d'une méthodologie très critiquable, les résultats de ces deux études n'ont pas été retenus par les agences sanitaires européennes (Anses, 2013, Efsa, 2013, FDA, 2006) dans le cadre de la réévaluation toxicologique de cet additif.

3.5.1 Cancers de la vessie et des voies urinaires

Les trois études de cohorte disponibles, dont deux se focalisaient sur la saccharine (Armstrong and Doll, 1974, Jensen and Kamby, 1982), concluent à une absence de relation significative entre la consommation d'EI et l'incidence du cancer de la vessie (Armstrong and Doll, 1974, Jensen and Kamby, 1982, Schulte et al., 1986). Des ajustements ont été réalisés pour des facteurs de confusion potentiels non précisés. Sur les 27 études cas/témoins disponibles (Akdas et al., 1990, Armstrong and Doll, 1975, Bravo et al., 1987b, Bravo et al., 1987a, Cartwright et al., 1981, Hoover and Strasser, 1980, Howe et al., 1980, Howe et al., 1977, Iscovich et al., 1987, Kabat et al., 1986, Kantor et al., 1985, Kessler and Clark, 1978, Moller-Jensen et al., 1983, Momas et al., 1994, Mommsen et al., 1983, Morgan and Jain, 1974, Morrison et al., 1982, Najem et al., 1982, Ohno et al., 1985, Piper et al., 1986, Risch et al., 1988, Sturgeon et al., 1994, Sullivan, 1982, Walker et al., 1982, Wynder and Goldsmith, 1977, Wynder and Stellman, 1980, Yu et al., 1997), seules cinq ajustent leurs résultats pour les facteurs de confusion potentiels classiques minimaux (âge, IMC, sexe, consommations de tabac, etc.) (Hoover and Strasser, 1980, Kessler and Clark, 1978, Sturgeon et al., 1994, Walker et al., 1982, Yu et al., 1997). Parmi les études présentant des données avec ces ajustements minimaux, 4 suggèrent une association positive significative, mais de faible amplitude entre la consommation d'EI et l'incidence du cancer de la vessie (Hoover and Strasser, 1980, Walker et al., 1982, Yu et al., 1997). Cependant, à l'exception d'une étude dans laquelle il s'agit de saccharine (Yu et al., 1997), ces édulcorants ne sont pas identifiés. De plus, aucune recherche n'a ajusté ses résultats pour différentes expositions professionnelles aux polluants chimiques, un facteur de risque reconnu de ce type de cancer.

Cinq autres études cas/témoins évaluant la relation entre la consommation d'EI et l'incidence du cancer du tractus urinaire inférieur ou supérieur sont disponibles. Pour cinq d'entre elles, la nature de l'étude et l'absence d'ajustement des données par l'ensemble des facteurs de confusion potentiels ne permettent pas de tirer des conclusions fiables sur l'absence de relation observée entre la consommation d'EI et la survenue de cancer (Goodman et al., 1986, Hoover and Strasser, 1980, Morrison and Buring, 1980, Nomura et al., 1991, Silverman et al., 1983, Simon et al., 1975, Walker et al., 1982, Yu et al., 1997). Les deux autres suggèrent une association positive entre l'exposition aux édulcorants et le cancer du rein et du tractus urinaire (Andreatta et al., 2008, Asal et al., 1988). Cependant, outre le protocole de l'étude, de nombreux biais méthodologiques (par exemple, l'absence de prise en compte de certains facteurs de confusion ou le recueil des consommations d'édulcorants 5 ans auparavant) empêchent de tirer une conclusion fiable sur ces relations.

3.5.2 Cancers du rein

Deux études cas-témoins évaluent la relation entre la consommation d'EI et l'incidence du cancer du rein (Asal et al., 1988, Goodman et al., 1986). Néanmoins, ces deux études, outre les limites liées à leur protocole, présentent de nombreux biais méthodologiques ne permettant pas de tirer une conclusion fiable sur ces éventuelles relations.

3.5.3 Cancers cérébraux

Les quatre études disponibles ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer cérébral chez les consommateurs de produits édulcorés (Cabaniols et al., 2011, Gurney et al., 1997, Lim et al., 2006, Olney et al., 1996).

3.5.4 Cancers digestifs

Cinq études évaluent les relations entre la consommation d'édulcorants et le cancer du pancréas (Chan et al., 2009, Gold et al., 1985, Norell et al., 1986, Schernhammer et al., 2005, Wynder et al., 1986) ; une sixième étude évalue le cancer de l'estomac (Bosetti et al., 2009). Trois études sont de qualité suffisante pour permettre d'obtenir certaines informations sur ces relations (Bosetti et al., 2009, Chan et al., 2009, Schernhammer et al., 2005). La première est une étude de cohorte (Schernhammer et al., 2005) ne montrant pas de relation. Les deux autres sont des études cas-témoins, ajustées pour un grand nombre de facteurs de confusion potentiels et ne rapportant pas de relation entre la consommation de boissons édulcorées et le cancer digestif (Bosetti et al., 2009, Chan et al., 2009).

3.5.5 Autres cancers

Trois études ont pour objectif d'étudier la relation entre la consommation de produits édulcorés et le risque de toutes formes de cancers (Armstrong et al., 1976, Gallus et al., 2007, Morrison, 1979). Parmi celles-ci, deux sont des études cas/témoins et l'autre est une étude de cohorte. Ces études ne montrent pas de relation entre ces deux facteurs. A l'exception de l'étude de Gallus (Gallus et al., 2007), ces études ne prennent pas en compte les facteurs de confusion les plus importants. De plus, une durée d'exposition aux édulcorants trop courte (seulement de deux années pour l'étude de Gallus) limite la portée de ces résultats.

La seule étude concernant le cancer du sein ne met pas en évidence de relation entre la maladie et la consommation d'EI, même s'il est important de préciser que ces résultats ne semblent pas avoir été ajustés pour des facteurs de confusion potentiels (Ewertz and Gill, 1990).

Enfin, une étude de cohorte récente s'intéressant aux risques de lymphomes et de leucémies, suggère une augmentation du risque de lymphomes non hodgkiniens et de myélomes multiples chez les consommateurs masculins de plus d'une portion (355 mL) par jour de boissons édulcorées et chez les plus forts consommateurs d'aspartame (sous forme d'édulcorant de table et par les boissons) par rapport aux sujets n'en consommant pas (Schernhammer ES, 2012). Aucune association significative n'est rapportée chez les femmes. Les auteurs précisent que les différences de résultats en fonction du sexe doivent inciter à la prudence dans l'interprétation de ces résultats. Par ailleurs, cette étude ne prend pas en compte l'exposition aux polluants chimiques comme facteur de confusion. Par contre, il est intéressant de remarquer que cette étude a tenté de tenir compte, dans ses analyses statistiques, de l'évolution de la consommation individuelle d'édulcorants au cours du temps, même si peu d'informations sont disponibles concernant la méthodologie.

Le GT estime qu'en l'absence de lien de causalité avéré et de base expérimentale évidente, cette étude isolée présentant certaines limites méthodologiques devrait donc être confirmée par d'autres groupes de chercheurs.

Dans leur ensemble, les études épidémiologiques ne mettent pas en évidence d'effet de la consommation d'EI sur le risque de cancer. Seule une étude récente suggère un lien entre la consommation de boissons contenant des EI et l'apparition de lymphomes non hodgkiniens et de myélomes, appelant des travaux complémentaires.

3.6 Effets des EI sur les performances cognitives

La cognition représente l'ensemble des processus de perception, d'attention, d'apprentissage, de mémorisation et de prise de décisions permettant l'adaptation comportementale à l'environnement (physique et social). Toute atteinte de la cognition peut entraîner des conséquences sur le comportement et la vie quotidienne des consommateurs, notamment à l'école (ex. troubles de l'attention), au travail (ex. baisses de performance) et sur la route (ex. accidents). De manière générale, la cognition dépend du bon fonctionnement des cellules du cerveau et en particulier des neurones. Etant donné que certains EI peuvent, directement ou indirectement via leurs métabolites, influencer le fonctionnement et l'activité des cellules du cerveau (Humphries et al., 2008), il est important de considérer et d'étudier les éventuels bénéfices et/ou risques à court-terme et à long-terme de leur consommation sur les performances cognitives dans différentes populations.

Sur la base d'une analyse de la littérature sur le sujet, il existe deux grands types d'études. Les premières – relativement minoritaires (n=11) – incluent une condition témoin ou placebo (généralement, une boisson ou une pilule ne contenant pas l'EI étudié) pour mesurer les effets propres des EI sur le comportement et les performances cognitives. Ces études sont presque exclusivement consacrées à l'aspartame, de par sa métabolisation en phénylalanine, et leurs résultats principaux sont résumés ci-dessous. Les secondes – très majoritaires (n=33) – n'incluent pas de condition témoin ou placebo pour mesurer les effets des EI. De ce fait, ces études ne permettent pas de conclure sur les éventuels risques et/ou bénéfices des EI sur les performances cognitives¹. Pour cette raison, ces études n'ont pas été prises en compte dans l'analyse de la littérature.

3.6.1 Essais randomisés contre placebo

La grande majorité des études chez l'adulte ne rapporte aucun effet aigu ou chronique significatif de la consommation d'aspartame [15 à 50 mg/kg/jour] (ou de saccharine : 37,5 mg) sur les performances cognitives, quelle que soit la fonction cognitive testée : attention, prise de risque, inhibition cognitive, navigation spatiale, mémoire spatiale, mémoire verbale, mémoire de travail, mémoire sémantique, raisonnement logique, calcul arithmétique (aspartame : (Brody and Wolitzky, 1983, Lapierre et al., 1990, Maben and Smith, 1996, Spiers et al., 1998, Stokes et al., 1991, Trefz et al., 1994) ; saccharine : (Foster et al., 1998)). Trois études rapportent des effets statistiquement significatifs de l'aspartame sur certaines performances cognitives comparés au placebo. Dans deux études, les effets sont observés en aigu mais leur cause ne peut être attribuée exclusivement à l'aspartame (Maben and Smith, 1996, Orange, 1998). Dans la première étude, l'aspartame en comprimé dissous dans du café (avec caféine ou décaféiné) augmente la précision du raisonnement logique mais en

¹ Ces études ne s'intéressent pas aux EI en tant que tels mais au sucre (principalement le glucose et le saccharose). Dans ces études, les EI (presqu'exclusivement la saccharine [23,7 à 50,6 mg]) sont utilisés comme condition témoin de la saveur sucrée du sucre. En effet, leur ingestion génère une saveur sucrée, souvent indiscernable de celle générée par le sucre étudié (généralement dissous dans l'eau, dans une limonade ou dans un soda), mais ne produit pas d'augmentation du glucose sanguin. Ainsi conçues, ces études permettent seulement d'exclure un rôle de la saveur sucrée dans toutes les différences statistiquement significatives observées entre le sucre et l'EI étudié mais elles ne permettent pas d'attribuer la cause de ces différences au sucre et/ou à l'EI.

ralentit la vitesse par rapport à la condition témoin (café seul avec caféine ou décaféiné) (Maben and Smith, 1996). Cet effet est identique à celui produit par le sucre et peut donc être attribué au goût sucré. Dans la seconde étude, l'aspartame [quantité inconnue] dissous dans un cola réduit le score global de la mémoire des mots et des images par rapport à la condition témoin (eau). Cet effet est identique à celui produit par des colas sans aspartame et peut donc être attribué à d'autres facteurs (Orange, 1998). Dans la troisième étude, les effets sont observés en chronique et sont de nature bénéfique car ils constituent une amélioration des performances cognitives (Stokes et al., 1994).

3.6.2 Revues générales

Une revue générale de la littérature scientifique incluant toutes les études mentionnées ci-dessus, conclut que « l'aspartame n'a aucun effet sur le comportement ou la cognition » (Magnuson et al., 2007).

Les données disponibles ne mettent pas en évidence d'effet des EI étudiés (principalement aspartame et saccharine) sur les performances cognitives.

3.7 Effets neurologiques

Certains effets neurologiques potentiels des édulcorants ont été évalués chez des volontaires sains dans deux études cliniques. La première comparant les effets d'une dose unique d'aspartame de 15 mg/kg à du placebo sur une période post-ingestion de 24 heures ne montre aucune différence significative en ce qui concerne les paramètres pris en compte (temps de réaction, maux de tête, faim, sédation, etc.) (Lapierre et al., 1990).

L'autre étude a évalué l'effet de deux doses d'aspartame (45 mg/kg ou 15 mg/kg) sur une période de 20 jours, par rapport à un placebo (microcellulose). Aucun effet de l'aspartame, quelles que soient les doses testées, n'a été observé par rapport au placebo sur l'ensemble des paramètres électroencéphalographiques mesurés (Spiers et al., 1998).

Deux études expérimentales ont tenté d'apporter des informations complémentaires sur une possible implication de l'aspartame dans les crises d'épilepsie. La première, réalisée chez 18 individus qui se rapportent comme étant sensibles à l'aspartame, ne montre aucune différence statistiquement significative sur l'incidence des crises d'épilepsie (clinical seizures) de l'aspartame à une dose de 50 mg/kg par rapport au placebo (composé de cellulose) (Rowan et al., 1995).

La seconde étude évalue les effets d'une dose de 40 mg/kg d'aspartame sur les absences liées à l'épilepsie (absence seizures), chez 10 enfants avec un nouveau diagnostic d'absences généralisées non traitées (Shaywitz et al., 1994a). En comparaison à la prise de saccharose, la consommation d'aspartame n'augmente pas de manière significative le nombre de pointes ondes par heure (spike-wave discharges per hour), mais en augmente de manière significative la durée. Sur la base de ces études, les résultats ne permettent pas de conclure quant à l'implication de l'aspartame sur les crises d'épilepsie, d'autant plus que les doses utilisées sont proches de la DJA de 40 mg/kg/j.

Il n'existe aucune étude pertinente disponible chez l'enfant bien portant. Une étude chez des enfants souffrant de différentes formes d'épilepsie n'a pas révélé d'effets significatifs de l'aspartame de façon chronique (par rapport au placebo) sur l'EEG, les crises d'épilepsie et le comportement des enfants (Shaywitz et al., 1994a). Une étude chez des enfants ayant un diagnostic de TDAH (selon le DSM-III) a révélé un seul effet significatif sur l'activité locomotrice (par rapport au placebo) sur un total de 18 variables comportementales et cognitives étudiées (Shaywitz et al., 1994b). L'intensité de cet effet est quantitativement très faible, ce qui conduit les auteurs à douter de sa signification clinique.

Trois études, une observationnelle et deux expérimentales, ont évalué les associations entre la consommation d'aspartame et la migraine. L'étude observationnelle semble suggérer que la consommation d'aspartame, évaluée sur la base d'un auto-questionnaire non validé, pourrait être un facteur déclenchant chez une petite proportion (environ 8 %) de sujets migraineux (Lipton et al., 1989). Toutefois, aucun ajustement n'a été réalisé sur les facteurs de confusion potentiels ce qui rend l'interprétation de ces résultats très difficile. Les deux études expérimentales donnent des résultats divergents, l'une suggérant (Koehler and Glaros, 1988) et l'autre pas (Schiffman et al., 1987) que la consommation d'aspartame est associée à une augmentation de l'incidence des migraines chez un petit nombre (respectivement 25 et 40) de sujets migraineux. Le protocole de ces études est sensiblement différent ce qui rend une comparaison des données très difficile. Cependant, il est intéressant de noter que les sujets de l'étude de Schiffman sont supplémentés par 30 mg/kg/jour d'aspartame alors que les sujets de l'étude de Koehler reçoivent une dose unique et fixe de 300 mg par jour. Notons que l'étude de Schiffman contrôle l'ensemble des facteurs de confusion potentiels d'ordre nutritionnel pendant l'étude (horaire et composition des repas).

Une dernière étude a été conduite chez 32 volontaires qui se déclarent migraineux après utilisation de l'aspartame (Van den Eeden et al., 1994). Ces sujets ont été randomisés dans une étude croisée que seulement 18 sujets ont terminée. Les résultats montrent une augmentation significative de l'incidence des migraines dans le groupe « aspartame » (30 mg/kg par capsule de 300 mg) par rapport au groupe « placebo » (cellulose). D'une manière intéressante, les sujets qui étaient vraiment persuadés d'être sensibles aux effets de l'aspartame ont rapporté une plus grande différence inter-traitement (aspartame vs. placebo) que chez les sujets qui n'étaient « totalement pas » ou « pas vraiment » certains d'être sensibles à l'aspartame. Notons cependant un grand nombre de perdus de vue ou d'abandons dans cette étude (14 sur 32) ce qui limite la portée de ces résultats.

Certaines études aux limites méthodologiques importantes ont suggéré que la consommation d'aspartame puisse être mise en cause dans le déclenchement de crises d'épilepsie ou de migraines mais l'ensemble des données ne permet pas de conclure à l'existence d'un tel risque.

3.8 Autres effets des édulcorants intenses

Etant donné la multitude des paramètres étudiés, seuls certains effets ont été évalués, comme précisé dans la partie méthodologie de ce rapport.

3.8.1 Effets sur les accouchements

Deux études épidémiologiques sont disponibles. La première est l'étude d'une cohorte de 59 334 femmes enceintes de Halldorsson et al. (2010) qui rapporte une association statistiquement significative entre la consommation de boissons contenant des EI (sans distinction du type d'édulcorant contenu dans la boisson) et la fréquence des accouchements prématurés induits. Plus particulièrement, les femmes consommant au minimum quatre verres de boissons édulcorées gazeuses par semaine ont un risque d'accouchement prématuré significativement augmenté par rapport à celles n'en consommant pas (odds ratio égal à 1,78 (95 % IC : [1,19 ; 2,66])). Chez les consommatrices de boissons édulcorées non gazeuses l'odds ratio est égal à 1,29 (95 % IC : [1,05 ; 1,59]) (Halldorsson et al., 2010). Une relation effet-dose est observée, ce qui signifie que le risque d'accouchement prématuré est plus élevé chez les plus fortes consommatrices de boissons édulcorées. Outre cette étude danoise rapportée dans la note d'étape de l'Anses (Anses, 2012), une autre étude, au design similaire et portant sur plus de 60 000 femmes enceintes, semble également suggérer qu'une consommation de boissons édulcorées, mais aussi de boissons sucrées, est associée à une augmentation du risque d'accouchement prématuré spontané ou iatrogène. Toutefois, bien que l'association soit plus marquée pour les boissons sucrées (OR = 1,25 ; 95 % IC : [1,08 ; 1,45] ; *P* de tendance linéaire = 0,009) qu'édulcorées (OR = 1,11 ; 95 % IC :

[1,00 ; 1,24] ; P de tendance linéaire = 0,025), les auteurs concluent qu'ils ne peuvent déterminer si ce risque est causé par les effets de ces boissons ou par d'autres facteurs alimentaires ou socio-économiques (Englund-Ögge L, 2012). De plus, aucun effet-dose n'a été observé dans les analyses initiales. Par exemple, l'odds ratio des individus consommant moins d'une boisson édulcorée par jour est de 1,09 (95 % IC : [0,99 ; 1,20] ; P de tendance linéaire = 0,053) alors qu'il est de 1,12 (95 % IC : [0,92 ; 1,36] ; P de tendance linéaire = 0,053) chez les personnes en consommant plus de quatre. Une autre étude cas-témoins, dont les auteurs admettent la puissance statistique limitée à cause du faible nombre de sujets inclus pour répondre à leur hypothèse (574 cas et 320 contrôles), ne montre aucune différence de consommation de substitut au sucre (principalement de la saccharine) chez les personnes présentant un avortement spontané (fausses-couches) par rapport à un groupe contrôle (Kline et al., 1978).

Le GT estime que les données publiées depuis 2012 ne modifient pas ses précédentes conclusions, à savoir que les données disponibles ne permettent pas d'identifier de bénéfice ni de conclure sur le risque lié à la consommation des édulcorants intenses pendant la grossesse, que ce soit sur la santé de la mère, les paramètres obstétricaux, ou la santé du nouveau-né.

Une méta-analyse de deux études sur les effets des EI sur les accouchements prématurés est parue postérieurement à la recherche bibliographique du GT (La Vecchia, 2013). Cet article ne met pas en évidence d'effet des boissons édulcorées sur les accouchements prématurés.

Le GT note qu'il ne s'agit pas d'une véritable méta-analyse car aucune revue systématique n'a été réalisée et seuls les résultats de deux études ont été combinés par une méthode analytique simple. Le choix des deux études prises en compte, Halldorsson et al., 2010 et Englund-Ögge, 2012, par ailleurs analysées par le GT, n'est pas justifié par l'auteur.

3.8.2 Effets sur la fertilité

Une étude espagnole a comparé les données épidémiologiques de la consommation de cyclamate sur les paramètres spermatiques (mobilité et nombre des spermatozoïdes) chez 405 hommes non fertiles et 379 contrôles. L'étude ne montre pas de corrélation entre la consommation de cyclamate, évaluée par questionnaire diététique, et les paramètres de fertilité (Serra-Majem et al., 2003).

3.8.3 Effets sur la goutte

Deux études de cohorte prospectives réalisées aux États-Unis suggèrent que la consommation de boissons gazeuses édulcorées, n'est pas associée à une augmentation de l'incidence de la goutte chez la femme (Choi et al., 2010) ni du taux sérique d'acide urique (Choi et al., 2008).

3.8.4 Effets sur l'humeur

Deux études ne montrent pas d'effet pour des boissons contenant de l'aspartame (180 à 280 mg d'aspartame par 340 mL (Pivonka and Grunewald, 1990)) ou de la saccharine (pas de donnée disponible sur les doses (Brody and Wolitzky, 1983)) sur l'évolution de l'humeur des sujets (Pivonka and Grunewald, 1990). Une troisième étude confirme ces résultats en observant une absence de modification de l'humeur chez les sujets prenant des doses de 5,04 à 10,08 g d'aspartame (Ryan-Harshman et al., 1987). En revanche, dans une

population ayant été traitée par le passé pour dépression sévère, il semble exister une différence statistiquement significative entre la consommation d'aspartame (30 mg/kg/j) et le placebo dans le nombre et la sévérité d'événements indésirables alors qu'aucune différence n'est observée chez des personnes sans ces antécédents (Walton et al., 1993). Les auteurs concluent que les individus ayant des antécédents de traitement pour dépression sévère pourraient être particulièrement sensibles aux EI, notamment à l'aspartame, et que leur utilisation dans cette population devrait être déconseillée.

3.8.5 Effets sur les performances sportives

A notre connaissance, aucune étude n'a comparé les effets des EI à un placebo sur les performances sportives. La plupart des études publiées à ce jour ont, quant à elles, évalué les effets des boissons sucrées en comparaison de boissons édulcorées utilisées comme placebo. D'une manière générale, ces études suggèrent une augmentation des performances sportives après l'utilisation de sucre par rapport à celle des édulcorants (Backhouse et al., 2007, Fielding et al., 1985, Goodpaster et al., 1996, Hargreaves et al., 1984, Hargreaves et al., 1987, McConell et al., 1996, Murdoch et al., 1993, Riddell et al., 2003, Tarnopolsky et al., 1997, van Essen and Gibala, 2006, van Zant and Lemon, 1997).

Le groupe de travail conclut que les boissons édulcorées ne présentent pas de bénéfice nutritionnel durant l'exercice physique.

3.8.6 Effets sur la mortalité

Une étude de cohorte américaine a évalué l'effet des boissons non alcoolisées et de la consommation de caféine sur les données de mortalité (Paganini-Hill et al., 2007). Cette étude, ayant suivi pendant 23 ans plus de 12 000 femmes et hommes, âgés en moyenne de 74 ans au début de l'étude, suggère que les individus qui consomment plus d'une canette par semaine de boissons contenant des EI ont une augmentation de 8 % (95 % IC : [1 ; 16]) de risque de décès par rapport aux personnes qui ne consomment pas ce type de boissons. Par contre, aucune association n'est observée avec la consommation de boissons sucrées. Aucune information n'est disponible concernant les raisons de ces décès. Ces résultats ont été ajustés pour de nombreux facteurs de confusion potentiels tels que l'âge, le sexe, la consommation de cigarettes, la consommation d'alcool, l'exercice physique, l'IMC et les antécédents médicaux (cardiovasculaire, polyarthrite rhumatoïde, cancer). Les auteurs de cette étude de cohorte suggèrent que la consommation de boissons contenant des EI, à l'opposé de celles contenant du sucre, est associée à une augmentation du risque de décès. Cet effet serait donc expliqué par les effets propres des édulcorants plutôt que les effets des composantes de la boisson non alcoolisée. Cependant, aucune plausibilité biologique n'est évoquée par les auteurs et la possibilité de facteurs de confusion résiduels ne permet pas d'établir clairement de lien de causalité entre la consommation de ces boissons et les taux de mortalité. De plus, les données d'exposition ont été uniquement évaluées au début de l'étude.

4 Conclusion

L'objectif du groupe de travail était d'évaluer les bénéfices et risques nutritionnels des EI chez l'Homme. Ce rapport est fondé sur une recherche exhaustive de la littérature chez l'Homme qui a identifié initialement plus de 10000 références bibliographiques. Près de 1500 articles scientifiques ont été lus intégralement et finalement le GT a sélectionné 383 articles exploitables dans le cadre de l'expertise.

Après analyse de l'ensemble de la littérature scientifique, le GT estime que, malgré un nombre important d'études, les données sont insuffisantes pour statuer sur un bénéfice nutritionnel à long terme de la consommation de produits contenant des EI en remplacement du sucre.

- L'utilisation des EI en substitution des sucres entraîne dans la plupart des cas un moindre apport énergétique à court terme du fait de leur faible apport calorique et de l'absence de compensation. Cependant, les données disponibles portent sur des durées insuffisantes pour garantir le maintien de cet effet à long terme.
- Les études relatives au contrôle du poids ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de la consommation d'EI chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte
- Chez les sujets diabétiques, il n'a pas été démontré de bénéfice de la consommation régulière d'EI en substitution du sucre sur le contrôle de la glycémie.
- Il n'a pas été démontré de bénéfice de la consommation d'EI sur la prévention de l'apparition du diabète de type 2.
- Si deux études ont rapporté que la substitution du sucre par l'aspartame diminuait la concentration plasmatique des triglycérides, les données sont trop limitées pour conclure à un bénéfice des EI sur le profil lipidique.

Le GT estime que les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence un risque lié à la consommation d'EI.

Toutefois, en raison du nombre limité d'études, il n'est pas possible d'écarter des risques potentiels à long terme lié à la consommation d'EI dans des populations spécifiques, notamment les consommateurs adultes quotidiens et les enfants.

- En ce qui concerne l'habitation au goût sucré, la consommation d'EI n'a pas montré d'effet chez l'adulte. Toutefois, chez l'enfant il n'y a pas de données permettant de statuer sur un effet éventuel des EI sur le développement du goût, des préférences alimentaires et sur la régulation de la prise alimentaire.
- Les études observationnelles ou interventionnelles sur le contrôle du poids ont rapporté des associations contradictoires. Certaines études observationnelles prospectives montrent que l'utilisation d'EI est paradoxalement associée à un gain de poids, sans que la causalité de cette association n'ait été établie.
- En ce qui concerne la régulation glycémique, la consommation d'EI à court et moyen terme n'entraîne pas d'élévation postprandiale de la glycémie et de la sécrétion de l'insuline et des incrétines chez les sujets sains ou diabétiques.
- Les études épidémiologiques les plus robustes sur le diabète de type 2 ne montrent pas une plus forte incidence de diabète chez les consommateurs quotidiens d'EI.
- Les études épidémiologiques sur le cancer ne mettent pas en évidence d'effet de la consommation d'EI. Néanmoins, une étude récente suggère un lien entre la

consommation de boissons contenant des EI et l'apparition de lymphomes, appelant à des travaux complémentaires.

Pour conclure, il n'a pas été démontré d'effet bénéfique permettant de recommander la consommation régulière d'EI chez l'adulte et chez l'enfant. Par ailleurs, les données disponibles ne montrent pas l'existence d'un risque chez les consommateurs ponctuels. En revanche, les données épidémiologiques actuellement disponibles ne permettent pas d'écarter complètement certains risques en cas de consommations régulières et prolongées.

Par conséquent, pour la population générale la prise en compte globale des risques et des bénéfices nutritionnels potentiels ne permet pas de justifier l'utilisation à long-terme des EI comme substitut du sucre, en particulier dans les boissons, qui en sont le principal vecteur. En ce sens, les boissons édulcorées comme les boissons sucrées ne devraient donc pas se substituer à la consommation d'eau.

L'examen de la littérature scientifique a laissé apparaître des lacunes qu'il conviendrait de combler et des pistes de recherche qu'il conviendrait de poursuivre. Dans ce contexte le GT émet quelques recommandations pour les recherches futures.

- Il existe des divergences entre les résultats des essais contrôlés randomisés et les résultats des études observationnelles. En outre, les études évaluant la substitution du sucre par les EI sur le comportement alimentaire ou l'apport énergétique ont été conduites à court terme et il conviendrait de compléter par des études à long terme. Deux types d'études complémentaires paraissent nécessaires pour clarifier ces divergences. D'une part des études d'intervention en insu contre placebo à plus long terme (au moins un an) permettraient de mieux comprendre les effets métaboliques et physiologiques des EI. D'autre part des études d'intervention au cours desquelles les EI sont consommés de façon consciente permettraient de comprendre les éventuelles modifications de comportement alimentaire liées à la substitution du sucre par des EI dans les conditions proches de la vie courante.
- Il existe également très peu de données sur l'impact à long terme des EI sur les préférences alimentaires. De ce fait, il apparaît nécessaire d'étudier les effets de la consommation d'EI sur les choix alimentaires.
- Dans la majorité des études de cohorte, la consommation de boissons édulcorées n'a été rapportée qu'au moment de l'inclusion des sujets et la consommation ultérieure n'a pas été prise en compte. Ces études n'ont évalué que la consommation de boissons édulcorées, et non la consommation totale d'édulcorants. Il est également difficile de différencier les effets des différents EI consommés seuls de leurs effets lorsqu'ils sont associés à d'autres EI. Les futures études de cohorte devraient être en mesure de prendre en compte l'évolution qualitative et quantitative de la consommation de produits édulcorés et les questionnaires alimentaires adaptés pour évaluer précisément et spécifiquement les consommations d'EI.
- Les populations spécifiques telles que les femmes enceintes, les enfants et les sujets diabétiques, ainsi que les consommateurs réguliers d'EI n'ont pas fait l'objet de suffisamment d'études. Il apparaît nécessaire d'étudier davantage les effets des EI dans ces populations. De même, il apparaît nécessaire de connaître les répercussions de la consommation d'EI pendant la phase périnatale sur la descendance (selon l'hypothèse de « programmation foétale »).
- La majorité des études de cohorte a été réalisée aux Etats-Unis où les caractéristiques de la consommation d'EI sont différentes de celles observées en

France. Il apparaît nécessaire de compléter les informations fournies par ces études par des résultats d'études nationales.

- Certaines données ont suggéré que les éventuels effets des EI sur l'évolution du poids ou sur l'incidence du diabète puissent différer en fonction de la corpulence initiale. Du fait de l'augmentation de la prévalence de l'obésité, il apparaît nécessaire d'étudier les éventuelles interactions entre corpulence et consommation d'EI vis-à-vis du risque de prise de poids ou de diabète.
- La littérature sur les glycosides de stéviol est encore parcellaire et mériterait d'être approfondie, notamment au regard du récent développement de leur utilisation dans les boissons et les aliments.

5 Bibliographie

2013. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia*, 56, 1520-30.
- ABDALLAH, L., CHABERT, M. & LOUIS-SYLVESTRE, J. 1997. Cephalic phase responses to sweet taste. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65, 737-43.
- AFSSA 2007. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur les types de constituants glucidiques à introduire dans le dispositif de surveillance des compositions et des apports glucidiques. *saisine 2006-SA-0140*, signé le 10 septembre 2007.
- AKDAS, A., KIRKALI, Z. & BILIR, N. 1990. Epidemiological case-control study on the etiology of bladder cancer in Turkey. *European Urology*, 17, 23-6.
- ALMIRON-ROIG, E., PALLA, L., GUEST, K., RICCHIUTI, C., VINT, N., JEBB, S. A. & DREWNOWSKI, A. 2013. Factors that determine energy compensation: a systematic review of preload studies. *Nutr Rev*, 71, 458-73.
- ANDERSON, G., SARAVIS, S., SCHACHER, R. J., ZLOTKIN, S. & ET AL. 1989a. Aspartame: Effect on lunch-time food intake, appetite and hedonic response in children. *Appetite*, 13, 93-103.
- ANDERSON, G. H., SARAVIS, S., SCHACHER, R., ZLOTKIN, S. & LEITER, L. A. 1989b. Aspartame: effect on lunch-time food intake, appetite and hedonic response in children. *Appetite*, 13, 93-103.
- ANDREATTA, M. M., MUNOZ, S. E., LANTIERI, M. J., EYNARD, A. R. & NAVARRO, A. 2008. Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. *Preventive Medicine*, 47, 136-9.
- ANSES 2009. Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) - Rapport.
- ANSES 2012. Note d'étape de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relative à l'évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses chez la femme enceinte
- ANSES 2013. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail en réponse à la consultation de l'Autorité Européenne de sécurité des aliments sur son projet d'avis concernant la ré-évaluation de l'aspartame (E951) en tant qu'additif alimentaire
- ANTON, S. D., MARTIN, C. K., HAN, H., COULON, S., CEFALU, W. T., GEISELMAN, P. & WILLIAMSON, D. A. 2010. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*, 55, 37-43.
- APPLETON, K. & BLUNDELL, J. 2007a. Habitual high and low consumers of artificially-sweetened beverages: Effects of sweet taste and energy on short-term appetite. *Physiology & Behavior*, 92, 479-486.
- APPLETON, K. M. & BLUNDELL, J. E. 2007b. Habitual high and low consumers of artificially-sweetened beverages: effects of sweet taste and energy on short-term appetite. *Physiology & Behavior*, 92, 479-86.
- ARMSTRONG, B. & DOLL, R. 1974. Bladder cancer mortality in England and Wales in relation to cigarette smoking and saccharin consumption. *British Journal of Preventive & Social Medicine*, 28, 233-40.

- ARMSTRONG, B. & DOLL, R. 1975. Bladder cancer mortality in diabetics in relation to saccharin consumption and smoking habits. *British Journal of Preventive & Social Medicine*, 29, 73-81.
- ARMSTRONG, B., LEA, A. J., ADELSTEIN, A. M., DONOVAN, J. W., WHITE, G. C. & RUTTLE, S. 1976. Cancer mortality and saccharin consumption in diabetics. *British Journal of Preventive & Social Medicine*, 30, 151-7.
- ARNOLD, D. L., MOODIE, C. A., STAVRIC, B., STOLTZ, D. R., GRICE, H. C. & MUNRO, I. C. 1977. Canadian saccharin study. *Science*, 197, 320.
- ASAL, N. R., RISSER, D. R., KADAMANI, S., GEYER, J. R., LEE, E. T. & CHERNG, N. 1988. Risk factors in renal cell carcinoma: I. Methodology, demographics, tobacco, beverage use, and obesity. *Cancer Detection & Prevention*, 11, 359-77.
- BACKHOUSE, S. H., ALI, A., BIDDLE, S. J. H. & WILLIAMS, C. 2007. Carbohydrate ingestion during prolonged high-intensity intermittent exercise: impact on affect and perceived exertion. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 17, 605-10.
- BAIRD, I. M., SHEPHARD, N. W., MERRITT, R. J. & HILDICK-SMITH, G. 2000. Repeated dose study of sucralose tolerance in human subjects. *Food & Chemical Toxicology*, 38 Suppl 2, S123-9.
- BARRIOCANAL, L. A., PALACIOS, M., BENITEZ, G., BENITEZ, S., JIMENEZ, J. T., JIMENEZ, N. & ROJAS, V. 2008. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive and hypotensive individuals and in Type 1 and Type 2 diabetics. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*, 51, 37-41.
- BELLISLE, F., ALTENBURG DE ASSIS, M. A., FIEUX, B., PREZIOSI, P., GALAN, P., GUY-GRAND, B. & HERCBERG, S. 2001. Use of 'light' foods and drinks in French adults: biological, anthropometric and nutritional correlates. *Journal of Human Nutrition & Dietetics*, 14, 191-206.
- BELLISSIMO, N., PENCHARZ, P. B., THOMAS, S. G. & ANDERSON, G. H. 2007a. Effect of television viewing at mealtime on food intake after a glucose preload in boys. *Pediatric Research*, 61, 745-9.
- BELLISSIMO, N., THOMAS, S. G., GOODE, R. C. & ANDERSON, G. 2007b. Effect of short-duration physical activity and ventilation threshold on subjective appetite and short-term energy intake in boys. *Appetite*, 49, 644-651.
- BERIDOT-THEROND, M., ARTS, I., FANTINO, M. & DE LA GUERONNIERE, V. 1998a. Short-term effects of the flavour of drinks on ingestive behaviours in man. *Appetite*, 31, 67-81.
- BERIDOT-THEROND, M. E., ARTS, I., FANTINO, M. & DE LA GUERONNIERE, V. 1998b. Short-term effects of the flavour of drinks on ingestive behaviours in man. *Appetite*, 31, 67-81.
- BERNSTEIN, A. M., DE KONING, L., FLINT, A. J., REXRODE, K. M. & WILLETT, W. C. 2012. Soda consumption and the risk of stroke in men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 1190-9.
- BERTHOUD, H. R., BEREITER, D. A., TRIMBLE, E. R., SIEGEL, E. G. & JEANRENAUD, B. 1981. Cephalic phase, reflex insulin secretion. Neuroanatomical and physiological characterization. *Diabetologia*, 20 Suppl, 393-401.
- BHUPATHIRAJU, S. N., PAN, A., MALIK, V. S., MANSON, J. E., WILLETT, W. C., VAN DAM, R. M. & HU, F. B. 2013. Caffeinated and caffeine-free beverages and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 97, 155-66.
- BIRCH, L. L. & FISHER, J. O. 1998. Development of eating behaviors among children and adolescents. *Pediatrics*, 101, 539-49.

- BLACK, R. M., LEITER, L. A. & ANDERSON, G. H. 1993. Consuming aspartame with and without taste: differential effects on appetite and food intake of young adult males. *Physiology & Behavior*, 53, 459-66.
- BLACK, R. M., TANAKA, P., LEITER, L. A. & ANDERSON, G. 1991. Soft drinks with aspartame: Effect on subjective hunger, food selection, and food intake of young adult males. *Physiology & Behavior*, 49, 803-810.
- BLUNDELL, J., DE GRAAF, C., HULSHOF, T., JEBB, S., LIVINGSTONE, B., LLUCH, A., MELA, D., SALAH, S., SCHURING, E., VAN DER KNAAP, H. & WESTERTERP, M. 2010. Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obes Rev*, 11, 251-70.
- BLUNDELL, J. E. & HILL, A. J. 1986. Paradoxical effects of an intense sweetener (aspartame) on appetite. *Lancet*, 1, 1092-3.
- BORTSOV, A. V., LIESE, A. D., BELL, R. A., DABELEA, D., D'AGOSTINO, R. B., JR., HAMMAN, R. F., KLINGENSMITH, G. J., LAWRENCE, J. M., MAAHS, D. M., MCKEOWN, R., MARCOVINA, S. M., THOMAS, J., WILLIAMS, D. E. & MAYER-DAVIS, E. J. 2011. Sugar-sweetened and diet beverage consumption is associated with cardiovascular risk factor profile in youth with type 1 diabetes. *Acta Diabetologica*, 48, 275-82.
- BOSETTI, C., GALLUS, S., TALAMINI, R., MONTELLA, M., FRANCESCHI, S., NEGRI, E. & LA VECCHIA, C. 2009. Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18, 2235-8.
- BRALA, P. M. & HAGEN, R. L. 1983. Effects of sweetness perception and caloric value of a preload on short term intake. *Physiology & Behavior*, 30, 1-9.
- BRAVO, M. P., DEL REY-CALERO, J. & CONDE, M. 1987a. Risk factors of bladder cancer in Spain. *Neoplasma*, 34, 633-7.
- BRAVO, M. P., DEL REY CALERO, J. & CONDE, M. 1987b. Bladder cancer and the consumption of alcoholic beverages in Spain. *European Journal of Epidemiology*, 3, 365-9.
- BRODY, S. & WOLITZKY, D. L. 1983. Lack of mood changes following sucrose loading. *Psychosomatics*, 24, 155-7, 161-2.
- BROWN, A. W., BOHAN BROWN, M. M., ONKEN, K. L. & BEITZ, D. C. 2011. Short-term consumption of sucralose, a nonnutritive sweetener, is similar to water with regard to select markers of hunger signaling and short-term glucose homeostasis in women. *Nutrition Research*, 31, 882-8.
- BROWN, R. J., DE BANATE, M. A. & ROTHER, K. I. 2010. Artificial sweeteners: a systematic review of metabolic effects in youth. *International Journal of Pediatric Obesity*, 5, 305-12.
- BROWN, R. J., WALTER, M. & ROTHER, K. I. 2012. Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes. *Diabetes Care*, 35, 959-64.
- BROWN, T., AVENELL, A., EDMUNDS, L. D., MOORE, H., WHITTAKER, V., AVERY, L. & SUMMERBELL, C. 2009. Systematic review of long-term lifestyle interventions to prevent weight gain and morbidity in adults. *Obesity Reviews*, 10, 627-38.
- BURNS, T. S., STARGEL, W. W., TSCHANZ, C., KOTSONIS, F. N. & HURWITZ, A. 1991. Aspartame and sucrose produce a similar increase in the plasma phenylalanine to large neutral amino acid ratio in healthy subjects. *Pharmacology*, 43, 210-9.
- BUSS, N. E., RENWICK, A. G., DONALDSON, K. M. & GEORGE, C. F. 1992. The metabolism of cyclamate to cyclohexylamine and its cardiovascular consequences in human volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol*, 115, 199-210.

- CABANIOLS, C., GIORGI, R., CHINOT, O., FERAHTA, N., SPINELLI, V., ALLA, P., BARRIE, M. & LEHUCHER-MICHEL, M.-P. 2011. Links between private habits, psychological stress and brain cancer: a case-control pilot study in France. *Journal of Neuro-Oncology*, 103, 307-16.
- CANTY, D. J. & CHAN, M. M. 1991. Effects of consumption of caloric vs noncaloric sweet drinks on indices of hunger and food consumption in normal adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 53, 1159-64.
- CARTWRIGHT, R. A., ADIB, R., GLASHAN, R. & GRAY, B. K. 1981. The epidemiology of bladder cancer in West Yorkshire. A preliminary report on non-occupational aetiologies. *Carcinogenesis*, 2, 343-7.
- CHAN, J. M., WANG, F. & HOLLY, E. A. 2009. Sweets, sweetened beverages, and risk of pancreatic cancer in a large population-based case-control study. *Cancer Causes & Control*, 20, 835-46.
- CHAN, P., TOMLINSON, B., CHEN, Y. J., LIU, J. C., HSIEH, M. H. & CHENG, J. T. 2000. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 50, 215-20.
- CHANTELAU, E. A., GOSSERINGER, G., SONNENBERG, G. E. & BERGER, M. 1985. Moderate intake of sucrose does not impair metabolic control in pump-treated diabetic out-patients. *Diabetologia*, 28, 204-7.
- CHEN, L., HU, F. B., YEUNG, E., WILLETT, W. & ZHANG, C. 2009. Prospective study of pre-gravid sugar-sweetened beverage consumption and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 32, 2236-41.
- CHOI, H. K., WILLETT, W. & CURHAN, G. 2010. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA*, 304, 2270-8.
- CHOI, J. W. J., FORD, E. S., GAO, X. & CHOI, H. K. 2008. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatism*, 59, 109-16.
- COHEN L, C. G., ET AL 2012. Association of sweetened beverage intake with incident hypertension. *J Gen Intern Med* 27, 1127-34.
- COLAGIURI, S., MILLER, J. J. & EDWARDS, R. A. 1989. Metabolic effects of adding sucrose and aspartame to the diet of subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50, 474-8.
- COLDITZ, G. A., WILLETT, W. C., STAMPFER, M. J., LONDON, S. J., SEGAL, M. R. & SPEIZER, F. E. 1990. Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr*, 51, 1100-5.
- COLDITZ GA, W. W., STAMPFER MJ, LONDON SJ, SEGAL MR, SPEIZER FE. 1990. Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. . *Am J Clin Nutr. Jun*, 51, 1100-5.
- COOPER, S. J. & YERBURY, R. E. 1988. Clonazepam selectively increases saccharin ingestion in a two-choice test. *Brain Research*, 456, 173-176.
- CURI, R., ALVAREZ, M., BAZOTTE, R. B., BOTION, L. M., GODOY, J. L. & BRACHT, A. 1986. Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult humans. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research*, 19, 771-4.
- DE KONING, L., MALIK, V. S., KELLOGG, M. D., RIMM, E. B., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2012. Sweetened beverage consumption, incident coronary heart disease, and biomarkers of risk in men. *Circulation*, 125, 1735-41, S1.
- DE KONING, L., MALIK, V. S., RIMM, E. B., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2011. Sugar-sweetened and artificially sweetened beverage consumption and risk of type 2 diabetes in men. *American Journal of Clinical Nutrition*, 93, 1321-7.

- DE LA HUNTY, A., GIBSON, S. & ASHWELL, M. 2006. A review of the effectiveness of aspartame in helping with weight control. *Nutrition Bulletin*, 31, 115-128.
- DE RUYTER, J. C., KATAN, M. B., KUIJPER, L. D., LIEM, D. G. & OLTROF, M. R. 2013. The effect of sugar-free versus sugar-sweetened beverages on satiety, liking and wanting: an 18 month randomized double-blind trial in children. *PLoS ONE*, 8, e78039.
- DE RUYTER JC, O. M., ET AL. 2012. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. . *New England Journal of Medicine*, DOI:10.1056/NEJMoa1203034.
- DELLAVALLE, D. M., ROE, L. S., & ROLLS, B. J. 2005. Does the consumption of caloric and non-caloric beverages with a meal affect energy intake? . *Appetite*, 44, 187-193.
- DHINGRA, R., SULLIVAN, L., JACQUES, P. F., WANG, T. J., FOX, C. S., MEIGS, J. B., D'AGOSTINO, R. B., GAZIANO, J. M. & VASAN, R. S. 2007. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community.[Erratum appears in Circulation. 2007 Dec 4;116(23):e557]. *Circulation*, 116, 480-8.
- DREWNOWSKI, A., MASSIEN, C., LOUIS-SYLVESTRE, J., FRICKER, J., CHAPELOT, D. & APFELBAUM, M. 1994. Comparing the effects of aspartame and sucrose on motivational ratings, taste preferences, and energy intakes in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 59, 338-45.
- DREWNOWSKI, A., MENNELLA, J. A., JOHNSON, S. L. & BELLISLE, F. 2012. Sweetness and food preference. *Journal of Nutrition*, 142, 1142S-8S.
- DUFFEY, K. J., STEFFEN, L. M., VAN HORN, L., JACOBS, D. R., JR. & POPKIN, B. M. 2012. Dietary patterns matter: diet beverages and cardiometabolic risks in the longitudinal Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 909-15.
- EBBELING, C. B., FELDMAN, H. A., OSGANIAN, S. K., CHOMITZ, V. R., ELLENBOGEN, S. J. & LUDWIG, D. S. 2006. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics*, 117, 673-80.
- EFSA 2013. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal* 11.
- ENGLUND-ÖGGE L, B. A., ET AL 2012. Association between intake of artificially sweetend and sugar-sweetend beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 96, 552-9.
- EPSTEIN, L. H., CAGGIULA, A. R., RODEFER, J. S., WISNIEWSKI, L. & MITCHELL, S. L. 1993. The effects of calories and taste on habituation of the human salivary response. *Addictive Behaviors*, 18, 179-85.
- EWERTZ, M. & GILL, C. 1990. Dietary factors and breast-cancer risk in Denmark. *International Journal of Cancer*, 46, 779-84.
- FAGHERAZZI G, E. A. 2012. Consumption of artificially and sugar-sweetend beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidémiologique auprès des femmes de la mutuelle générale de l'Education Nationale-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. . *Am J Clin Nutr*, doi:10.3945/ajcn.112.050997.
- FDA 2006. FDA Statement on European Aspartame Study.
- FERRI, L. A. F., ALVES-DO-PRADO, W., YAMADA, S. S., GAZOLA, S., BATISTA, M. R. & BAZOTTE, R. B. 2006. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. *Phytotherapy Research*, 20, 732-6.

- FIELDING, R. A., COSTILL, D. L., FINK, W. J., KING, D. S., HARGREAVES, M. & KOVALESKI, J. E. 1985. Effect of carbohydrate feeding frequencies and dosage on muscle glycogen use during exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 17, 472-6.
- FLOOD, J. E., ROE, L. S. & ROLLS, B. J. 2006. The effect of increased beverage portion size on energy intake at a meal. *Journal of the American Dietetic Association*, 106, 1984-90; discussion 1990-1.
- FORD, H. E., PETERS, V., MARTIN, N. M., SLEETH, M. L., GHATEI, M. A., FROST, G. S. & BLOOM, S. R. 2011. Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65, 508-13.
- FOSTER, J. K., LIDDER, P. G. & SUNRAM, S. I. 1998. Glucose and memory: fractionation of enhancement effects? *Psychopharmacology*, 137, 259-70.
- FOWLER, S. P., WILLIAMS, K., RESENDEZ, R. G., HUNT, K. J., HAZUDA, H. P. & STERN, M. P. 2008. Fueling the obesity epidemic? Artificially sweetened beverage use and long-term weight gain. *Obesity*, 16, 1894-900.
- FREY, G. H. 1976. Use of aspartame by apparently healthy children and adolescents. *Journal of Toxicology & Environmental Health*, 2, 401-15.
- FUJIMOTO, K., HOZUMI, T., WATANABE, H., TOKAI, K., SHIMADA, K., YOSHIYAMA, M., HOMMA, S. & YOSHIKAWA, J. 2006. Acute hyperglycemia induced by oral glucose loading suppresses coronary microcirculation on transthoracic Doppler echocardiography in healthy young adults. *Echocardiography*, 23, 829-34.
- FUNG, T. T., MALIK, V., REXRODE, K. M., MANSON, J. E., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2009. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 1037-42.
- GALLUS, S., SCOTTI, L., NEGRI, E., TALAMINI, R., FRANCESCHI, S., MONTELLA, M., GIACOSA, A., DAL MASO, L. & LA VECCHIA, C. 2007. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Annals of Oncology*, 18, 40-4.
- GARDENER H, R. T., MARKERT M, WRIGHT CB, ELKIND MS, SACCO RL. 2012. Diet soft drink consumption is associated with an increased risk of vascular events in the Northern Manhattan Study. . *J Gen Intern Med*, 27, 1120-6.
- GERSTEIN, D. E., WOODWARD-LOPEZ, G., EVANS, A. E., KELSEY, K. & DREWNOWSKI, A. 2004. Clarifying concepts about macronutrients' effects on satiation and satiety. *J Am Diet Assoc*, 104, 1151-3.
- GEUNS, J. M. C., BUYSE, J., VANKEIRSBILCK, A. & TEMME, E. H. M. 2007. Metabolism of stevioside by healthy subjects. *Experimental Biology & Medicine*, 232, 164-73.
- GOLD, E. B., GORDIS, L., DIENER, M. D., SELTSE, R., BOITNOTT, J. K., BYNUM, T. E. & HUTCHESON, D. F. 1985. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer*, 55, 460-7.
- GOLDFINE ID, R. W., SCHWARTZ TB. 1969. The effect of glucola, diet cola and water ingestion on blood glucose and plasma insulin. *Proc Soc Exp Biol Med*, 131, 329-30.
- GOODMAN, M. T., MORGENSTERN, H. & WYNDER, E. L. 1986. A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *American Journal of Epidemiology*, 124, 926-41.
- GOODPASTER, B. H., COSTILL, D. L., FINK, W. J., TRAPPE, T. A., JOZSI, A. C., STARLING, R. D. & TRAPPE, S. W. 1996. The effects of pre-exercise starch ingestion on endurance performance. *International Journal of Sports Medicine*, 17, 366-72.

- GREGERSEN, S., JEPPESEN, P. B., HOLST, J. J. & HERMANSEN, K. 2004. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism: Clinical & Experimental*, 53, 73-6.
- GRIFFIOEN-ROOSE, S., SMEETS, P. A., WEIJZEN, P. L., VAN RIJN, I., VAN DEN BOSCH, I. & DE GRAAF, C. 2013. Effect of replacing sugar with non-caloric sweeteners in beverages on the reward value after repeated exposure. *PLoS ONE*, 8, e81924.
- GROTZ, V. L., HENRY, R. R., MCGILL, J. B., PRINCE, M. J., SHAMOON, H., TROUT, J. R. & PI-SUNYER, F. X. 2003. Lack of effect of sucralose on glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes. *Journal of the American Dietetic Association*, 103, 1607-12.
- GURNEY, J. G., POGODA, J. M., HOLLY, E. A., HECHT, S. S. & PRESTON-MARTIN, S. 1997. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study.[Erratum appears in J Natl Cancer Inst 1997 Oct 1;89(19):1460]. *Journal of the National Cancer Institute*, 89, 1072-4.
- HALL, W., MILLWARD, D., ROGERS, P. & MORGAN, L. 2003a. Physiological mechanisms mediating aspartame-induced satiety. *Physiology & Behavior*, 78, 557-562.
- HALL, W. L., MILLWARD, D. J., ROGERS, P. J. & MORGAN, L. M. 2003b. Physiological mechanisms mediating aspartame-induced satiety. *Physiology & Behavior*, 78, 557-62.
- HALLDORSSON, T. I., STROM, M., PETERSEN, S. B. & OLSEN, S. F. 2010. Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92, 626-33.
- HARGREAVES, M., COSTILL, D. L., COGGAN, A., FINK, W. J. & NISHIBATA, I. 1984. Effect of carbohydrate feedings on muscle glycogen utilization and exercise performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 16, 219-22.
- HARGREAVES, M., COSTILL, D. L., FINK, W. J., KING, D. S. & FIELDING, R. A. 1987. Effect of pre-exercise carbohydrate feedings on endurance cycling performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 19, 33-6.
- HO, E. E., LISZT, A. & PUDEL, V. 1990. The effects of energy content and sweet taste on food consumption in restrained and non-restrained eaters. *Journal of the American Dietetic Association*, 90, 1223-8.
- HOLT, S. H., SANDONA, N. & BRAND-MILLER, J. C. 2000. The effects of sugar-free vs sugar-rich beverages on feelings of fullness and subsequent food intake. *International Journal of Food Sciences & Nutrition*, 51, 59-71.
- HOOVER, R. N. & STRASSER, P. H. 1980. Artificial sweeteners and human bladder cancer. Preliminary results. *Lancet*, 1, 837-40.
- HORWITZ, D. L., MCLANE, M. & KOBE, P. 1988. Response to single dose of aspartame or saccharin by NIDDM patients. *Diabetes Care*, 11, 230-4.
- HOWE, G. R., BURCH, J. D., MILLER, A. B., COOK, G. M., ESTEVE, J., MORRISON, B., GORDON, P., CHAMBERS, L. W., FODOR, G. & WINSOR, G. M. 1980. Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 64, 701-13.
- HOWE, G. R., BURCH, J. D., MILLER, A. B., MORRISON, B., GORDON, P., WELDON, L., CHAMBERS, L. W., FODOR, G. & WINSOR, G. M. 1977. Artificial sweeteners and human bladder cancer. *Lancet*, 2, 578-81.
- HSIEH, M.-H., CHAN, P., SUE, Y.-M., LIU, J.-C., LIANG, T. H., HUANG, T.-Y., TOMLINSON, B., CHOW, M. S. S., KAO, P.-F. & CHEN, Y.-J. 2003. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: a two-year, randomized, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics*, 25, 2797-808.

- HUMPHRIES, P., PRETORIUS, E. & NAUDE, H. 2008. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62, 451-62.
- IARC 1999. *Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances*.
- ISCOVICH, J., CASTELLETTO, R., ESTEVE, J., MUNOZ, N., COLANZI, R., CORONEL, A., DEAMEZOLA, I., TASSI, V. & ARSLAN, A. 1987. Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina. *International Journal of Cancer*, 40, 734-40.
- JENSEN, O. M. & KAMBY, C. 1982. Intra-uterine exposure to saccharin and risk of bladder cancer in man. *International Journal of Cancer*, 29, 507-9.
- JOHNSON, S. L., MCPHEE, L. & BIRCH, L. L. 1991. Conditioned preferences: young children prefer flavors associated with high dietary fat. *Physiol Behav*, 50, 1245-51.
- JUST, T., PAU, H. W., ENGEL, U. & HUMMEL, T. 2008. Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation? *Appetite*, 51, 622-7.
- KABAT, G. C., DIECK, G. S. & WYNDER, E. L. 1986. Bladder cancer in nonsmokers. *Cancer*, 57, 362-7.
- KANTOR, A. F., HARTGE, P., HOOVER, R. N. & FRAUMENI, J. F., JR. 1985. Familial and environmental interactions in bladder cancer risk. *International Journal of Cancer*, 35, 703-6.
- KESSLER, I. I. & CLARK, J. P. 1978. Saccharin, cyclamate, and human bladder cancer. No evidence of an association. *JAMA*, 240, 349-55.
- KHAZAAL, Y., CHATTON, A., CLAEYS, F., RIBORDY, F., KHAN, R. & ZULLINO, D. 2009. Hunger and negative alliesthesia to aspartame and sucrose in patients treated with antipsychotic drugs and controls. *Eating & Weight Disorders: EWD*, 14, e225-30.
- KING, N. A., APPLETON, K., ROGERS, P. J. & BLUNDELL, J. E. 1999. Effects of sweetness and energy in drinks on food intake following exercise. *Physiology & Behavior*, 66, 375-9.
- KLINE, J., STEIN, Z. A., SUSSER, M. & WARBURTON, D. 1978. Spontaneous abortion and the use of sugar substitutes (saccharin). *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 130, 708-11.
- KNOPP RH, B. K., ARKY RA. 1976. Effects of aspartame in young persons during weight reduction. *J Toxicol Environ Health*, 2, 417-28.
- KNOPP, R. H., BRANDT, K. & ARKY, R. A. 1976. Effects of aspartame in young persons during weight reduction. *Journal of Toxicology & Environmental Health*, 2, 417-28.
- KOCH, R., SHAW, K. N., WILLIAMSON, M. & HABER, M. 1976. Use of aspartame in phenylketonuric heterozygous adults. *Journal of Toxicology & Environmental Health*, 2, 453-7.
- KOEHLER, S. M. & GLAROS, A. 1988. The effect of aspartame on migraine headache. *Headache*, 28, 10-4.
- LA VECCHIA, C. 2013. Low-calorie sweeteners and the risk of preterm delivery: results from two studies and a meta-analysis. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 39, 12-3.
- LAPIERRE, K. A., GREENBLATT, D. J., GODDARD, J. E., HARMATZ, J. S. & SHADER, R. I. 1990. The neuropsychiatric effects of aspartame in normal volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 30, 454-60.
- LEON, A. S., HUNNINGHAKE, D. B., BELL, C., RASSIN, D. K. & TEPHLY, T. R. 1989. Safety of long-term large doses of aspartame. *Archives of Internal Medicine*, 149, 2318-24.

- LIEM, D. G. & MENNELLA, J. A. 2002. Sweet and sour preferences during childhood: role of early experiences. *Dev Psychobiol*, 41, 388-95.
- LIM, U., SUBAR, A. F., MOUW, T., HARTGE, P., MORTON, L. M., STOLZENBERG-SOLOMON, R., CAMPBELL, D., HOLLENBECK, A. R. & SCHATZKIN, A. 2006. Consumption of aspartame-containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15, 1654-9.
- LIPTON, R. B., NEWMAN, L. C., COHEN, J. S. & SOLOMON, S. 1989. Aspartame as a dietary trigger of headache. *Headache*, 29, 90-2.
- LUTSEY, P. L., STEFFEN, L. M. & STEVENS, J. 2008. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation*, 117, 754-61.
- MA, J., BELLON, M., WISHART, J. M., YOUNG, R., BLACKSHAW, L. A., JONES, K. L., HOROWITZ, M. & RAYNER, C. K. 2009. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology*, 296, G735-9.
- MA, J., CHANG, J., CHECKLIN, H. L., YOUNG, R. L., JONES, K. L., HOROWITZ, M. & RAYNER, C. K. 2010. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects. *British Journal of Nutrition*, 104, 803-6.
- MABEN, A. & SMITH, A. 1996. Sugar, aspartame and mental performance: A preliminary investigation. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 11, 21-23.
- MAERSK, M., BELZA, A., HOLST, J. J., FENGER-GRON, M., PEDERSEN, S. B., ASTRUP, A. & RICHELSEN, B. 2012a. Satiety scores and satiety hormone response after sucrose-sweetened soft drink compared with isocaloric semi-skimmed milk and with non-caloric soft drink: a controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66, 523-9.
- MAERSK, M., BELZA, A., STODKILDE-JORGENSEN, H., RINGGAARD, S., CHABANOVA, E., THOMSEN, H., PEDERSEN, S. B., ASTRUP, A. & RICHELSEN, B. 2012b. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 283-9.
- 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. & WILLIAMS, G. M. 2007. Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. *Critical Reviews in Toxicology*, 37, 629-727.
- MAKI, K. C., CURRY, L. L., CARAKOSTAS, M. C., TARKA, S. M., REEVES, M. S., FARMER, M. V., MCKENNEY, J. M., TOTH, P. D., SCHWARTZ, S. L., LUBIN, B. C., DICKLIN, M. R., BOILEAU, A. C. & BISOGNANO, J. D. 2008a. The hemodynamic effects of rebaudioside A in healthy adults with normal and low-normal blood pressure. *Food & Chemical Toxicology*, 46 Suppl 7, S40-6.
- MAKI, K. C., CURRY, L. L., REEVES, M. S., TOTH, P. D., MCKENNEY, J. M., FARMER, M. V., SCHWARTZ, S. L., LUBIN, B. C., BOILEAU, A. C., DICKLIN, M. R., CARAKOSTAS, M. C. & TARKA, S. M. 2008b. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food & Chemical Toxicology*, 46 Suppl 7, S47-53.
- MCCONELL, G., KLOOT, K. & HARGREAVES, M. 1996. Effect of timing of carbohydrate ingestion on endurance exercise performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 28, 1300-4.
- MCNAUGHTON, S. A., MISHRA, G. D. & BRUNNER, E. J. 2008. Dietary patterns, insulin resistance, and incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II Study. *Diabetes Care*, 31, 1343-8.

- MELANSON, K. J., WESTERTEP-PLANTENGA, M. S., CAMPFIELD, L. A. & SARIS, W. H. 1999. Blood glucose and meal patterns in time-blinded males, after aspartame, carbohydrate, and fat consumption, in relation to sweetness perception. *British Journal of Nutrition*, 82, 437-46.
- MELCHIOR, J., RIGAUD, D., COLAS-LINHART, N., PETIET, A. & ET AL. 1991. Immunoreactive beta-endorphin increases after an aspartame chocolate drink in healthy human subjects. *Physiology & Behavior*, 50, 941-944.
- MEZITIS, N. H., MAGGIO, C. A., KOCH, P., QUDDOOS, A., ALLISON, D. B. & PI-SUNYER, F. X. 1996. Glycemic effect of a single high oral dose of the novel sweetener sucralose in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 19, 1004-5.
- MILLER, P. E. & PEREZ, V. 2014. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*.
- MOBINI, S., CHAMBERS, L. C. & YEOMANS, M. R. 2007. Effects of hunger state on flavour pleasantness conditioning at home: flavour-nutrient learning vs. flavour-flavour learning. *Appetite*, 48, 20-8.
- MOLLER-JENSEN, O., KNUDSEN, J. B., SORENSEN, B. L. & CLEMMESSEN, J. 1983. Artificial sweeteners and absence of bladder cancer risk in Copenhagen. *International Journal of Cancer*, 32, 577-82.
- MOLLER, S. E. 1991. Effect of aspartame and protein, administered in phenylalanine-equivalent doses, on plasma neutral amino acids, aspartate, insulin and glucose in man. *Pharmacol Toxicol*, 68, 408-12.
- MOMAS, I., DAURES, J. P., FESTY, B., BONToux, J. & GREMY, F. 1994. Relative importance of risk factors in bladder carcinogenesis: some new results about Mediterranean habits. *Cancer Causes & Control*, 5, 326-32.
- MOMMSEN, S., AAGAARD, J. & SELL, A. 1983. A case-control study of female bladder cancer. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology*, 19, 725-9.
- MONSIVAIS, P., PERRIGUE, M. M. & DREWNOWSKI, A. 2007. Sugars and satiety: does the type of sweetener make a difference? *American Journal of Clinical Nutrition*, 86, 116-23.
- MORGAN, R. W. & JAIN, M. G. 1974. Bladder cancer: smoking, beverages and artificial sweeteners. *Canadian Medical Association Journal*, 111, 1067-70.
- MORRISON, A. S. 1979. Use of artificial sweeteners by cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 62, 1397-9.
- MORRISON, A. S. & BURING, J. E. 1980. Artificial sweeteners and cancer of the lower urinary tract. *New England Journal of Medicine*, 302, 537-41.
- MORRISON, A. S., VERHOEK, W. G., LECK, I., AOKI, K., OHNO, Y. & OBATA, K. 1982. Artificial sweeteners and bladder cancer in Manchester, U.K., and Nagoya, Japan. *British Journal of Cancer*, 45, 332-6.
- MOZAFFARIAN, D., HAO, T., RIMM, E. B., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2011. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *New England Journal of Medicine*, 364, 2392-404.
- MURDOCH, S. D., BAZZARRE, T. L., SNIDER, I. P. & GOLDFARB, A. H. 1993. Differences in the effects of carbohydrate food form on endurance performance to exhaustion. *International Journal of Sport Nutrition*, 3, 41-54.
- NAJEM, G. R., LOURIA, D. B., SEEBODE, J. J., THIND, I. S., PRUSAKOWSKI, J. M., AMBROSE, R. B. & FERNICOLA, A. R. 1982. Life time occupation, smoking, caffeine, saccharine, hair dyes and bladder carcinogenesis. *International Journal of Epidemiology*, 11, 212-7.

- NEHRLING, J. K., KOBE, P., MCLANE, M. P., OLSON, R. E., KAMATH, S. & HORWITZ, D. L. 1985. Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care*, 8, 415-7.
- NETTLETON JA, L. P., WANG Y, LIMA JA, MICHOS ED, JACOBS DR JR. 2009. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 32, 688-94.
- NJIKE, V. Y., FARIDI, Z., SHUVAL, K., DUTTA, S., KAY, C. D., WEST, S. G., KRIS-ETHERTON, P. M. & KATZ, D. L. 2011. Effects of sugar-sweetened and sugar-free cocoa on endothelial function in overweight adults. *International Journal of Cardiology*, 149, 83-8.
- NOMURA, A. M., KOLONEL, L. N., HANKIN, J. H. & YOSHIZAWA, C. N. 1991. Dietary factors in cancer of the lower urinary tract. *International Journal of Cancer*, 48, 199-205.
- NORELL, S. E., AHLBOM, A., ERWALD, R., JACOBSON, G., LINDBERG-NAVIER, I., OLIN, R., TORNBERG, B. & WIECHEL, K. L. 1986. Diet and pancreatic cancer: a case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 124, 894-902.
- NTP 1999. *Background document for Saccharin - final*.
- OHNO, Y., AOKI, K., OBATA, K. & MORRISON, A. S. 1985. Case-control study of urinary bladder cancer in metropolitan Nagoya. *National Cancer Institute Monographs*, 69, 229-34.
- OLNEY, J. W., FARBER, N. B., SPITZNAGEL, E. & ROBINS, L. N. 1996. Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame? *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 55, 1115-23.
- ORANGE, C. 1998. Effects of aspartame on college student memory and learning. *College Student Journal*, 32, 87-92.
- PAGANINI-HILL, A., KAWAS, C. H. & CORRADA, M. M. 2007. Non-alcoholic beverage and caffeine consumption and mortality: the Leisure World Cohort Study. *Preventive Medicine*, 44, 305-10.
- PAN, A. & HU, F. B. 2011. Effects of carbohydrates on satiety: differences between liquid and solid food. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 14, 385-90.
- PARKER, D. R., GONZALEZ, S., DERBY, C. A., GANS, K. M., LASATER, T. M. & CARLETON, R. A. 1997. Dietary factors in relation to weight change among men and women from two southeastern New England communities. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21, 103-9.
- PEPINO, M. Y. & MENNELLA, J. A. 2005. Factors contributing to individual differences in sucrose preference. *Chem Senses*, 30 Suppl 1, i319-20.
- PIERNAS, C., TATE, D. F., WANG, X. & POPKIN, B. M. 2013. Does diet-beverage intake affect dietary consumption patterns? Results from the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 97, 604-11.
- PIPER, J. M., MATANOSKI, G. M. & TONASCIA, J. 1986. Bladder cancer in young women. *American Journal of Epidemiology*, 123, 1033-42.
- PIVONKA, E. E. & GRUNEWALD, K. K. 1990. Aspartame- or sugar-sweetened beverages: effects on mood in young women. *Journal of the American Dietetic Association*, 90, 250-4.
- PRAT-LARQUEMIN, L., OPPERT, J. M., BELLISLE, F. & GUY-GRAND, B. 2000. Sweet taste of aspartame and sucrose: effects on diet-induced thermogenesis. *Appetite*, 34, 245-51.
- RABEN A, M. B., FLINT A, VASILARIS TH, CHRISTINA MØLLER A, JUUL HOLST J, ASTRUP A. 2011. Increased postprandial glycaemia, insulinemia, and lipidemia after

- 10 weeks' sucrose-rich diet compared to an artificially sweetened diet: a randomised controlled trial. *Food Nutr Res*, 55.
- RABEN, A., VASILARAS, T. H., MOLLER, A. C. & ASTRUP, A. 2002. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 721-9.
- REID, M. & HAMMERSLEY, R. 1994. The effects of sucrose on everyday eating in normal weight men and women. *Appetite*, 22, 221-31.
- REID, M. & HAMMERSLEY, R. 1998. The effects of sugar on subsequent eating and mood in obese and non-obese women. *Psychology, Health & Medicine*, 3, 299-313.
- REID, M., HAMMERSLEY, R. & DUFFY, M. 2010. Effects of sucrose drinks on macronutrient intake, body weight, and mood state in overweight women over 4 weeks. *Appetite*, 55, 130-6.
- REID, M., HAMMERSLEY, R., HILL, A. J. & SKIDMORE, P. 2007. Long-term dietary compensation for added sugar: effects of supplementary sucrose drinks over a 4-week period. *British Journal of Nutrition*, 97, 193-203.
- RIDDELL, M. C., PARTINGTON, S. L., STUPKA, N., ARMSTRONG, D., RENNIE, C. & TARNOPOLSKY, M. A. 2003. Substrate utilization during exercise performed with and without glucose ingestion in female and male endurance trained athletes. *International Journal of Sport Nutrition & Exercise Metabolism*, 13, 407-21.
- RISCH, H. A., BURCH, J. D., MILLER, A. B., HILL, G. B., STEELE, R. & HOWE, G. R. 1988. Dietary factors and the incidence of cancer of the urinary bladder. *American Journal of Epidemiology*, 127, 1179-91.
- RODIN, J. 1990. Comparative effects of fructose, aspartame, glucose, and water preloads on calorie and macronutrient intake. *American Journal of Clinical Nutrition*, 51, 428-35.
- ROGERS, P. J. & BLUNDELL, J. E. 1989. Separating the actions of sweetness and calories: effects of saccharin and carbohydrates on hunger and food intake in human subjects. *Physiology & Behavior*, 45, 1093-9.
- ROGERS, P. J., BURLEY, V. J., ALIKHANIZADEH, L. A. & BLUNDELL, J. E. 1995. Postingestive inhibition of food intake by aspartame: importance of interval between aspartame administration and subsequent eating. *Physiology & Behavior*, 57, 489-93.
- ROGERS, P. J., CARLYLE, J. A., HILL, A. J. & BLUNDELL, J. E. 1988. Uncoupling sweet taste and calories: comparison of the effects of glucose and three intense sweeteners on hunger and food intake. *Physiology & Behavior*, 43, 547-52.
- ROGERS, P. J., KEEDWELL, P. & BLUNDELL, J. E. 1991. Further analysis of the short-term inhibition of food intake in humans by the dipeptide L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester (aspartame). *Physiology & Behavior*, 49, 739-43.
- ROGERS, P. J., PLEMING, H. C. & BLUNDELL, J. E. 1990. Aspartame ingested without tasting inhibits hunger and food intake. *Physiology & Behavior*, 47, 1239-43.
- ROLLS, B. J., KIM, S. & FEDOROFF, I. C. 1990. Effects of drinks sweetened with sucrose or aspartame on hunger, thirst and food intake in men. *Physiology & Behavior*, 48, 19-26.
- ROLLS, B. J., LASTER, L. J. & SUMMERFELT, A. 1989. Hunger and food intake following consumption of low-calorie foods. *Appetite*, 13, 115-27.
- ROWAN, A. J., SHAYWITZ, B. A., TUCHMAN, L., FRENCH, J. A., LUCIANO, D. & SULLIVAN, C. M. 1995. Aspartame and seizure susceptibility: results of a clinical study in reportedly sensitive individuals. *Epilepsia*, 36, 270-5.

- RYAN-HARSHMAN, M., LEITER, L. A. & ANDERSON, G. 1987. Phenylalanine and aspartame fail to alter feeding behavior, mood and arousal in men. *Physiology & Behavior*, 39, 247-253.
- SAKURAI, M., NAKAMURA, K., MIURA, K., TAKAMURA, T., YOSHITA, K., NAGASAWA, S. Y., MORIKAWA, Y., ISHIZAKI, M., KIDO, T., NARUSE, Y., SUWAZONO, Y., SASAKI, S. & NAKAGAWA, H. 2014. Sugar-sweetened beverage and diet soda consumption and the 7-year risk for type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men. *Eur J Nutr*, 53, 251-8.
- SAMRA, R. A., WOLEVER, T. M. S. & ANDERSON, G. H. 2007. Enhanced food intake regulatory responses after a glucose drink in hyperinsulinemic men. *International Journal of Obesity*, 31, 1222-31.
- SCHERNHAMMER ES, B. K., ET AL. 2012. Consumption of artificial sweetener and sugar containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women. . *Am J Clin Nutr*, 96, 1419-28.
- SCHERNHAMMER, E. S., HU, F. B., GIOVANNUCCI, E., MICHAUD, D. S., COLDITZ, G. A., STAMPFER, M. J. & FUCHS, C. S. 2005. Sugar-sweetened soft drink consumption and risk of pancreatic cancer in two prospective cohorts. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14, 2098-105.
- SCHIFFMAN, S. S., BOOTH, B. J., CARR, B. T., LOSEE, M. L., SATTELY-MILLER, E. A. & GRAHAM, B. G. 1995. Investigation of synergism in binary mixtures of sweeteners. *Brain Research Bulletin*, 38, 105-20.
- SCHIFFMAN, S. S., BUCKLEY, C. E., 3RD, SAMPSON, H. A., MASSEY, E. W., BARANIUK, J. N., FOLLETT, J. V. & WARWICK, Z. S. 1987. Aspartame and susceptibility to headache. *New England Journal of Medicine*, 317, 1181-5.
- SCHULTE, P. A., RINGEN, K., HEMSTREET, G. P., ALTEKRUSE, E. B., GULLEN, W. H., TILLET, S., ALLSBROOK, W. C., JR., CROSBY, J. H., WITHERINGTON, R., STRINGER, W. & ET AL. 1986. Risk factors for bladder cancer in a cohort exposed to aromatic amines. *Cancer*, 58, 2156-62.
- SCHULZE, M. B., MANSON, J. E., LUDWIG, D. S., COLDITZ, G. A., STAMPFER, M. J., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2004. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA*, 292, 927-34.
- SERRA-MAJEM, L., BASSAS, L., GARCIA-GLOSAS, R., RIBAS, L., INGLES, C., CASALS, I., SAAVEDRA, P. & RENWICK, A. G. 2003. Cyclamate intake and cyclohexylamine excretion are not related to male fertility in humans. *Food Additives & Contaminants*, 20, 1097-104.
- SHAYWITZ, B. A., ANDERSON, G. M., NOVOTNY, E. J., EBERSOLE, J. S., SULLIVAN, C. M. & GILLESPIE, S. M. 1994a. Aspartame has no effect on seizures or epileptiform discharges in epileptic children. *Annals of Neurology*, 35, 98-103.
- SHAYWITZ, B. A., SULLIVAN, C. M., ANDERSON, G. M., GILLESPIE, S. M., SULLIVAN, B. & SHAYWITZ, S. E. 1994b. Aspartame, behavior, and cognitive function in children with attention deficit disorder. *Pediatrics*, 93, 70-5.
- SILVERMAN, D. T., HOOVER, R. N. & SWANSON, G. M. 1983. Artificial sweeteners and lower urinary tract cancer: hospital vs. population controls. *American Journal of Epidemiology*, 117, 326-34.
- SIMON, D., YEN, S. & COLE, P. 1975. Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract. *Journal of the National Cancer Institute*, 54, 587-91.
- SINGLETON, M. J., HEISER, C., JAMESSEN, K. & MATTES, R. D. 1999. Sweetener augmentation of serum triacylglycerol during a fat challenge test in humans. *Journal of the American College of Nutrition*, 18, 179-85.

- SMEETS, P. A. M., DE GRAAF, C., STAFLEU, A., VAN OSCH, M. J. P. & VAN DER GROND, J. 2005. Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82, 1011-6.
- SMEETS, P. A. M., WEIJZEN, P., DE GRAAF, C. & VIERGEVER, M. A. 2011. Consumption of caloric and non-caloric versions of a soft drink differentially affects brain activation during tasting. *Neuroimage*, 54, 1367-74.
- SOFFRITTI, M., BELPOGGI, F., DEGLI ESPOSTI, D. & LAMBERTINI, L. 2005. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *Eur. J. Oncol.*, 10, 00-00.
- SOFFRITTI, M., BELPOGGI, F., MANSERVIGI, M., TIBALDI, E., LAURIOLA, M., FALCIONI, L. & BUA, L. 2010. Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am J Ind Med*, 53, 1197-206.
- SORENSEN, L. B., RABEN, A., STENDER, S. & ASTRUP, A. 2005. Effect of sucrose on inflammatory markers in overweight humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 82, 421-7.
- SPIERS, P. A., SABOUNJIAN, L., REINER, A., MYERS, D. K., WURTMAN, J. & SCHOMER, D. L. 1998. Aspartame: neuropsychologic and neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 68, 531-7.
- STEGINK, L. D., BRUMMEL, M. C., PERSON, T. J., FILER, L. J., JR., BELL, E. F. & ZIEGLER, E. E. 1990. Effect of sucrose on the metabolic disposition of aspartame. *American Journal of Clinical Nutrition*, 52, 335-41.
- STELLMAN, S. D. & GARFINKEL, L. 1988. Patterns of artificial sweetener use and weight change in an American Cancer Society prospective study. *Appetite*, 11 Suppl 1, 85-91.
- STERN, S. B., BLEICHER, S. J., FLORES, A., GOMBOS, G., RECITAS, D. & SHU, J. 1976. Administration of aspartame in non-insulin-dependent diabetics. *Journal of Toxicology & Environmental Health*, 2, 429-39.
- STOKES, A. F., BELGER, A., BANICH, M. T. & BERNADINE, E. 1994. Effects of alcohol and chronic aspartame ingestion upon performance in aviation relevant cognitive tasks. *Aviation Space & Environmental Medicine*, 65, 7-15.
- STOKES, A. F., BELGER, A., BANICH, M. T. & TAYLOR, H. 1991. Effects of acute aspartame and acute alcohol ingestion upon the cognitive performance of pilots. *Aviation Space & Environmental Medicine*, 62, 648-53.
- STURGEON, S. R., HARTGE, P., SILVERMAN, D. T., KANTOR, A. F., LINEHAN, W. M., LYNCH, C. & HOOVER, R. N. 1994. Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis. *Epidemiology*, 5, 218-25.
- SULLIVAN, J. W. 1982. Epidemiologic survey of bladder cancer in greater New Orleans. *Journal of Urology*, 128, 281-3.
- SWITHERS, S. E. 2013. Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends Endocrinol Metab*, 24, 431-41.
- TAMAM, S., BELLISSIMO, N., PATEL, B. P., THOMAS, S. G. & ANDERSON, G. H. 2012. Overweight and obese boys reduce food intake in response to a glucose drink but fail to increase intake in response to exercise of short duration. *Applied Physiology, Nutrition, & Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition et Métabolisme*, 37, 520-9.
- TARNOPOLSKY, M. A., BOSMAN, M., MACDONALD, J. R., VANDEPUTTE, D., MARTIN, J. & ROY, B. D. 1997. Postexercise protein-carbohydrate and carbohydrate supplements increase muscle glycogen in men and women. *Journal of Applied Physiology*, 83, 1877-83.

- TATE, D. F., TURNER-MCGRIEVEY, G., LYONS, E., STEVENS, J., ERICKSON, K., POLZIEN, K., DIAMOND, M., WANG, X. & POPKIN, B. 2012. Replacing caloric beverages with water or diet beverages for weight loss in adults: main results of the Choose Healthy Options Consciously Everyday (CHOICE) randomized clinical trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 555-63.
- TREFZ, F., DE SONNEVILLE, L., MATTHIS, P., BENNINGER, C., LANZ-ENGLERT, B. & BICKEL, H. 1994. Neuropsychological and biochemical investigations in heterozygotes for phenylketonuria during ingestion of high dose aspartame (a sweetener containing phenylalanine). *Human Genetics*, 93, 369-74.
- ULBRICHT, C., ISAAC, R., MILKIN, T., POOLE, E. A., RUSIE, E., GRIMES SERRANO, J. M., WEISSNER, W., WINDSOR, R. C. & WOODS, J. 2010. An evidence-based systematic review of stevia by the Natural Standard Research Collaboration. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 8, 113-27.
- VAN DE VEN, M. L., WESTERTEP-PLANTENGA, M. S., WOUTERS, L. & SARIS, W. H. 1994. Effects of liquid preloads with different fructose/fibre concentrations on subsequent food intake and ratings of hunger in women. *Appetite*, 23, 139-46.
- VAN DEN EEDEN, S. K., KOEPESELL, T. D., LONGSTRETH, W. T., JR., VAN BELLE, G., DALING, J. R. & MCKNIGHT, B. 1994. Aspartame ingestion and headaches: a randomized crossover trial. *Neurology*, 44, 1787-93.
- VAN ESSEN, M. & GIBALA, M. J. 2006. Failure of protein to improve time trial performance when added to a sports drink. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38, 1476-83.
- VAN ZANT, R. S. & LEMON, P. W. 1997. Preexercise sugar feeding does not alter prolonged exercise muscle glycogen or protein catabolism. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 22, 268-79.
- VANSELOW, M. S., PEREIRA, M. A., NEUMARK-SZTAINER, D. & RAATZ, S. K. 2009. Adolescent beverage habits and changes in weight over time: findings from Project EAT. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90, 1489-95.
- WALKER, A. M., DREYER, N. A., FRIEDLANDER, E., LOUGHLIN, J., ROTHMAN, K. J. & KOHN, H. I. 1982. An independent analysis of the National Cancer Institute study on non-nutritive sweeteners and bladder cancer. *American Journal of Public Health*, 72, 376-81.
- WALTON, R. G., HUDAK, R. & GREEN-WAITE, R. J. 1993. Adverse reactions to aspartame: double-blind challenge in patients from a vulnerable population. *Biological Psychiatry*, 34, 13-7.
- WIEBE, N., PADWAL, R., FIELD, C., MARKS, S., JACOBS, R. & TONELLI, M. 2011. A systematic review on the effect of sweeteners on glycemic response and clinically relevant outcomes. *BMC Medicine*, 9, 123.
- WILLIAMS, C. L., STROBINO, B. A. & BROTANEK, J. 2007. Weight control among obese adolescents: a pilot study. *Int J Food Sci Nutr*, 58, 217-30.
- WILSON, J. F. 1994. Does type of milk beverage affect lunchtime eating patterns and food choice by preschool children? *Appetite*, 23, 90-2.
- WOOLEY, O. W., WOOLEY, S. C. & DUNHAM, R. B. 1972. Calories and sweet taste: effects on sucrose preference in the obese and nonobese. *Physiology & Behavior*, 9, 765-8.
- WOOLEY, O. W., WOOLEY, S. C. & WOODS, W. A. 1975. Effect of calories on appetite for palatable food in obese and nonobese humans. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 619-625.
- WYNDER, E. L., DIECK, G. S. & HALL, N. E. 1986. Case-control study of decaffeinated coffee consumption and pancreatic cancer. *Cancer Research*, 46, 5360-3.
- WYNDER, E. L. & GOLDSMITH, R. 1977. The epidemiology of bladder cancer: a second look. *Cancer*, 40, 1246-68.

- WYNDER, E. L. & STELLMAN, S. D. 1980. Artificial sweetener use and bladder cancer: a case-control study. *Science*, 207, 1214-6.
- YEOMANS, M. R. 1998. Taste, palatability and the control of appetite. *Proc Nutr Soc*, 57, 609-15.
- YEOMANS, M. R., LEITCH, M., GOULD, N. J. & MOBINI, S. 2008. Differential hedonic, sensory and behavioral changes associated with flavor-nutrient and flavor-flavor learning. *Physiology & Behavior*, 93, 798-806.
- YU, Y., HU, J., WANG, P. P., ZOU, Y., QI, Y., ZHAO, P. & XE, R. 1997. Risk factors for bladder cancer: a case-control study in northeast China.[Erratum appears in Eur J Cancer Prev 1998 Apr;7(2):171]. *European Journal of Cancer Prevention*, 6, 363-9.
-

ANNEXES

Annexe 1 : Décision d'autosaisine



Décision n°2011-06-241 d'auto-saisine

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

Décide :

Article 1^{er}.- L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit, en accord avec le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine » de la question suivante : évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses.

Article 2.- Cette auto-saisine est enregistrée sous le numéro : **2011 -SA- 0 1 6 1**

Article 3.- Cette auto-saisine sera traitée par le groupe de travail « Evaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses »

Article 4.- Un avis sera émis par l'Agence d'ici au 1^{er} janvier 2013.

Article 5.- Cette saisine est pilotée par l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition de la Direction de l'évaluation des risques.

Article 6.- Le directeur de l'évaluation des risques est responsable de l'application de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Fait à Maisons-Alfort, le **30 JUIN 2011**

Marc MORTUREUX

Annexe 2 : Apports en édulcorants intenses dans la population française

MATERIEL & METHODE

1. Données de consommation alimentaire

1.1. Population générale

Les données de consommation utilisées proviennent d'une étude individuelle et nationale sur les consommations alimentaires INCA2 (Anses, 2009).

Cette étude s'est déroulée en trois vagues entre fin 2005 et avril 2007 afin de tenir compte des variations saisonnières. Elle a inclus 1918 adultes et 1444 enfants.

Deux populations distinctes ont été incluses dans l'étude : les enfants de 3 à 17 ans et les adultes de 18 à 79 ans. Le recueil des consommations alimentaires a été réalisé avec un carnet de consommation de 7 jours consécutifs. Cette méthodologie était nécessaire pour réaliser des évaluations de risque, chronique sur longue période et aiguë sur courte période. Chaque journée était décomposée en 3 repas et 3 prises inter-repas.

Pour chaque prise ou repas, le participant devait décrire le détail de tous les aliments et boissons consommés, estimer la quantité consommée à l'aide d'un manuel de photographies de portions, ou de mesures ménagères ou encore de grammages ou volumes unitaires, et indiquer les informations sur le type de produit (industriel/fait maison, frais/boîtes de conserve/surgelé, enrichi/allégé/ou non).

Les informations recueillies sur les carnets de consommation alimentaire et de compléments ont été vérifiées et harmonisées par des diététiciennes. La codification des aliments a reposé sur la nomenclature INCA2 en 43 groupes créée spécifiquement pour l'étude et enrichie par rapport à la version précédente utilisée dans l'étude INCA1. Cette nomenclature est compatible avec celle de la composition nutritionnelle des aliments du Centre d'information sur la qualité des aliments (CIQUAL) de l'Afssa.

Les aliments consommés et pouvant contenir des édulcorants ont été regroupés en 5 catégories d'aliments :

- Boissons (n=7 aliments) : sodas light, colas light,
- Desserts (n=8) : fromages blancs/yaourts light, compotes light,
- Confiseries (n=2) : chewing-gums light, chocolat light,
- Edulcorants (n=3) : édulcorants de table
- Autres (n=28) : cidre, bière, vin, moutarde, conserves de poissons, confiture light.

1.2. Population des jeunes diabétiques

Les données de consommation réelle des enfants diabétiques proviennent d'une étude française (Garnier-Sagne et al., 2001) réalisée par carnet alimentaire de 5 jours et conduite sur une population de 227 jeunes diabétiques (112 filles et 115 garçons), membres de l'association d'Aide aux Jeunes Diabétiques, répartis sur 65 départements et âgés de 2 à 20

ans. En effet, les jeunes diabétiques sont considérés comme étant une population cible à prendre en compte au regard d'une plus forte consommation d'édulcorants.

Les aliments consommés ont été regroupés en 5 catégories d'aliments :

- Boissons (n=4) : sodas light, colas light,
- Desserts (n=7) : fromages blancs/yaourts light, compotes light,
- Confiseries (n=5) : chewing-gums et bonbons light, chocolat light, pâte à tartiner light,
- Édulcorants (n=8) : édulcorants de table
- Autres (n=6) : cidre, bière, moutarde, conserves de poissons, confiture light.

1.3. Population des femmes enceintes

Les données de consommation des femmes enceintes proviennent de l'étude EDEN menée par l'INSERM Villejuif depuis 2003 pour étudier les déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l'enfant. 2000 femmes enceintes ont été recrutées avant la 24ème semaine d'aménorrhée sur 2 sites : 2 maternités de CHU de Nancy et Poitiers. Elles ont été suivies pendant leur fin de grossesse puis leurs enfants issus de cette grossesse ont été suivis pendant 5 ans. L'étude comprend entre autres des mesures de l'état de santé, du métabolisme, de l'alimentation maternelle, des échanges mère/enfant, des mesures de la croissance fœtale, de l'alimentation du nouveau-né. Plusieurs questionnaires et examens cliniques sont donc réalisés sur la mère et l'enfant. Les données alimentaires dont nous disposons sont celles sur l'alimentation de la mère au cours des 3 derniers mois de grossesse. Le recueil a été fait par un questionnaire de type fréquentiel auto-administré auprès de la mère dans les 3 jours qui ont suivi la naissance. La population incluse en janvier 2006 est celle pour laquelle le questionnaire alimentaire en suite de couches (rempli dans les 3 jours après l'accouchement) relatif à l'alimentation des 3 derniers mois était valide. Certaines variables n'étant pas toujours renseignées (poids de l'individu, fréquences de consommations manquantes pour les aliments considérés), la population étudiée est, au final, de 1592 femmes.

Les aliments consommés ont été regroupés en 3 catégories d'aliments :

- Boissons (n=2 aliments) : sodas light, colas light,
- Desserts (n=8) : fromages blancs ou yaourts light,
- Édulcorants (n=3) : sucre light

2. Teneurs en édulcorants

Les édulcorants étudiés sont les suivants :

- Acésulfame K,
- Aspartame,
- Cyclamate,
- Saccharine,
- Sucralose,
- Sels d'aspartame-acésulfame K

Les teneurs en édulcorants dans les aliments ont été définies à partir :

- des doses maximales d'emploi (DME) : pour les catégories des boissons, desserts, confiseries et autres, les DME, exprimées en mg/kg, sont fixées dans la directive 94/35/CE. Concernant les édulcorants de table, comme il n'existe pas de DME dans la réglementation, les doses maximales ont été établies sur la base des données de composition en aspartame provenant de l'enquête sur les jeunes diabétiques ;
- des données d'usages (DU) fournies par les industriels pour les boissons, édulcorants de table et chewing-gums et exprimées en mg/kg. Pour chaque aliment sont fournies une fourchette mini-maxi et/ou une valeur typique (sur la base des 3 plus grosses références de la catégorie d'aliment). Il a été décidé de choisir la valeur maximale de la fourchette et la valeur typique et si plusieurs valeurs sont disponibles pour une catégorie d'aliments, la teneur moyenne est calculée ;
- des données d'occurrence (DO) fournies par l'Observatoire de la Qualité des Aliments (Oqali). Il s'agit des fréquences de présence des édulcorants intenses au sein des produits transformés disponibles sur le marché français. Les catégories d'aliments concernées par ces données sont les boissons, desserts, confiseries, autres (ne sont pris en compte que les aliments figurant la directive 95/34/CE).

II.3. Calcul des apports en édulcorants

Les apports ont été calculés à partir des données de consommation des 3 enquêtes et des teneurs en édulcorants décrites dans le paragraphe précédent.

Deux scénarios sont proposés pour l'attribution d'une teneur à un aliment :

- 1^{er} scénario « DME/DU » : une donnée d'usage est attribuée à un aliment si celle-ci est disponible, sinon, la dose maximale d'emploi lui est affectée,
- 2^{ème} scénario « (DME/DU)*DO » : un pourcentage correspondant à la fréquence de présence de l'édulcorant au sein de l'aliment est appliqué à la teneur définie par le 1^{er} scénario. Si l'occurrence n'est pas connue pour un aliment, il lui est attribué 100% (cette valeur maximaliste conserve la teneur définie par le 1^{er} scénario).

III. RESULTATS

Apports par édulcorant et par catégorie d'aliments – **SCENARIO 1****Adultes Hommes (INCA2) – scénario 1**

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	776	13	71	0,02	0,13	58	7	139	400	0,26	0,89
	desserts	776	7	50	0,03	0,21	94	12	59	143	0,28	0,67
	confiseries	776	0	0	0,01	0,00	26	3	6	20	0,17	0,52
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,38	1,58	510	66	120	393	0,58	1,77
	Total	776	98	393	0,45	1,72	570	73	134	466	0,61	1,92
Aspartame	boissons	776	13	71	0,05	0,25	58	7	139	400	0,54	1,58
	desserts	776	7	50	0,09	0,61	94	12	59	143	0,79	1,92
	confiseries	776	0	0	0,01	0,00	26	3	6	20	0,43	1,31
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,63	2,64	510	66	120	393	0,96	3,01
	Total	776	98	393	0,79	3,01	570	73	134	466	1,08	3,65
Cyclamate	boissons	776	13	71	0,04	0,22	58	7	139	400	0,47	1,40
	desserts	776	7	50	0,02	0,15	94	12	59	143	0,20	0,48
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,02	0,04	510	5	120	393	0,28	0,97
	Total	776	98	393	0,09	0,48	570	27	134	466	0,32	1,27
Saccharine	boissons	776	13	71	0,01	0,07	58	7	139	400	0,14	0,45
	desserts	776	7	50	0,01	0,06	94	12	59	143	0,08	0,19
	confiseries	776	0	0	0,00	0,00	26	3	6	20	0,11	0,33
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,09	0,36	510	66	120	393	0,13	0,45
	Total	776	98	393	0,12	0,54	570	73	134	466	0,17	0,58
Sucralose	boissons	776	13	71	0,04	0,19	58	7	139	400	0,46	1,67
	desserts	776	7	50	0,04	0,24	94	12	59	143	0,32	0,77
	confiseries	776	0	0	0,01	0,00	26	3	6	20	0,17	0,51
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,25	1,04	510	66	120	393	0,38	1,23
	Total	776	98	393	0,34	1,38	570	73	134	466	0,47	1,73
Sels d'aspartate	boissons	776	13	71	0,06	0,31	58	7	139	400	0,66	1,95
	desserts	776	7	50	0,03	0,21	94	12	59	143	0,28	0,67
	confiseries	776	0	0	0,01	0,00	26	3	6	20	0,23	0,68
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,38	1,58	510	66	120	393	0,58	1,75
	Total	776	79	393	0,48	2,03	570	73	134	466	0,66	2,17

%cons = pourcentage de consommateurs

Adultes Femmes (INCA2) – scénario 1

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	1142	11	57	0,03	0,16	107	9	108	424	0,29	1,07
	desserts	1142	14	89	0,08	0,47	268	23	62	167	0,34	0,91
	confiseries	1142	0	0	0,00	0,01	66	6	2	8	0,05	0,24
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,15	0,64	599	52	45	153	0,30	0,97
	Total	1142	48	197	0,29	1,26	787	69	71	264	0,44	1,41
Aspartame	boissons	1142	11	57	0,04	0,25	107	9	108	424	0,45	1,59
	desserts	1142	14	89	0,22	1,35	268	23	62	167	0,98	2,60
	confiseries	1142	0	0	0,01	0,03	66	6	2	8	0,14	0,60
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,24	0,91	599	52	45	153	0,47	1,52
	Total	1142	48	197	0,54	2,35	787	69	71	264	0,81	2,88
Cyclamate	boissons	1142	11	57	0,04	0,26	107	9	108	424	0,45	1,67
	desserts	1142	14	89	0,05	0,34	268	23	62	167	0,24	0,65
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,05	0,23	599	10	45	153	0,49	1,84
	Total	1142	48	197	0,18	0,92	787	42	71	264	0,43	1,71
Saccharine	boissons	1142	11	57	0,01	0,08	107	9	108	424	0,14	0,53
	desserts	1142	14	89	0,02	0,14	268	23	62	167	0,10	0,26
	confiseries	1142	0	0	0,00	0,01	66	6	2	8	0,04	0,15
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,04	0,14	599	52	45	153	0,09	0,23
	Total	1142	48	197	0,11	0,51	787	69	71	264	0,17	0,69
Sucralose	boissons	1142	11	57	0,05	0,29	107	9	108	424	0,53	1,98
	desserts	1142	14	89	0,09	0,54	268	23	62	167	0,39	1,04
	confiseries	1142	0	0	0,00	0,01	66	6	2	8	0,06	0,24
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,09	0,34	599	52	45	153	0,18	0,51
	Total	1142	48	197	0,27	1,20	787	69	71	264	0,39	1,49
Sels d'aspartame	boissons	1142	11	57	0,06	0,36	107	9	108	424	0,63	2,33
	desserts	1142	14	89	0,08	0,47	268	23	62	167	0,34	0,91
	confiseries	1142	0	0	0,00	0,02	66	6	2	8	0,07	0,31
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,15	0,64	599	52	45	153	0,30	0,97
	Total	1142	48	197	0,33	1,38	787	69	71	264	0,49	1,94

%cons = pourcentage de consommateurs

Enfants 3-10 ans (INCA2) – scénario 1

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	570	9	59	0,05	0,32	87	15	62	143	0,38	1,21
	desserts	570	5	36	0,07	0,50	99	17	31	79	0,45	1,10
	confiseries	570	0	0	0,00	0,00	26	5	1	4	0,07	0,16
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,02	0,09	58	10	7	32	0,15	0,60
	Total	570	15	85	0,15	0,84	219	38	40	131	0,40	1,16
Aspartame	boissons	570	9	59	0,12	0,54	87	15	62	143	0,81	3,25
	desserts	570	5	36	0,20	1,43	99	17	31	79	1,29	3,14
	confiseries	570	0	0	0,01	0,00	26	5	1	4	0,18	0,41
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,02	0,10	58	10	7	32	0,18	0,69
	Total	570	15	85	0,35	2,14	219	38	40	131	0,95	3,14
Cyclamate	boissons	570	9	59	0,09	0,56	87	15	62	143	0,63	1,57
	desserts	570	5	36	0,05	0,36	99	17	31	79	0,32	0,79
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,01	0,00	58	3	7	32	0,28	0,60
	Total	570	15	85	0,15	0,86	219	31	40	131	0,53	1,43
Saccharine	boissons	570	9	59	0,03	0,18	87	15	62	143	0,18	0,50
	desserts	570	5	36	0,02	0,14	99	17	31	79	0,13	0,31
	confiseries	570	0	0	0,00	0,00	26	5	1	4	0,05	0,10
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,00	0,03	58	10	7	32	0,04	0,12
	Total	570	15	85	0,05	0,29	219	38	40	131	0,15	0,46
Sucralose	boissons	570	9	59	0,08	0,54	87	15	62	143	0,58	1,58
	desserts	570	5	36	0,08	0,57	99	17	31	79	0,52	1,26
	confiseries	570	0	0	0,00	0,00	26	5	1	4	0,07	0,16
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,01	0,03	58	10	7	32	0,06	0,24
	Total	570	15	85	0,17	0,99	219	38	40	131	0,48	1,50
Sels d'aspartame	boissons	570	9	59	0,13	0,79	87	15	62	143	0,88	2,20
	desserts	570	5	36	0,07	0,50	99	17	31	79	0,45	1,10
	confiseries	570	0	0	0,00	0,00	26	5	1	4	0,09	0,21
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,02	0,09	58	10	7	32	0,15	0,60
	Total	570	15	85	0,22	1,16	219	38	40	131	0,60	1,93

%cons = pourcentage de consommateurs

Enfants 11-17 ans (INCA2) – scénario 1

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	874	15	91	0,04	0,25	113	13	101	321	0,27	0,86
	desserts	874	4	36	0,03	0,20	100	11	32	71	0,20	0,42
	confiseries	874	0	1	0,01	0,03	80	9	2	8	0,08	0,29
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,05	0,28	177	20	30	130	0,24	0,93
	Total	874	25	130	0,12	0,64	376	43	58	255	0,28	0,93
Aspartame	boissons	874	15	91	0,06	0,42	113	13	101	321	0,42	1,30
	desserts	874	4	36	0,07	0,57	100	11	32	71	0,58	1,19
	confiseries	874	0	1	0,02	0,07	80	9	2	8	0,19	0,72
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,07	0,42	177	20	30	130	0,35	1,20
	Total	874	25	130	0,22	1,03	376	43	58	255	0,51	1,41
Cyclamate	boissons	874	15	91	0,07	0,39	113	13	101	321	0,47	1,59
	desserts	874	4	36	0,02	0,14	100	11	32	71	0,14	0,30
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,01	0,00	177	4	30	130	0,32	1,07
	Total	874	25	130	0,10	0,56	376	25	58	255	0,37	1,35
Saccharine	boissons	874	15	91	0,02	0,11	113	13	101	321	0,13	0,43
	desserts	874	4	36	0,01	0,06	100	11	32	71	0,06	0,12
	confiseries	874	0	1	0,00	0,02	80	9	2	8	0,05	0,18
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,01	0,06	177	20	30	130	0,06	0,18
	Total	874	25	130	0,04	0,20	376	43	58	255	0,10	0,34
Sucralose	boissons	874	15	91	0,07	0,40	113	13	101	321	0,46	1,62
	desserts	874	4	36	0,03	0,23	100	11	32	71	0,23	0,48
	confiseries	874	0	1	0,01	0,03	80	9	2	8	0,08	0,28
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,03	0,15	177	20	30	130	0,13	0,50
	Total	874	25	130	0,13	0,57	376	43	58	255	0,30	1,12
Sels d'aspartame	boissons	874	15	91	0,10	0,55	113	13	101	321	0,66	2,23
	desserts	874	4	36	0,03	0,20	100	11	32	71	0,20	0,42
	confiseries	874	0	1	0,01	0,04	80	9	2	8	0,10	0,38
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,05	0,28	177	20	30	130	0,23	0,78
	Total	874	25	130	0,18	0,86	376	43	58	255	0,41	1,64

%cons = pourcentage de consommateurs

Jeunes diabétiques – scénario 1

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	227	64	266	0,27	1,11	106	47	136	336	0,58	1,56
	desserts	227	16	85	0,16	0,75	71	31	52	137	0,52	1,30
	confiseries	227	1	6	0,02	0,12	79	35	3	10	0,06	0,21
	édulcorants	227	1	3	0,25	1,19	94	41	1	5	0,60	1,65
	autres	227	2	8	0,02	0,13	37	16	9	44	0,12	0,41
	Total	227	83	321	0,73	2,20	193	85	98	333	0,85	2,54
Aspartame	boissons	227	64	266	0,39	1,67	106	47	136	336	0,84	2,22
	desserts	227	16	85	0,47	2,16	71	31	52	137	1,49	3,71
	confiseries	227	1	6	0,05	0,30	79	35	3	10	0,14	0,46
	édulcorants	227	1	3	0,08	0,50	94	41	1	5	0,20	1,00
	autres	227	2	8	0,02	0,15	37	16	9	44	0,14	0,56
	Total	227	83	321	1,01	3,56	193	85	98	333	1,19	3,76
Cyclamate	boissons	227	64	266	0,43	1,91	106	47	136	336	0,92	2,44
	desserts	227	16	85	0,12	0,54	71	31	52	137	0,37	0,93
	confiseries	227	1	6	0,00	0,00	79	0	3	10	0,07	0,07
	édulcorants	227	1	3	0,25	1,19	94	41	1	5	0,60	1,65
	autres	227	2	8	0,01	0,13	37	7	9	44	0,22	0,41
	Total	227	83	321	0,81	2,71	193	79	98	333	1,02	2,78
Saccharine	boissons	227	64	266	0,14	0,56	106	47	136	336	0,29	0,78
	desserts	227	16	85	0,05	0,22	71	31	52	137	0,15	0,37
	confiseries	227	1	6	0,02	0,12	79	35	3	10	0,06	0,15
	édulcorants	227	1	3	0,25	1,19	94	41	1	5	0,60	1,65
	autres	227	2	8	0,01	0,05	37	16	9	44	0,05	0,08
	Total	227	83	321	0,46	1,63	193	85	98	333	0,54	1,70
Sucralose	boissons	227	64	266	0,51	2,09	106	47	136	336	1,08	2,93
	desserts	227	16	85	0,19	0,86	71	31	52	137	0,60	1,49
	confiseries	227	1	6	0,02	0,12	79	35	3	10	0,07	0,22
	édulcorants	227	1	3	0,08	0,50	94	41	1	5	0,19	0,99
	autres	227	2	8	0,01	0,05	37	16	9	44	0,05	0,19
	Total	227	83	321	0,81	2,56	193	85	98	333	0,95	3,11
Sels d'aspartame	boissons	227	64	266	0,60	2,67	106	47	136	336	1,28	3,42
	desserts	227	16	85	0,16	0,75	71	31	52	137	0,52	1,30
	confiseries	227	1	6	0,03	0,15	79	35	3	10	0,08	0,29
	édulcorants	227	1	3	0,25	1,19	94	41	1	5	0,60	1,65
	autres	227	2	8	0,02	0,13	37	16	9	44	0,12	0,41
	Total	227	83	321	1,06	3,63	193	85	98	333	1,25	3,77

%cons = pourcentage de consommateurs

Femmes enceintes (EDEN) – scénario 1

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	1592	47	224	0,11	0,57	628	39	119	600	0,27	1,60
	desserts	1592	57	326	0,32	1,73	905	57	100	326	0,57	1,93
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	0,45	2,06	1142	72	145	523	0,63	2,19
Aspartame	boissons	1592	47	224	0,14	0,73	628	39	119	600	0,36	2,02
	desserts	1592	57	326	0,92	4,94	905	57	100	326	1,62	5,53
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	1,09	5,32	1142	72	145	523	1,52	5,63
Cyclamate	boissons	1592	47	224	0,18	0,95	628	39	119	600	0,47	2,50
	desserts	1592	57	326	0,23	1,23	905	57	100	326	0,41	1,38
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	0,44	1,68	1142	72	145	523	0,61	1,95
Saccharine	boissons	1592	47	224	0,05	0,23	628	39	119	600	0,11	0,64
	desserts	1592	57	326	0,09	0,49	905	57	100	326	0,16	0,55
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	0,16	0,65	1142	72	145	523	0,22	0,74
Sucralose	boissons	1592	47	224	0,17	0,86	628	39	119	600	0,42	2,32
	desserts	1592	57	326	0,37	1,98	905	57	100	326	0,65	2,21
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	0,56	2,41	1142	72	145	523	0,78	2,62
Sels d'aspartame	boissons	1592	47	224	0,26	1,33	628	39	119	600	0,65	3,50
	desserts	1592	57	326	0,32	1,73	905	57	100	326	0,57	1,93
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	0,60	2,35	1142	72	145	523	0,84	2,70

%cons = pourcentage de consommateurs

Apports par édulcorant et par catégorie d'aliments – SCENARIO 2

Adultes Hommes (INCA2) – scénario 2

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	776	13	71	0,02	0,12	58	7	139	400	0,25	0,88
	desserts	776	7	50	0,03	0,16	94	12	59	143	0,23	0,67
	confiseries	776	0	0	0,01	0,00	26	3	6	20	0,17	0,52
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,38	1,58	510	66	120	393	0,57	1,77
	Total	776	98	393	0,44	1,72	570	73	134	466	0,60	1,91
Aspartame	boissons	776	13	71	0,05	0,21	58	7	139	400	0,51	1,56
	desserts	776	7	50	0,07	0,43	94	12	59	143	0,62	1,81
	confiseries	776	0	0	0,01	0,00	26	3	6	20	0,43	1,31
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,63	2,64	510	66	120	393	0,96	3,01
	Total	776	98	393	0,77	3,00	570	73	134	466	1,05	3,65
Cyclamate	boissons	776	13	71	0,02	0,06	58	7	139	400	0,17	0,65
	desserts	776	7	50	0,00	0,02	94	12	59	143	0,04	0,14
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,02	0,04	510	5	120	393	0,28	0,97
	Total	776	98	393	0,05	0,23	570	27	134	466	0,16	0,82
Saccharine	boissons	776	13	71	0,00	0,01	58	7	139	400	0,05	0,21
	desserts	776	7	50	0,01	0,06	94	12	59	143	0,08	0,19
	confiseries	776	0	0	0,00	0,00	26	3	6	20	0,11	0,33
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,09	0,36	510	66	120	393	0,13	0,45
	Total	776	98	393	0,11	0,46	570	73	134	466	0,15	0,56
Sucralose	boissons	776	13	71	0,00	0,02	58	7	139	400	0,04	0,13
	desserts	776	7	50	0,01	0,11	94	12	59	143	0,10	0,24
	confiseries	776	0	0	0,01	0,00	26	3	6	20	0,17	0,51
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,25	1,04	510	66	120	393	0,38	1,23
	Total	776	98	393	0,28	1,13	570	73	134	466	0,38	1,20
Sels d'aspartame	boissons	776	13	71	0,06	0,31	58	7	139	400	0,66	1,95
	desserts	776	7	50	0,03	0,21	94	12	59	143	0,28	0,67
	confiseries	776	0	0	0,01	0,00	26	3	6	20	0,23	0,68
	édulcorants	776	0	0	0,01	0,02	66	9	1	6	0,12	0,60
	autres	776	79	344	0,38	1,58	510	66	120	393	0,58	1,75
	Total	776	98	393	0,48	2,03	570	73	134	466	0,66	2,17

%cons = pourcentage de consommateurs

Adultes Femmes (INCA2) – scénario 2

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	1142	11	57	0,03	0,16	107	9	108	424	0,28	1,05
	desserts	1142	14	89	0,05	0,35	268	23	62	167	0,24	0,79
	confiseries	1142	0	0	0,00	0,01	66	6	2	8	0,05	0,24
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,15	0,64	599	52	45	153	0,29	0,97
	Total	1142	48	197	0,27	1,14	787	69	71	264	0,40	1,35
Aspartame	boissons	1142	11	57	0,04	0,24	107	9	108	424	0,43	1,54
	desserts	1142	14	89	0,14	0,93	268	23	62	167	0,64	2,13
	confiseries	1142	0	0	0,01	0,03	66	6	2	8	0,14	0,60
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,24	0,91	599	52	45	153	0,47	1,51
	Total	1142	48	197	0,47	2,12	787	69	71	264	0,69	2,46
Cyclamate	boissons	1142	11	57	0,01	0,04	107	9	108	424	0,09	0,31
	desserts	1142	14	89	0,02	0,13	268	23	62	167	0,09	0,32
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,05	0,23	599	10	45	153	0,49	1,84
	Total	1142	48	197	0,11	0,58	787	42	71	264	0,26	1,09
Saccharine	boissons	1142	11	57	0,00	0,01	107	9	108	424	0,03	0,10
	desserts	1142	14	89	0,02	0,14	268	23	62	167	0,10	0,26
	confiseries	1142	0	0	0,00	0,01	66	6	2	8	0,04	0,15
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,04	0,14	599	52	45	153	0,09	0,23
	Total	1142	48	197	0,10	0,42	787	69	71	264	0,15	0,66
Sucralose	boissons	1142	11	57	0,00	0,02	107	9	108	424	0,03	0,10
	desserts	1142	14	89	0,03	0,18	268	23	62	167	0,16	0,51
	confiseries	1142	0	0	0,00	0,01	66	6	2	8	0,06	0,24
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,09	0,34	599	52	45	153	0,18	0,51
	Total	1142	48	197	0,16	0,69	787	69	71	264	0,24	1,00
Sels d'aspartame	boissons	1142	11	57	0,06	0,36	107	9	108	424	0,63	2,33
	desserts	1142	14	89	0,08	0,47	268	23	62	167	0,34	0,91
	confiseries	1142	0	0	0,00	0,02	66	6	2	8	0,07	0,31
	édulcorants	1142	0	1	0,03	0,08	172	15	2	10	0,22	1,26
	autres	1142	23	86	0,15	0,64	599	52	45	153	0,30	0,97
	Total	1142	48	197	0,33	1,38	787	69	71	264	0,49	1,94

%cons = pourcentage de consommateurs

Enfants 3-10 ans (INCA2) – scénario 2

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	570	9	59	0,05	0,32	87	15	62	143	0,36	1,07
	desserts	570	5	36	0,02	0,04	99	17	31	79	0,13	0,93
	confiseries	570	0	0	0,00	0,00	26	5	1	4	0,07	0,16
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,02	0,04	58	10	7	32	0,14	0,60
	Total	570	15	85	0,09	0,56	219	38	40	131	0,25	0,93
Aspartame	boissons	570	9	59	0,11	0,52	87	15	62	143	0,74	3,25
	desserts	570	5	36	0,06	0,12	99	17	31	79	0,35	2,52
	confiseries	570	0	0	0,01	0,00	26	5	1	4	0,18	0,41
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,02	0,04	58	10	7	32	0,17	0,69
	Total	570	15	85	0,19	1,11	219	38	40	131	0,52	2,35
Cyclamate	boissons	570	9	59	0,04	0,17	87	15	62	143	0,30	1,55
	desserts	570	5	36	0,04	0,34	99	17	31	79	0,25	0,67
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,01	0,00	58	3	7	32	0,28	0,60
	Total	570	15	85	0,09	0,46	219	31	40	131	0,33	1,06
Saccharine	boissons	570	9	59	0,01	0,04	87	15	62	143	0,08	0,43
	desserts	570	5	36	0,02	0,14	99	17	31	79	0,13	0,31
	confiseries	570	0	0	0,00	0,00	26	5	1	4	0,05	0,10
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,00	0,03	58	10	7	32	0,04	0,12
	Total	570	15	85	0,04	0,20	219	38	40	131	0,10	0,37
Sucralose	boissons	570	9	59	0,01	0,04	87	15	62	143	0,07	0,31
	desserts	570	5	36	0,06	0,43	99	17	31	79	0,39	1,07
	confiseries	570	0	0	0,00	0,00	26	5	1	4	0,07	0,16
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,01	0,03	58	10	7	32	0,06	0,24
	Total	570	15	85	0,08	0,48	219	38	40	131	0,22	0,81
Sels d'aspartame	boissons	570	9	59	0,13	0,79	87	15	62	143	0,88	2,20
	desserts	570	5	36	0,07	0,50	99	17	31	79	0,45	1,10
	confiseries	570	0	0	0,00	0,00	26	5	1	4	0,09	0,21
	édulcorants	570	0	0	0,00	0,00	4	1	0	1	0,08	0,23
	autres	570	1	4	0,02	0,09	58	10	7	32	0,15	0,60
	Total	570	15	85	0,22	1,16	219	38	40	131	0,60	1,93

%cons = pourcentage de consommateurs

Enfants 11-17 ans (INCA2) – scénario 2

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	874	15	91	0,04	0,24	113	13	101	321	0,26	0,85
	desserts	874	4	36	0,02	0,18	100	11	32	71	0,14	0,40
	confiseries	874	0	1	0,01	0,03	80	9	2	8	0,08	0,29
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,04	0,28	177	20	30	130	0,23	0,93
	Total	874	25	130	0,11	0,58	376	43	58	255	0,25	0,91
Aspartame	boissons	874	15	91	0,06	0,38	113	13	101	321	0,39	1,26
	desserts	874	4	36	0,05	0,48	100	11	32	71	0,39	1,09
	confiseries	874	0	1	0,02	0,07	80	9	2	8	0,19	0,72
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,07	0,42	177	20	30	130	0,34	1,20
	Total	874	25	130	0,19	0,90	376	43	58	255	0,44	1,34
Cyclamate	boissons	874	15	91	0,03	0,13	113	13	101	321	0,18	1,03
	desserts	874	4	36	0,01	0,02	100	11	32	71	0,05	0,18
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,01	0,00	177	4	30	130	0,32	1,07
	Total	874	25	130	0,05	0,22	376	25	58	255	0,17	0,74
Saccharine	boissons	874	15	91	0,00	0,03	113	13	101	321	0,03	0,09
	desserts	874	4	36	0,01	0,06	100	11	32	71	0,06	0,12
	confiseries	874	0	1	0,00	0,02	80	9	2	8	0,05	0,18
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,01	0,06	177	20	30	130	0,06	0,18
	Total	874	25	130	0,03	0,12	376	43	58	255	0,07	0,24
Sucralose	boissons	874	15	91	0,01	0,03	113	13	101	321	0,04	0,11
	desserts	874	4	36	0,01	0,09	100	11	32	71	0,10	0,28
	confiseries	874	0	1	0,01	0,03	80	9	2	8	0,08	0,28
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,03	0,15	177	20	30	130	0,13	0,50
	Total	874	25	130	0,05	0,28	376	43	58	255	0,12	0,43
Sels d'aspartame	boissons	874	15	91	0,10	0,55	113	13	101	321	0,66	2,23
	desserts	874	4	36	0,03	0,20	100	11	32	71	0,20	0,42
	confiseries	874	0	1	0,01	0,04	80	9	2	8	0,10	0,38
	édulcorants	874	0	0	0,00	0,00	12	1	1	2	0,13	0,28
	autres	874	6	36	0,05	0,28	177	20	30	130	0,23	0,78
	Total	874	25	130	0,18	0,86	376	43	58	255	0,41	1,64

%cons = pourcentage de consommateurs

Jeunes diabétiques – scénario 2

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	227	64	266	0,27	1,11	106	47	136	336	0,58	1,56
	desserts	227	16	85	0,08	0,47	71	31	52	137	0,26	1,02
	confiseries	227	1	6	0,02	0,11	79	35	3	10	0,06	0,21
	édulcorants	227	1	3	0,25	1,19	94	41	1	5	0,60	1,65
	autres	227	2	8	0,02	0,13	37	16	9	44	0,12	0,41
	Total	227	83	321	0,64	2,05	193	85	98	333	0,75	2,13
Aspartame	boissons	227	64	266	0,39	1,67	106	47	136	336	0,84	2,22
	desserts	227	16	85	0,22	1,27	71	31	52	137	0,71	2,76
	confiseries	227	1	6	0,05	0,30	79	35	3	10	0,14	0,46
	édulcorants	227	1	3	0,08	0,50	94	41	1	5	0,20	1,00
	autres	227	2	8	0,02	0,13	37	16	9	44	0,13	0,56
	Total	227	83	321	0,77	2,59	193	85	98	333	0,90	2,94
Cyclamate	boissons	227	64	266	0,42	1,74	106	47	136	336	0,91	2,44
	desserts	227	16	85	0,07	0,41	71	31	52	137	0,21	0,76
	confiseries	227	1	6	0,00	0,00	79	0	3	10	0,07	0,07
	édulcorants	227	1	3	0,25	1,19	94	41	1	5	0,60	1,65
	autres	227	2	8	0,01	0,13	37	7	9	44	0,22	0,41
	Total	227	83	321	0,75	2,50	193	79	98	333	0,95	2,73
Saccharine	boissons	227	64	266	0,13	0,56	106	47	136	336	0,29	0,78
	desserts	227	16	85	0,05	0,22	71	31	52	137	0,15	0,37
	confiseries	227	1	6	0,02	0,12	79	35	3	10	0,06	0,15
	édulcorants	227	1	3	0,25	1,19	94	41	1	5	0,60	1,65
	autres	227	2	8	0,01	0,05	37	16	9	44	0,05	0,08
	Total	227	83	321	0,46	1,63	193	85	98	333	0,54	1,70
Sucralose	boissons	227	64	266	0,51	2,09	106	47	136	336	1,08	2,93
	desserts	227	16	85	0,12	0,66	71	31	52	137	0,38	1,21
	confiseries	227	1	6	0,02	0,12	79	35	3	10	0,07	0,22
	édulcorants	227	1	3	0,08	0,50	94	41	1	5	0,19	0,99
	autres	227	2	8	0,01	0,05	37	16	9	44	0,05	0,19
	Total	227	83	321	0,74	2,54	193	85	98	333	0,87	2,78
Sels d'aspartame	boissons	227	64	266	0,60	2,67	106	47	136	336	1,28	3,42
	desserts	227	16	85	0,16	0,75	71	31	52	137	0,52	1,30
	confiseries	227	1	6	0,03	0,15	79	35	3	10	0,08	0,29
	édulcorants	227	1	3	0,25	1,19	94	41	1	5	0,60	1,65
	autres	227	2	8	0,02	0,13	37	16	9	44	0,12	0,41
	Total	227	83	321	1,06	3,63	193	85	98	333	1,25	3,77

%cons = pourcentage de consommateurs

Femmes enceintes (EDEN) – scénario 2

Edulcorant	Famille d'aliments	Ensemble de la population					Seuls consommateurs					
		N	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)		n	% cons	Consommation (g/j)		Apport (mg/kg pc/j)	
			moy	P95	moy	p95			moy	P95	moy	p95
Acésulfame K	boissons	1592	47	224	0,10	0,56	628	39	119	600	0,27	1,60
	desserts	1592	57	326	0,32	1,71	905	57	100	326	0,56	1,91
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	0,45	2,02	1142	72	145	523	0,62	2,16
Aspartame	boissons	1592	47	224	0,14	0,69	628	39	119	600	0,36	2,02
	desserts	1592	57	326	0,87	4,64	905	57	100	326	1,53	5,19
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	1,03	5,02	1142	72	145	523	1,44	5,32
Cyclamate	boissons	1592	47	224	0,15	0,74	628	39	119	600	0,37	2,10
	desserts	1592	57	326	0,01	0,06	905	57	100	326	0,02	0,07
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	0,18	0,84	1142	72	145	523	0,25	1,04
Saccharine	boissons	1592	47	224	0,04	0,23	628	39	119	600	0,11	0,61
	desserts	1592	57	326	0,09	0,49	905	57	100	326	0,16	0,55
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	0,16	0,65	1142	72	145	523	0,22	0,73
Sucralose	boissons	1592	47	224	0,16	0,85	628	39	119	600	0,40	2,28
	desserts	1592	57	326	0,07	0,40	905	57	100	326	0,13	0,44
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	0,25	1,06	1142	72	145	523	0,36	1,27
Sels d'aspartame	boissons	1592	47	224	0,26	1,33	628	39	119	600	0,65	3,50
	desserts	1592	57	326	0,32	1,73	905	57	100	326	0,57	1,93
	édulcorants	1592	0	1	0,02	0,16	396	25	1	1	0,09	0,21
	total	1592	104	369	0,60	2,35	1142	72	145	523	0,84	2,70

%cons = pourcentage de consommateurs

Annexe 3 : Outil de mesure de la qualité des RCT, Jadad Score

1 point per items is given if:

1. **Was the study described as randomized?** (exemple: "The patients were randomly assigned into two groups")
2. **Was the study described as double blind?** (exemple: "The trial was conducted in a double-blind fashion")
3. **Was there a description of withdrawals and dropouts?** To receive the corresponding point, an article should describe the number of withdrawals and dropouts, in each of the study groups, and the underlying reasons. (exemple: "There were 40 patients randomized but the data from 1 patient in the treatment group and 2 in the control were eliminated because of a break in protocol")

Additional points were given if:

- **The method of randomisation was described in the paper, and that method was appropriate.** (exemple: The randomization was accomplished using a computer-generated random number list, coin toss or well-shuffled envelopes)
- **The method of blinding was described, and it was appropriate.** (exemple: Use of identical tablets or injectables, identical vials. Use of tablets with similar looks but different taste)

Points would however be deducted if:

- **The method of randomisation was described, but was inappropriate.** (exemple: The group assignment was accomplished by alternate assignment, by birthday, hospital number or day of the week)
- **The method of blinding was described, but was inappropriate.** (exemple: Incomplete masking)

In total, the Jadad score ranged between 0 and 5.

Source : Alejandro R. Jadad et al. , « Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? », Controlled Clinical Trials, vol. 17, no 1, 1996-02, p. 1-12

Annexe 4 : Outil de mesure de la qualité des études cas-contrôles, NOS score

Case-Control study
Selection (tick one box in each section) (maximum 4 points)
1. Is the Case Definition Adequate? a. Yes, confirmation of the outcome by medical examination, medical/surgical/hospital records, ICD codes in database (record linkage) (1 point) b. Self-report or No description (0 point)
2. Representativeness of the cases? a. Yes. All eligible cases with outcome of interest over a defined period of time, all cases in a defined catchment area, all cases in a defined hospital or clinic, group of hospitals, health maintenance organisation, or an appropriate sample of those cases (e.g. random sample) (1 point) b. If not (a) or not specified (0 point)
3. This item assesses whether the control series used in the study is derived from the same population as the cases and essentially would have been cases had the outcome been present. a. Community controls (i.e. same community as cases and would be cases if had outcome) (1 point) b. If not (a) or not specified (0 point)
4. Definition of Controls a. No history of outcome (1 point) b. History of outcome or not specified (0 point)
Comparability (tick one or both boxes, as appropriate) (maximum 1 point)
1. Cases and controls are matched (1 point)
2. If Cases and controls are not matched but a. Analyses were adjusted (1 point) b. Analyses were not adjusted (0 point)
Exposure (=Edulcorants) (tick one box in each section) (maximum 2 points)
1. Ascertainment of Exposure a. Secure record, (p.ex.surgical record, medical/hospital record, pharmacy dispensing records) (1 point) b. Interview, Entretien (1 point) c. Self-report or not specified (0 point)
2. Same method of ascertainment for cases and controls a. yes (1 point) b. no (0 point)

Source : Wells GA, Shea B, O'Connell D, Petersen J, Welch V, Losos M, Tugwell P, « The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses ». Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa.

Canada; http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm

Annexe 5 : Outil de mesure de la qualité des études de Cohorte :NOS score

Cohort study	
Selection (tick one box in each section) (maximum 4 points)	
1. Representativeness of the exposed cohort	a. Truly representative of the <u>population</u> or somewhat representative of the <u>population</u> (1 point) b. Selected group of patients, <u>e.g. only certain socio-economic groups/areas, volunteers, nurses, 50-60 ans,...</u> (0 point) c. No description of the derivation of the cohort (0 point)
2. Selection of the non-exposed cohort	a. Drawn from the same community as the intervention cohort (1 point) b. Drawn from a different source (0 point) c. No description of the derivation of the non-exposed cohort (0 point)
3. Ascertainment of exposure	a. Secure record (e.g. surgical record, medical/hospital record, pharmacy dispensing records) (1 point) b. Interview, Entretien (1 point) c. Self-report or not specified (0 point)
4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	a. Yes or no appropriated (p.ex. une glycémie)(1 point) b. No (0 point)
Comparability (tick one or both boxes, as appropriate) (maximum 1 point)	
1. No differences stated between both groups (exposed vs non-exposed) (i.e. comparable in terms of age and others characteristics) (1 point)	
2. If there are differences between both groups:	a. Analyses were adjusted (1 point) b. Analyses were not adjusted (0 point)
Outcome (tick one box in each section) (maximum 2 points)	
1. Assessment of outcome	a. Independent blind assessment (1 point) b. Confirmation of the outcome by medical examination or medical records,.... (1 point) c. Record linkage (ICD codes on database) (1 point) d. Self-report or other or no description (0 point)
2. Adequacy of follow up of cohorts	a. Complete follow up: all subjects accounted for (1 point) b. Description of those lost, suggesting no different from those followed (1 point) c. No description of those lost (0 point) d. No statement (0 point)

Source : Wells GA, Shea B, O'Connell D, Petersen J, Welch V, Losos M, Tugwell P, « The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses ». Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa.

Canada; http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm

Annexe 6 : grille de lecture renseignée pour les articles retenus par le GT

Reference study				Aims	Design	Study population characteristics					Exposure characterisitcs	Health outcomes		Results		Conclusions	Sponsors Conflits d'intérêts	Comments		
Ref	1er Auteur	Nom du Journal	Year	Aims	Study design	Study population	Ethnie	Country	Nbr Participants (nbr total)	Age	Gender	Type, dose, quantities	Outcome 1	Outcome 2	...	Results (adjusted if available)	Adjustement factors	Conclusions	Sponsors Conflits d'intérêts	Comments



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr