

NOTE D'ETAPE
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

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'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) s'est autosaisie le 30 juin 2011 d'une évaluation des bénéfices et des risques sanitaires d'ordre nutritionnel des édulcorants intenses. Cette première note d'étape porte spécifiquement sur l'évaluation des bénéfices et des risques des édulcorants intenses chez la femme enceinte, suite à une demande spécifique du ministère chargé de la santé.

1. 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 (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 « Evaluation des bénéfices et des risques nutritionnels des édulcorants intenses ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Ils ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 22 mars 2012 et le 10 avril 2012.

2. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

2.1. Contexte

2.1.1. Contexte scientifique

En 2011, l'Anses a émis un avis examinant deux nouvelles études portant sur d'éventuels effets sanitaires liés à l'aspartame et l'acésulfame de potassium. Suite à cet avis, l'Anses a estimé nécessaire de poursuivre l'évaluation et a sollicité l'Efsa (European food safety agency) pour que celle-ci anticipe l'échéance de la réévaluation de la Dose Journalière Admissible (DJA) de l'aspartame initialement prévue en 2020 par le Règlement européen n° 257/2010¹. Cette révision est actuellement en cours et les résultats sont prévus pour la fin de l'année 2012.

¹ Règlement (UE) 257/2010 de la Commission du 25 mars 2010 établissant un programme pour la réévaluation des additifs alimentaires autorisés, conformément au règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil sur les additifs alimentaires. JO L 80 du 26.3.2010, p. 19–27

Parallèlement, en dehors de ces interrogations d'ordre toxicologique, ces questions s'inscrivent dans le cadre d'interrogations récurrentes relatives aux bénéfices et aux risques sanitaires d'ordre nutritionnel des édulcorants intenses. Dans ce contexte, l'Anses a mis en place un groupe de travail (GT) chargé d'évaluer les bénéfices et les risques nutritionnels de l'ensemble des édulcorants intenses.

Le GT de l'Anses a donc pour principaux objectifs de faire l'état des lieux des données disponibles (composition, consommations par la population, expositions, etc.) et d'identifier les éventuels bénéfices et/ou risques nutritionnels liés à ces consommations.

L'Agence a été sollicitée par la Direction générale de la santé afin d'apporter les éléments d'éclairage scientifiques disponibles en réponse aux questions soulevées par la publication d'Halldorsson (2010) sur le risque d'accouchement prématuré lié à la consommation d'édulcorants intenses. Cette étude, qui constitue un élément nouveau sur d'éventuels effets sanitaires des édulcorants a en effet suscité en France des interrogations de la part de la population et des gestionnaires du risque. Ainsi, le GT a circonscrit dans un premier temps l'évaluation des bénéfices et risques nutritionnels de la consommation des édulcorants intenses à la femme enceinte.

Le GT a opté pour une évaluation large des bénéfices et des risques ne se limitant pas aux effets rapportés dans cette étude, mais envisageant les conséquences nutritionnelles possibles d'une exposition alimentaire aux édulcorants intenses.

Les substances prises en compte sont les édulcorants intenses autorisés en alimentation humaine en Europe, d'origine naturelle ou de synthèse, qui possèdent un pouvoir sucrant sans valeur énergétique associée. Les édulcorants dits « de masse » ou polyols ne sont pas abordés dans ce travail.

Ce premier point d'étape sur les risques et les bénéfices nutritionnels des édulcorants intenses chez la femme enceinte ne peut prétendre répondre aux interrogations sur d'éventuels effets toxicologiques (un avis de l'Efsa est prévu fin 2012 pour ce qui concerne l'aspartame), ni sur les bénéfices et les risques dans la population générale.

Dans un second temps, le GT abordera cette même question dans la population générale, dans le cadre d'un rapport ultérieur.

2.1.2. Usages des édulcorants intenses

Sous l'appellation « édulcorants intenses » sont regroupées des substances très diverses, d'origine végétale ou obtenues par synthèse chimique, et dont le pouvoir sucrant est de plusieurs dizaines à plusieurs milliers de fois supérieur à celui du saccharose.

D'un point de vue technologique, ils ne présentent pas de charge ni d'effet texturant comme les matières sucrantes énergétiques. Ils sont donc utilisés associés à des agents de masse dans les produits qui les contiennent, à l'exception des boissons, où l'eau constitue la « charge ». En général, ils sont utilisés en combinaisons de 2, voire 3 édulcorants différents qui agissent en synergie, et dont l'association permet d'obtenir la saveur sucrée, la stabilité et la solubilité recherchées (Afssa 2007). Les édulcorants intenses sont également utilisés par l'industrie pharmaceutique comme excipients.

2.1.3. Définition et cadre réglementaire

Les édulcorants intenses sont autorisés en Europe dans l'alimentation humaine en tant qu'additifs alimentaires. Leur utilisation est réglementée par le règlement (CE) N°1333/2008 sur les additifs alimentaires² 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 doivent, pour être inscrits dans cette catégorie, réaliser 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

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

denrées alimentaires ; ou c) fabrication de denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière telles que définies à l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 89/398/CEE.

Les édulcorants intenses autorisés à ce jour en Europe dans l'alimentation humaine sont :

- l'acésulfame de potassium (pouvoir sucrant 100 à 200 fois supérieur à celui du saccharose) ;
- l'acide cyclamique et ses sels (pouvoir sucrant 30 à 40 fois supérieur à celui du saccharose) ;
- l'aspartame (pouvoir sucrant environ 200 fois supérieur à celui du saccharose)
- les glycosides de stéviol (pouvoir sucrant 250 à 300 fois supérieur à celui du saccharose) ;
- la néohespéride dihydrochalcone (pouvoir sucrant 400 à 600 fois supérieur à celui du saccharose) ;
- le néotame (pouvoir sucrant 7000 à 13000 fois supérieur à celui du saccharose) ;
- la saccharine et ses sels (pouvoir sucrant 300 à 400 fois supérieur à celui du saccharose) ;
- le sel d'aspartame-acésulfame (pouvoir sucrant 350 fois supérieur à celui du saccharose) ;
- le sucralose (pouvoir sucrant 500 à 600 fois supérieur à celui du saccharose) ;
- la thaumatine (pouvoir sucrant entre 2 000 et 3 000 fois supérieur à celui du saccharose).

2.2. Champ de l'expertise

Dans le cadre général du GT mis en place par l'Anses et chargé d'évaluer les bénéfices et les risques nutritionnels des édulcorants intenses pour la population générale, la présente expertise porte exclusivement sur la population des femmes enceintes. Le GT a étudié les risques et les bénéfices potentiels de la consommation d'édulcorants intenses pendant la grossesse, sur la mère, son fœtus et sur le nouveau-né. Dans cette évaluation, le GT a exclusivement considéré l'exposition des femmes enceintes aux édulcorants intenses par les aliments. Il n'a pas pris en compte l'exposition résultant de la consommation des produits de santé (médicaments et dentifrice) et des compléments alimentaires.

Ce travail sera complété au regard des résultats de l'étude du GT dans la population générale. Les conclusions de la présente évaluation ne préjugent donc pas des conclusions relatives à la population générale ou à d'autres situations physiologiques particulières, et qui pourraient être extrapolées aux femmes enceintes.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS

3.1. Méthode de travail

3.1.1. Recherche bibliographique

Le GT a réalisé une recherche bibliographique systématique et exhaustive, afin de disposer de données issues de différents types d'études (animales, humaines incluant les études cliniques et épidémiologiques) et de mettre en évidence un faisceau d'arguments et de critères le plus large possible.

Identification des différents axes de réflexion

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, à savoir :

- Existe-t-il des données de consommation des édulcorants intenses chez la femme enceinte ?
 - données de consommation alimentaire des femmes enceintes, notamment d'aliments allégés et de boissons édulcorées gazeuses et non-gazeuses ;
 - données de concentrations en édulcorants intenses des produits alimentaires.
- Existe-t-il un risque spécifique lié à la consommation d'édulcorants lors de la grossesse chez la femme ?
 - Prématurité, déclenchement d'accouchement (pré-éclampsie, souffrance fœtale, autres), fausses couches ;

- passage des métabolites des édulcorants dans le placenta et effets sur le développement du fœtus.
- Existe-t-il un bénéfice spécifique lié à la consommation d'édulcorants lors de la grossesse ?
 - Permettent-ils d'éviter certains symptômes associés à la grossesse tels que les nausées, vomissements, sialorrhée ?
 - Satisfont-ils un plaisir, envie spécifique, préférences alimentaires pendant la grossesse ?
 - Réduisent-ils le goût amer parfois ressenti lors de la grossesse ?
 - Peuvent-ils prévenir une prise de poids excessive par diminution des apports énergétiques ou y a-t-il un phénomène de compensation ?
 - Permettent-ils de prévenir le diabète gestationnel ?
 - Ont-ils un intérêt pour la prise en charge de la femme enceinte obèse ?
 - Ont-ils un rôle dans la prévention des sensations d'hypoglycémie réactionnelle ?
 - Y a-t-il des bénéfices obstétricaux, notamment en influençant le poids du nourrisson ?
 - Peuvent-ils prévenir le risque accru de caries chez la femme enceinte ?

Définition des mots clés et sources des données

Les mots-clés relatifs aux différents axes de réflexion identifiés ont été définis collectivement par le GT (cf tableau annexe 1).

La recherche bibliographique a été réalisée à partir des moteurs de recherche Pubmed, Cochrane et Embase avec et sans utilisation du MeSH (Medical Subject Headings, thésaurus biomédical de référence).

Les rapports issus d'agences sanitaires nationales et internationales ont également été recherchés par les moteurs de recherche google scholar et scopus.

Les références citées dans les articles et rapports publiés ont été croisées avec les résultats de la recherche et les articles complémentaires ont été évalués.

Critères d'inclusion et d'exclusion des études

L'évaluation du GT porte sur les édulcorants intenses apportant une saveur sucrée aux aliments sans apport calorique concomitant. Les études prises en compte ont porté sur la population constituée des femmes enceintes.

N'ont pas été considérées les études s'éloignant de la problématique du GT, et notamment :

- les études non alimentaires (type exposition cutanée ou respiratoire ou médicamenteuse) ;
- les études chez les sujets phénylcétonuriques étant donné que cette population est informée et déjà considérée par la réglementation qui prévoit l'étiquetage obligatoire de la présence de phénylalanine dans les produits contenant de l'aspartame.

Cette stratégie de recherche a donné au total 247 références de documents après suppression des doublons.

Le résumé de chaque document a été lu au regard des critères de sélection, conduisant à la sélection de 61 références qui ont été obtenues en texte intégral.

Parmi ces références :

- les articles originaux ont été répartis parmi les experts du GT en fonction de leur domaine de compétence ;
- les articles de revue bibliographique ont été analysés par l'unité d'évaluation de l'Anses pour recueillir les éléments de contexte et vérifier que les références pertinentes citées ont bien été obtenues par la recherche bibliographique du GT.

Trois documents supplémentaires, identifiés à la lecture des références bibliographiques des articles retenus, ont été inclus.

Evaluation de la pertinence des études par rapport à la question

Au total, 64 articles, en texte intégral, ont été revus par le GT.

Un tableau de report des données principales de chaque étude originale a été renseigné par les experts et l'unité d'évaluation. La pertinence de l'inclusion de chaque étude dans l'argumentaire a ensuite été discutée en réunion de GT.

Le GT a également procédé à des auditions de personnalités scientifiques et de parties prenantes (industriels et associations)³.

3.2. Eléments d'analyse

3.2.1. Recommandations nationales et internationales

En France, il n'existe pas de recommandation officielle, issue des autorités sanitaires, portant sur la consommation d'édulcorants intenses pendant la grossesse. Dans d'autres pays, des avis ont été émis par différentes sources (équipes de recherche, agences de sécurité sanitaire, ou encore sociétés savantes).

Ainsi, le « Nutrition Subcommittee » du « British Diabetic Association's Professional Advisory Committee », comme d'autres sociétés savantes, a émis un avis. Il estime que la prise en compte d'un diabète gestationnel s'apparente à celle d'un diabète de type I ou II et autorise donc une consommation de produits allégés en sucre avec modération aux femmes enceintes souffrant de cette pathologie (Lean, Brenchley et al. 1991). La Food and Drug Administration a statué sur l'innocuité de 4 édulcorants intenses, l'aspartame, l'acésulfame K, la saccharine et le sucralose, avec une consommation inférieure à la Dose Journalière Admissible (DJA) dans toutes les populations, dont celle des femmes enceintes. Ce positionnement a été repris par plusieurs sociétés savantes américaines. De même, des sociétés savantes canadiennes ont exprimé leur avis, particulièrement l'Association Canadienne Diabétique soulignant le manque d'études concernant l'innocuité des édulcorants intenses pendant la grossesse mais statuant à partir de constats empiriques sur l'absence d'effets indésirables pendant la grossesse et l'allaitement. Elle permet donc leur consommation dans la limite de la DJA, excluant néanmoins saccharine et cyclamate du fait de l'absence de données sur leur innocuité. Enfin, diverses équipes de recherches ont émis des recommandations.

Ces quelques exemples sont précisés et complétés dans le tableau figurant en annexe 3.

A ce jour, aucune autorité sanitaire n'a réévalué ses avis sur les édulcorants intenses suite à la publication de Halldorsson (2010).

3.2.2. Principales données cinétiques

a. Acésulfame de potassium (E950)

L'acésulfame de potassium est le sel de potassium de l'acésulfame, connu aussi sous le nom de acésulfame K ou Ace K.

L'acésulfame K est éliminé inchangé, majoritairement dans l'urine. Aucune donnée n'est disponible sur le degré de passage dans le lait (Walker 1996). Son métabolisme chez l'Homme peut être considéré comme similaire à celui de l'animal.

La DJA de l'acésulfame de potassium a été fixée par le Scientific Committee on Food (SCF) à 9 mg/kg de poids corporel.

b. Aspartame (E 951)

L'aspartame existe sous 2 formes différentes : l' α aspartame et le β aspartame. Seule la forme α possède un pouvoir sucrant et correspond à la forme utilisée dans les aliments. Après ingestion, l'aspartame est rapidement hydrolysé au niveau de l'intestin grêle (estérases et peptidases) en méthanol, acide aspartique et phénylalanine. Le méthanol est oxydé en formaldéhyde puis en acide formique (déshydrogénases) lequel sera avec l'acide aspartique largement transformé en CO₂ et incorporé au cycle de l'acide tricarboxylique. La phénylalanine sera incorporée aux acides aminés soit sous sa forme libre soit sous forme de tyrosine.

La DJA, à ce jour établie pour l'aspartame par l'Efsa, est de 40 mg/kg de poids corporel. Un travail de réévaluation de cette valeur est actuellement en cours par l'Efsa.

c. Cyclamate (E952)

Le cyclamate est le sel de sodium de l'acide cyclamique (acide cyclohexanesulfamique). Il est préparé par sulfonation de la cyclohexylamine. Il est habituellement utilisé en synergie avec

³ La liste des personnalités auditionnées figure annexe 5

d'autres édulcorants, principalement avec la saccharine. Le mélange de 10 parts de cyclamate pour 1 part de saccharine est courant et masque les arrière-goûts des deux substances.

Le cyclamate est en partie métabolisé par les bactéries du gros intestin chez la plupart des individus (Collings 1989). Le cyclamate serait partiellement et de manière inconstante métabolisé au niveau intestinal en formant de la cyclohexylamine retrouvée dans l'urine avec une très grande variabilité entre sujets (Buss, Renwick et al. 1992; Renwick, Thompson et al. 2004). Chez les très grands transformateurs, le taux de cyclohexylamine peut atteindre ponctuellement 60 %. De la cyclohexylamine peut se former, être éliminée par voie urinaire ou être transformée en cyclohexanols. Un passage transplacentaire a été montré chez le rat ainsi qu'une élimination significative dans le lait (IARC 1998).

La DJA du cyclamate a été établie par le Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Jecfa) à 11 mg/kg de poids corporel alors que le SCF l'a établi à 7 mg/kg de poids corporel.

d. Glycosides de stéviol (E 960)

Les glycosides de stéviol ou stéviolosides sont présents dans la feuille de la plante *Stevia rebaudiana*. *In vitro*, les glycosides de stéviol présentent un profil métabolique très proche impliquant très probablement le cytochrome P450. *In vivo*, le rébaudioside A et le stévioloside sont métabolisés de manière prédominante en stéviol glucuronide. L'élimination du stévioloside, majoritairement par les urines, représentait entre 59 et 62 % respectivement du rébaudioside A et du stévioloside administrés. Il n'a pas été détecté de stévioloside dans les fèces (Afssa 2008).

La DJA des glycosides de stéviol a été établie par l'Efsa à 4 mg/kg de poids corporel, exprimée en équivalents stéviol.

e. Néotame (E961)

Le néotame est métabolisé par hydrolyse au niveau de sa fonction ester (estérases) conduisant à la formation de néotame dé-estérifié et de méthanol. La présence d'un groupement diméthylbutyle rend la molécule plus stable sans libération de phénylalanine. Le métabolite principal est éliminé par voie urinaire mais également dans les fèces.

L'ensemble des espèces animales étudiées (souris, rat, lapin et chien) présente un profil métabolique identique à celui de l'Homme avec une demi-vie d'élimination inférieure à une heure (Aikens, Kirkpatrick et al. 2004; FAO-WHO Working groups 2004; Mayhew, Aikens et al. 2004).

Des études menées chez le rat avec la molécule radiomarquée, montrent que les concentrations placentaires sont faibles et qu'aucune radioactivité n'est décelable au niveau du fœtus.

La DJA établie pour le néotame par l'Efsa est de 2 mg/kg de poids corporel.

f. Saccharine (E954)

La saccharine a été découverte en 1879. Son usage s'est fortement développé dans les années 1970-1980, étant le premier édulcorant de synthèse pouvant être utilisé par les diabétiques. La saccharine est rapidement absorbée par voie orale atteignant des concentrations maximales dans le plasma d'une demi-heure à une heure après ingestion. Une fois absorbée, elle est éliminée inchangée presque entièrement (99 %) dans l'urine, sa demi-vie d'élimination étant de 7,5 heures chez l'Homme (Colburn et al., 1981). La fraction absorbée est largement distribuée dans tous les tissus chez le rat, en particulier au niveau des reins et de la vessie. Chez le rat, la saccharine absorbée peut traverser le placenta avec une élimination lente dans les tissus fœtaux. Elle n'est pas métabolisée et s'élimine également dans le lait (JECFA, 1980).

L'ensemble des espèces animales étudiées (souris, rat, lapin et chien) présente un profil métabolique identique à celui de l'Homme.

La DJA de la saccharine a été établie par le SCF à 5 mg/kg de poids corporel.

g. Sucralose (E955)

Le sucralose est un édulcorant artificiel intense découvert en 1976. Le sucralose est synthétisé à partir d'une chloration sélective du saccharose.

Le sucralose est rapidement absorbé par voie orale. L'utilisation de la molécule radiomarquée a mis en évidence chez le chien un seul métabolite dans les urines, glucuroconjugué, et qui ne représente que 2 à 8 % de la dose. Chez l'Homme, le sucralose est principalement éliminé par voie fécale (Sims, Roberts et al. 2000; Roberts and Renwick 2008).

La DJA du sucralose a été fixée par le SCF à 15 mg/kg de poids corporel.

h. Thaumatine (E957)

Les thaumatines désignent une famille de protéines au goût sucré présentes dans le fruit du Katemfe, un arbre originaire de la forêt tropicale africaine. La thaumatine a une structure polypeptidique constituée de plusieurs chaînes d'acides aminés reliées par des ponts disulfures dont les principaux représentants sont l'acide aspartique, la thréonine et la glycine.

La thaumatine est assimilée et métabolisée par l'organisme comme toutes les autres protéines alimentaires (Higginbotham, Snodin et al. 1983; WHO and World Health Organization 1985).

Une DJA « non spécifiée⁴ » pour la thaumatine a été établie par l'Efsa.

3.2.3. Données françaises de consommation des édulcorants intenses chez la femme enceinte

Depuis 2003, l'INSERM mène une étude de cohorte généraliste sur les déterminants pré et post-nataux précoces du développement psychomoteur et de la santé de l'enfant (Eden).

Dans le cadre de cette étude, des données sur l'alimentation de la mère au cours des 3 derniers mois de grossesse ont été recueillies. 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 (âge gestationnel à la naissance, poids de l'individu, fréquences de consommations manquantes pour les aliments considérés), la population étudiée est, au final, de 1 584 femmes.

a. Apports en édulcorants intenses⁵

Les apports journaliers théoriques en édulcorants intenses ont été calculés à partir des données de la consommation réelle de produits contenant des édulcorants intenses. Les 4 édulcorants suivants ont été étudiés : l'aspartame, l'acésulfame K, la saccharine et le cyclamate. L'exposition a été calculée en combinant les données de consommation réelle aux niveaux maximums autorisés d'utilisation de l'édulcorant intense concerné (hypothèse maximaliste). Ces apports ont été comparés aux DJA de chaque édulcorant intense pris en compte. Les valeurs des DJA utilisées sont celles établies au 1^{er} janvier 2012. Pour l'aspartame, cette valeur est en cours de réévaluation par l'Efsa.

Les produits consommés pris en compte sont répertoriés dans les familles d'aliments suivantes :

- substituts de sucre : édulcorants de table en poudre ou en comprimé, sucre allégé ;
- boissons sans alcool : colas allégés, sodas allégés ;
- produits laitiers : fromage frais 0 % de matière grasse (MG), yaourt 0 % MG, yaourt à boire allégé.

Pour chacun des édulcorants intenses analysés (aspartame, acésulfame K, saccharine et cyclamate), l'apport quotidien a été calculé en multipliant les quantités d'aliments contenant des édulcorants intenses consommées dans l'enquête Eden par les niveaux maximums d'utilisation autorisés pour l'édulcorant concerné.

⁴ Terme applicable à une substance de très faible toxicité pour laquelle sur la base des données disponibles (chimiques, biochimiques, toxicologiques et autres), l'ingestion totale dans le régime alimentaire provenant de son utilisation aux niveaux nécessaires pour obtenir l'effet recherché et de sa présence acceptable dans les aliments ne constitue pas un danger pour la santé. Pour cette raison, et pour les raisons indiquées dans les évaluations individuelles, l'établissement d'une dose journalière admissible exprimée sous une forme numérique n'a pas été jugée nécessaire.

⁵ Ces données seront réactualisées dans le rapport à venir grâce aux données de composition en cours de transmission par les industriels.

Tableau : Apports en édulcorants intenses des femmes enceintes (17-45 ans) et comparaison aux DJA

	Ensemble de la population								Seules consommatrices							
	N	Consommations alimentaires (g/j)		Apports en édulcorants intenses (mg/kg p.c./j)		DJA (mg/kg pc/j)	% DJA		N	Consommations alimentaires (g/j)		Apports en édulcorants intenses (mg/kg p.c./j)		DJA (mg/kg pc/j)	% DJA	
		Moy	P 97,5	Moy	P 97,5		Moy	P 97,5		Moy	P 97,5	Moy	P 97,5		Moy	P 97,5
Acésulfame K	1584	110	623,4	0,6	3,6	9	6,5	40	1137	153,2	795,6	0,8	4,3	9	9	47,5
Aspartame	1584	110	623,4	1,5	7,9	40	3,9	19,7	1137	153,2	795,6	2,1	9,2	40	5,4	22,9
Cyclamate	1584	110	623,4	0,4	2,6	7	5,9	36,7	1137	153,2	795,6	0,6	3,1	7	8,3	43,6
Saccharine	1584	110	623,4	0,2	0,8	5	3	16,9	1137	153,2	795,6	0,2	1	5	4,2	20,4

N : effectif

Moy : moyenne

P 97,5 : 97,5^{ème} percentile de la population

Un constat important est que 71,8 % des femmes enceintes interrogées consomment des édulcorants intenses.

Les apports observés, y compris pour les plus fortes consommatrices, ne dépassent pas la DJA actuellement établie pour aucun des édulcorants intenses considérés

**Note d'étape de l'Anses
Saisine n°2011-SA-0161**

b. Apports nutritionnels

Les apports nutritionnels des consommatrices d'édulcorants intenses et des non consommatrices d'édulcorants intenses ont été calculés séparément et comparés. De plus, la prévalence d'inadéquation par rapport au besoin nutritionnel moyen de chacun des micronutriments a été calculée dans chaque groupe. Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-après.

	Non consommatrices d'édulcorants intenses (N=447)		Consommatrices d'édulcorants intenses (N=1137)		Différence d'apports entre les deux populations P*
	Moyenne	P 95	Moyenne	P 95	
Energie en kcal/j	2502,7	4193,6	2469,2	4121,6	NS (P=0,28)
Eau en g/j	2321,5	3473,9	2441,5	3843,0	NS (P=0,28)
Protéines en g/j	106,2	177,3	111,7	199,0	P=0,02
Glucides disponibles en g/j	260,5	447,5	260,9	456,5	NS (P=0,09)
Glucides simples en g/j	136,5	272,5	134,3	258,7	NS (P=0,53)
Amidon en g/j	124,0	209,1	126,6	223,9	NS (P=0,37)
Fibres en g/j	21,5	39,2	21,8	42,2	NS (P=0,68)
Lipides en g/j	113,7	205,6	107,6	193,1	NS (P=0,69)
Acides gras saturés en g/j	52,1	92,6	49,1	90,4	P=0,01
Acides gras monoinsaturés en g/j	38,8	71,7	36,3	65,5	P=0,009
Acides gras polyinsaturés en g/j	12,0	23,9	11,7	23,0	P=0,004
Cholestérol en mg/j	469,7	866,8	458,3	871,4	NS (P=0,48)
Alcool en g/j	1,8	9,8	1,4	8,7	NS (P=0,14)

**Note d'étape de l'Anses
Saisine n° 2011-SA-0161**

	Non consommatrices d'édulcorants intenses (N=447)			Consommatrices d'édulcorants intenses (N=1137)			Différence d'apports entre les deux populations P*
	Moyenne	P 95	Prévalence d'inadéquation (% et IC à 95 %)	Moyenne	P 95	Prévalence d'inadéquation (% et IC à 95%)	
Sodium en mg/l	2672,9	4748,4	***	2679,7	4793,3	***	NS (P=0,65)
Magnésium en mg/l	360,1	605,9	45,6 [41-50,3]	365,5	647,2	47,8 [44,9-50,7]	NS (P=0,92)
Phosphore en mg/l	1652,4	2695,2	1,1 [0,1 -2,1]	1727,7	3059,9	1,3 [0,7-2,0]	NS (P=0,94)
Potassium en mg/l	3622,4	5915,7	***	3764,2	6539,2	***	NS (P=0,13)
Calcium en mg/l	1446,6	2653,1	9,6 [6,9-12,4]	1555,0	2869,8	9,7 [8,0 -11,4]	NS (P=0,39)
Fer en mg/l	13,7	22,8	95,7 [93,8-97,6]	13,8	24,6	93,8 [92,3-95,2]	P=0,005**
Rétinol en µg/l	849,2	1794,9	0**	801,4	1863,3	0**	NS (P=0,48)
Equivalent Béta carotène en µg/l	3692,7	10245,6		4051,0	10746,7		P=0,001
Vitamine D en µg/l	1,8	3,7	99,8 [99,3-100]	1,9	4,1	99,7 [99,4-100]	NS (P=0,74)
Vitamine E en mg/l	9,1	18,4	62,6 [58,2-67,1]	9,2	19,0	61,9 [59,1-64,7]	NS (P=0,59)
Vitamine C en mg/l	141,7	328,0	36,5 [32-40,9]	138,8	308,7	37,8 [35-40,6]	NS (P=0,66)
Vitamine B1 en mg/l	1,5	2,5	46,5 [41,9-51,2]	1,5	2,6	46,9 [44-49,8]	NS (P=0,49)
Vitamine B2 en mg/l	2,2	3,7	9,4 [6,7-12,1]	2,5	4,4	7,5 [5,9-9]	NS (P=0,49)
Vitamine B3 en mg/l	18,4	31,9	20,4 [16,6-24,1]	18,7	33,4	20,8 [18,5-23,2]	P=0,0001**
Vitamine B5 en mg/l	5,4	8,5	21,3 [17,5-25]	5,9	10,1	17,3 [15,1-19,5]	NS (P=0,86)
Vitamine B6 en mg/l	2,0	3,4	37,8 [33,3-42,3]	2,1	3,7	35,9 [33,1-38,7]	P=0,0003
Vitamine B12 en µg/l	8,5	16,3	1,8 [0,6-3]	9,1	18,4	1,1 [0,5-1,6]	NS (P=0,13)
Vitamine B9 en µg/l	366,7	683,2	35,1 [30,7-39,5]	379,3	739,6	33,8 [31-36,5]	NS (P=0,18)

*test de la somme des rangs de Wilcoxon

**Vit A (µg eq rétinol)=µg rétinol+1/6 µg bêta-carotène

***Pas d'ANC fixé

NS : écart non significatif

En gras : un groupe est considéré comme à risque d'insuffisance d'apports si la limite inférieure de l'intervalle de confiance est supérieure à 50 % et la limite supérieure est supérieure à 70 % (Afssa, 2004)

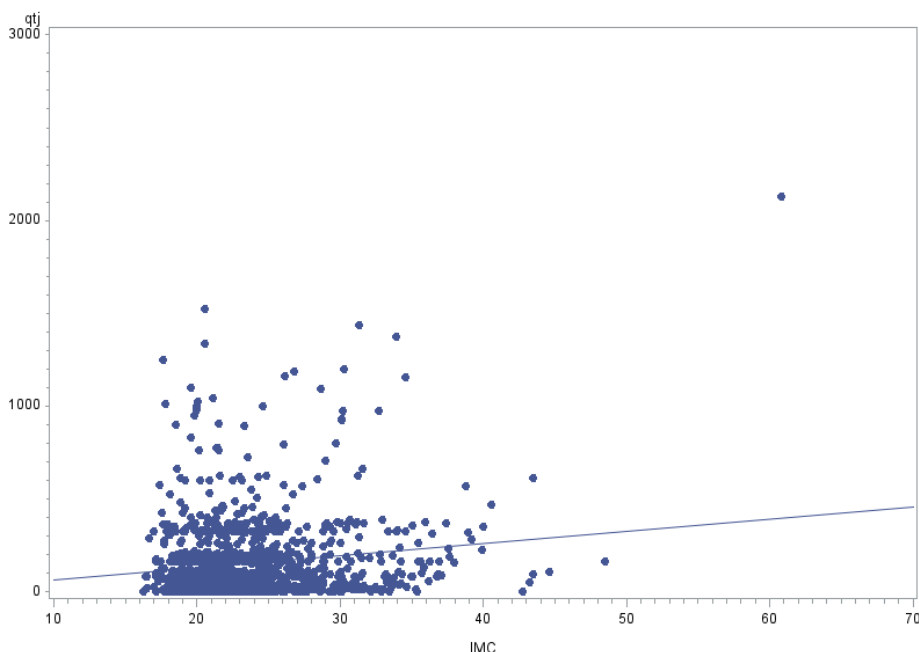
Ces résultats n'indiquent pas de différence majeure d'apport nutritionnel entre les consommatrices d'édulcorants intenses et les non consommatrices d'édulcorants intenses pour cette enquête. En particulier, les apports en glucides simples totaux sont similaires chez les consommatrices et les non consommatrices d'édulcorants intenses.

c. Indice de masse corporel (IMC)

La corrélation entre l'IMC avant la grossesse et les quantités de produits édulcorés consommées pendant la grossesse a été calculée chez les femmes suivies dans l'étude Eden.

Le coefficient de Spearman calculé $r=0,1$ ($p<0,0001$) montre une corrélation positive statistiquement significative, mais trop faible pour considérer un lien évident entre l'IMC avant la grossesse et la quantité d'édulcorants intenses consommés (Figure 1).

Figure 1 : Répartition de l'IMC avant la grossesse en fonction des quantités consommées de produits édulcorés chez les femmes enceintes suivies dans l'étude Eden



d. Conclusion

Ces résultats montrent ainsi que 72 % des femmes enceintes interrogées consomment des édulcorants intenses et qu'aucune d'entre elles ne dépasse la DJA à ce jour établie pour les édulcorants intenses considérés. De plus, les apports nutritionnels (macro et micronutriments) des consommatrices d'édulcorants ne diffèrent pas de ceux des non consommatrices. Enfin, l'IMC avant la grossesse n'est pas prédictif des niveaux de consommation d'édulcorants intenses pendant la grossesse.

3.2.4. Analyse des risques potentiels

A travers l'analyse de la bibliographie obtenue par la méthode décrite au paragraphe 3.1.1, le GT a fait une recherche large de tous les risques potentiels liés à la consommation d'édulcorants intenses pendant la grossesse sur la santé de la mère, de son fœtus et du nouveau-né. Le GT a notamment porté une attention particulière aux éventuels risques concernant :

- la prématurité, raison des déclenchements (pré-éclampsie, souffrance fœtale, autres) ;
- la survenue de fausses couches.

A la lecture des résumés des articles scientifiques, le GT a identifié un nombre très limité d'articles scientifiques portant potentiellement sur la question des risques d'une consommation d'édulcorants intenses pendant la grossesse.

Treize articles ont été identifiées et analysés au regard de la problématique (voir tableau annexe 4). Neuf de ces articles étaient des éditoriaux ou des réponses à d'autres articles, ou n'apportaient pas d'information exploitable pour le GT. Ils n'ont donc pas été pris en compte.

Au final, seuls 4 articles, présentés ci-après, apportent des éléments portant sur l'une des questions posées par le GT.

Compte tenu de la rareté des études animales et humaines portant sur les effets nutritionnels des édulcorants intenses, le GT a souhaité élargir la réflexion en analysant quelques données toxicologiques spécifiques. Ce travail s'est basé sur les données provenant d'études animales portant sur les effets des édulcorants intenses sur les fonctions de reproduction. Si ces études sont classiquement utilisées pour la définition des valeurs toxicologiques de référence, leur apport en matière de données sur les effets des édulcorants intenses sur la durée de la gestation, l'évolution du poids corporel de la mère et de sa descendance et la période péri-post natale a été jugé particulièrement utile à cette évaluation relative aux femmes enceintes (annexe 2). Toutefois il faut souligner que les études animales sur la toxicité des édulcorants intenses sur les fonctions de reproduction sont très anciennes. Concernant l'aspartame et l'acésulfame K, les données disponibles montrent l'absence de risque tératogène et montrent l'absence d'effets chez l'animal sur la durée de gestation. Les informations parcellaires disponibles sur le cyclamate et la saccharine montrent l'absence d'effets tératogènes chez le rat mais ne donnent pas d'informations précises sur la durée de gestation.

a) Risque d'accouchement prématuré

Un prématuré est par définition un nouveau-né dont l'âge gestationnel est inférieur à 37 semaines (OMS 1950). On distingue (Goldenberg, Culhane et al. 2008) :

- la prématurité extrême, inférieures à 28 semaines (5 % des cas) ;
- la prématurité sévère, de 28 à 31 semaines (15 % des cas) ;
- la prématurité modérée, de 32 à 33 semaines (20 % des cas) ;
- la prématurité tardive de 34 à 36 semaines (60 à 70 % des cas).

En 2010, le taux de prématurité globale (enfants nés à moins de 37 semaines d'aménorrhée) est égal à 7,4 % en France métropolitaine pour l'ensemble des naissances (vivants et mort-nés), contre 7,2 % en 2003 (DREES 2011). La prématurité constitue un facteur de morbidité périnatale et les risques pour l'enfant sont multiples : infectieux, respiratoire, métabolique et neuro-développemental.

Les principaux facteurs de risque d'accouchement prématuré sont l'âge de la mère, la multiparité, ainsi que le tabagisme et le surpoids de la mère. La surveillance médicale de la mère est également un enjeu important. Dans 40 % des cas, l'origine de la prématurité est inconnue.

On distingue les accouchements prématurés spontanés des accouchements prématurés induits ou iatrogènes. La prématurité induite (qui concerne en général 60 % des naissances prématurées) recouvre les situations où la naissance avant terme est le résultat d'une décision médicale. Celle-ci est prise pour des raisons fœtales (retard de croissance intra-utérin, signes de souffrance fœtale, incompatibilité rhésus mère/enfant), maternelles (diabète de la mère), ou materno-fœtales (placenta praevia, hématome rétroplacentaire, pré-éclampsie).

L'étude prospective d'une cohorte de 59 334 femmes enceintes de Halldorsson et al. (2010) rapporte une association statistiquement significative entre la consommation de boissons contenant des édulcorants intenses (sans distinguer le type d'édulcorant intense contenu dans la boisson) et la fréquence des accouchements prématurés induits ($p < 0,001$). 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 (IC 95 % : 1,19 – 2,66)). Chez les consommatrices de boissons édulcorées non gazeuses l'odds ratio est égal à 1,29 (IC 95 % : 1,05 – 1,59) (Halldorsson, Strom et al. 2010). Une relation effet-dose est observée (tant pour les boissons gazeuses ($p = 0,0001$) que non gazeuses ($p = 0,001$)), ce qui signifie que le risque d'accouchement prématuré est plus élevé chez les plus fortes consommatrices de boissons édulcorées. Il est intéressant de noter que la fréquence de consommation de boissons à partir de laquelle une augmentation significative du risque d'accouchement prématuré est observée est de un à six verres par semaine pour les boissons gazeuses et de deux à trois verres par jour pour les boissons non gazeuses. L'association est cependant plus significative à partir d'une consommation de 4 verres par semaine de boissons gazeuses.

Cette étude ne fournit pas de données sur la consommation des autres aliments vecteurs d'édulcorants intenses, ni sur la composition en édulcorants intenses des boissons étudiées. Cette étude a été commentée dans un précédent avis de l'Anses (2011) qui estimait que : « cette étude montre une association positive entre la consommation de boissons édulcorées et le risque d'accouchement prématuré. A ce stade, des liens de causalité n'ont cependant pas été établis. Il s'agit de la première étude publiée sur ce sujet et les mécanismes potentiellement responsables de l'augmentation de l'incidence des accouchements prématurés provoqués n'ont pas été identifiés. Comme mentionné par les auteurs, il conviendrait de conduire de nouvelles études pour infirmer ou confirmer leurs résultats. »

Dans cette étude, il apparaît que la consommation de boissons édulcorées gazeuses n'est significativement associée qu'aux accouchements prématurés induits et non pas aux accouchements prématurés spontanés. Malgré le sérieux et les forces de cette étude (effectif, caractère prospectif), certaines limites méthodologiques de l'étude (utilisation d'un auto-questionnaire non validé pour évaluer les consommations, données sociodémographiques auto-rapportées, non exhaustivité des facteurs confondants potentiels) et le manque de données nécessaires à l'interprétation des résultats (raisons d'induction et antécédents obstétricaux et médicaux) font qu'il est impossible, sur la base de cette seule étude, de conclure sur le risque d'accouchement prématuré lié à la consommation de boissons édulcorées gazeuses chez la femme enceinte.

De plus, si un accouchement prématuré peut être considéré comme un élément potentiellement préjudiciable pour la santé de l'enfant, aucune indication n'est donnée dans cette étude sur les caractéristiques des nouveau-nés (poids) et les éventuels problèmes cliniques liés à cette prématurité.

b) Risque de fausse couche

Une étude, publiée en 1978, a comparé la consommation de saccharine par 574 femmes ayant eu un avortement spontané et celle de 320 contrôles. La consommation de saccharine n'a pas été reliée aux avortements spontanés, même après ajustement sur des variables potentiellement confondantes (Kline, Stein et al. 1978).

c) Tératogénicité

Deux cas de malformations majeures ont été rapportés dans la littérature en 1969 où l'imputabilité de la consommation d'édulcorants intenses (sans précision sur la nature de l'édulcorant intense) n'est pas démontrée (Hillman, 1969). Cette publication est restée isolée jusqu'à ce jour.

d) Risque ultérieur sur la santé de l'enfant de la consommation d'édulcorants intenses pendant la grossesse

Les effets sur l'enfant de la consommation d'édulcorants intenses chez la femme enceinte n'ont été que très peu explorés. Une étude datant de 1997 a étudié les relations entre consommation d'aspartame par la femme enceinte et risque de tumeur cérébrale infantile (Gurney, Pogoda et al. 1997). Cette étude est une analyse secondaire d'une étude cas témoins ayant inclus initialement 540 sujets de moins de 20 ans diagnostiqués avec une tumeur cérébrale et 801 témoins sains. Dans un sous groupe incluant 49 cas et 90 témoins pour lesquels les consommations des mères étaient disponibles, les apports d'aspartame des mères pendant la grossesse n'étaient pas significativement différents dans les 2 groupes (OR 0,7 [0,3-1,7]). Ces analyses ont été ajustées sur certains facteurs potentiellement confondants (traumatisme crânien, antécédents familiaux de tumeur du cerveau...). Cependant, le niveau de preuve de cette étude est discutable compte tenu du faible effectif et du manque d'information sur la méthodologie (sélection des sujets, méthode de report des consommations...).

e) Risque de 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, Hu 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 édulcorants intenses 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'édulcorants intenses pendant la grossesse.

Conclusion sur le risque

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à un effet préjudiciable des édulcorants intenses pendant la grossesse, que ce soit sur la santé de la mère, les paramètres obstétricaux, ou la santé du nouveau-né.

De nouvelles recherches sont nécessaires, d'autant plus que l'étude d'Halldorsson (2010) fait état d'une relation effet-dose entre la consommation de boissons édulcorées et le risque d'accouchement prématuré induit.

3.2.5. Analyse des bénéfices potentiels

Les édulcorants intenses apportent une quantité négligeable d'énergie à l'organisme car leur pouvoir sucrant élevé (plusieurs centaines à plusieurs milliers de fois supérieur à celui du saccharose) permet l'utilisation d'une très faible quantité pour assurer un goût sucré. Leur utilisation, en substitution des matières sucrantes énergétiques, permettrait ainsi de réduire l'apport énergétique. De plus, les édulcorants intenses n'ont pas d'effet sur la glycémie. En outre, les édulcorants intenses ne sont pas fermentescibles par les bactéries dentaires, ils pourraient avoir un effet protecteur sur l'apparition de caries, s'ils remplacent des substances glycémiques ou cariogènes dans l'alimentation.

Dans ces 2 situations, le seul effet bénéfique potentiel n'est envisageable que par la substitution des sucres par des édulcorants intenses.

a. Diabète gestationnel

La recherche du GT a porté sur les éventuels effets des édulcorants intenses dans la prévention du diabète gestationnel (la place des édulcorants intenses dans la prise en charge du diabète gestationnel déclaré n'a pas été étudiée).

Dans le cadre de l'effet des édulcorants intenses sur le diabète chez la population générale, l'Efsa a évalué en 2011 plusieurs allégations de santé portant sur l'effet de la consommation d'édulcorants intenses (D-tagatose, sucralose, aspartame). Elle a estimé qu'un lien de cause à effet est établi entre la consommation d'édulcorants intenses et la réduction de la réponse glycémique postprandiale, sous réserve que l'aliment contienne des édulcorants intenses en remplacement du sucre. Par ailleurs, concernant les allégations relatives au maintien d'une concentration normale de glucose sanguin, l'Efsa a estimé qu'un lien de cause à effet n'a pas été établi (Efsa 2011).

L'article de Chen et al. (2009) décrit ci-dessus montre l'absence d'association entre consommation de boissons contenant des édulcorants intenses avant la grossesse et diabète gestationnel. Cependant, dans cette étude, il existe une association entre la consommation de boissons sucrées avant la grossesse et le risque de développer un diabète gestationnel.

Par ailleurs, cette étude ne présente pas de données sur la santé du fœtus, le poids de naissance, la survenue d'une prématurité ou d'une dystocie.

Il n'existe pas d'étude ayant analysé un effet spécifique de la substitution de boissons sucrées par des boissons contenant des édulcorants intenses pendant la grossesse sur l'apparition du diabète gestationnel.

b. Poids

Dans son avis publié en 2011, l'Efsa a estimé que pour les allégations relatives au maintien ou à l'atteinte d'un poids normal dans la population générale, un lien de cause à effet n'a pas été établi (Efsa 2011).

Aucun élément de la littérature ne permet d'évaluer spécifiquement l'effet de la consommation des édulcorants intenses sur le poids de la femme au cours de sa grossesse.

c. Carie

Dans son avis publié en 2011, l'Efsa a estimé qu'un lien de cause à effet est établi entre la consommation d'édulcorants intenses et le maintien de la minéralisation dentaire par réduction de la déminéralisation, sous réserve que l'aliment contienne des édulcorants intenses en remplacement du sucre. L'effet n'apparaît qu'en substitution, sans effet propre des édulcorants intenses (Efsa 2011).

Aucun élément de la littérature ne permet d'évaluer l'effet de la consommation des édulcorants intenses sur le risque de caries spécifiquement au cours de la grossesse.

d. Autres bénéfices potentiels

Les autres questions posées par le GT pour évaluer les bénéfices de la consommation d'édulcorants intenses chez la femme enceinte sur les phénomènes physiologiques spécifiquement liés à la grossesse (nausées, sialorrhée, sensation de goût amer, etc.) ne sont pas documentés à ce jour dans la littérature.

Conclusion sur le bénéfice

La littérature scientifique disponible à ce jour ne permet pas d'identifier un bénéfice nutritionnel spécifique lié à la consommation d'édulcorants intenses pendant la grossesse, que ce soit sur la santé de la mère, les paramètres obstétricaux, ou la santé du nouveau-né.

Conclusion générale du CES

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.

De nouvelles recherches sont nécessaires, d'autant plus que l'étude d'Halldorsson (2010) fait état d'un effet-dose entre la consommation de boissons édulcorées et le risque d'accouchement prématuré induit.

Les conclusions émises dans le cadre de cette note d'étape ne préfigurent pas des résultats de l'évaluation des bénéfices et des risques nutritionnels de la consommation des édulcorants intenses par la population générale.

4. CONCLUSION DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE SANITAIRE

L'Anses adopte les conclusions du groupe de travail et du CES nutrition humaine et précise que la présente note d'étape constitue un point d'étape de l'expertise engagée au sujet des bénéfices et risques nutritionnels des édulcorants intenses. Elle vise à faire un état des lieux des connaissances disponibles sur les bénéfices et les risques spécifiques à la population des femmes enceintes.

Bien que les données disponibles ne permettent pas de conclure à un effet préjudiciable des édulcorants intenses pendant la grossesse, l'Anses considère que de nouvelles recherches sont nécessaires, d'autant plus que l'étude d'Halldorsson (2010) fait état d'une relation effet-dose entre la consommation de boissons édulcorées et le risque d'accouchement prématuré induit.

Au-delà de la nécessité de mieux documenter l'existence éventuelle d'un risque spécifique de la consommation d'édulcorants intenses pendant la grossesse, l'Anses souligne l'absence de bénéfice nutritionnel propre démontré de cette consommation chez la femme enceinte. Par ailleurs, l'Agence rappelle la recommandation générale du PNNS visant à limiter la consommation des produits sucrés (boissons et aliments).

Le travail de l'Anses se poursuivra pour évaluer, pour la population générale et pour toutes les tranches d'âge, les bénéfices et risques nutritionnels des édulcorants intenses, et émettre, le cas échéant, des recommandations sur la base de l'ensemble des données disponibles.

On notera par ailleurs les travaux engagés par l'Efsa, dont les conclusions sont attendues en 2012 quant aux risques spécifiques de l'aspartame, et pouvant conduire à la réévaluation de sa Dose Journalière Admissible (DJA).

Le Directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

Acésulfame de potassium, accouchement prématuré, aspartame, diabète gestationnel, grossesse, nutrition, saccharine, sucralose

BIBLIOGRAPHIE

- Afssa (2007). "avis du 10 septembre 2007 relatif aux types de constituants glucidiques à introduire dans le dispositif de surveillance des compositions et des apports glucidiques." (saisine 2006-SA-0140).
- Aikens, P., D. Kirkpatrick, et al. (2004). "Metabolism and pharmacokinetics of neotame in human volunteers." *Toxicologist* **78** (1S): 207.
- Buss, N. E., A. G. Renwick, et al. (1992). "The metabolism of cyclamate to cyclohexylamine and its cardiovascular consequences in human volunteers." *Toxicol Appl Pharmacol* **115**(2): 199-210.
- Chen, L., F. B. Hu, et al. (2009). "Prospective study of pre-gravid sugar-sweetened beverage consumption and the risk of gestational diabetes mellitus." *Diabetes Care* **32**(12): 2236-2241.
- Collings, A. J. (1989). "Metabolism of cyclamate and its conversion to cyclohexylamine." *Diabetes Care* **12**(1): 50-55; discussion 81-82.
- DREES (2011). "La situation périnatale en France en 2010, premiers résultats de l'enquête périnatale." DREES : études et résultats **775**.
- Efsa (2011). "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 2011;9(4):2076. [25 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.2076.
- FAO-WHO Working groups (2004). Neotame. **52**.
- Goldenberg, R. L., J. F. Culhane, et al. (2008). "Epidemiology and causes of preterm birth." *Lancet* **371**(9606): 75-84.
- Gurney, J. G., J. M. Pogoda, et al. (1997). "Aspartame consumption in relation to childhood brain tumor risk: results from a case-control study." *J Natl Cancer Inst* **89**(14): 1072-1074.
- Halldorsson, T. I., M. Strom, et al. (2010). "Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women." *Am J Clin Nutr* **92**(3): 626-633.
- Higginbotham, J. D., D. J. Snodin, et al. (1983). "Safety evaluation of thaumatin (Talin protein)." *Food Chem Toxicol* **21**(6): 815-823.
- IARC (1998). "Monographs on cyclamate." *International Agency for Cancer Research* **73**: 195-222.
- Kline, J., Z. A. Stein, et al. (1978). "Spontaneous abortion and the use of sugar substitutes (saccharin)." *Am J Obstet Gynecol* **130**(6): 708-711.
- Mayhew, D., P. Aikens, et al. (2004). "Metabolism and pharmacokinetics of neotame in rats and dogs." *Toxicologist* **78** (1S): 208.
- OMS (1950). "Organisation Mondiale de la Santé, Groupe d'experts sur la prématurité : Rapport final " Serie de rapports techniques **27**.
- Renwick, A. G., J. P. Thompson, et al. (2004). "The metabolism of cyclamate to cyclohexylamine in humans during long-term administration." *Toxicol Appl Pharmacol* **196**(3): 367-380.
- Roberts, A. and A. G. Renwick (2008). "Comparative toxicokinetics and metabolism of rebaudioside A, stevioside, and steviol in rats." *Food Chem Toxicol* **46 Suppl 7**: S31-39.
- Sims, J., A. Roberts, et al. (2000). "The metabolic fate of sucralose in rats." *Food Chem Toxicol* **38 Suppl 2**: S115-121.
- Walker, R. (1996). Acesulfame Potassium. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28je13.htm>, WHO Food Additives.
- WHO and World Health Organization (1985). Thaumatin. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v20je15.htm>.

ANNEXES

Annexe 1 : mots clés et résultats de la recherche bibliographique

	Mots clés	Résultats Pubmed	Résultats Cochrane
1	TITLE-ABS-KEY(sweetener) AND [TITLE-ABS-KEY(probability) OR TITLE-ABS-KEY(pregnancy) OR TITLE-ABS-KEY(pregnant women) OR TITLE-ABS-KEY(maternal behavior) OR TITLE-ABS-KEY(maternal-fetal relations) OR TITLE-ABS-KEY(breastfeeding)]	66	1
2	TITLE-ABS-KEY(sweetener) AND [TITLE-ABS-KEY(probability) OR TITLE-ABS-KEY(pregnancy)]	62	1
3	TITLE-ABS-KEY(sweetener) AND [TITLE-ABS-KEY(probability) OR TITLE-ABS-KEY(pregnant women)]	18	1
4	TITLE-ABS-KEY(sweetener) AND [TITLE-ABS-KEY(probability) OR TITLE-ABS-KEY(maternal behavior)]	13	1
5	TITLE-ABS-KEY(sweetener) AND [TITLE-ABS-KEY(probability) OR TITLE-ABS-KEY(maternal-fetal relations)]	9	1
6	TITLE-ABS-KEY(sweetener) AND [TITLE-ABS-KEY(probability) OR TITLE-ABS-KEY(breastfeeding)]	9	0
7	TITLE-ABS-KEY(sweeten OR aspartame) AND [TITLE-ABS-KEY(nausea OR sickness OR queasiness OR vomit OR craving bitterness OR birth OR hypoglycemia OR glycemia OR prematurity OR miscarriage OR hyperactivity OR brain OR fertility OR sugar habit OR sugar addiction OR embryo* OR prenatal OR milk transfer) OR TITLE-ABS-KEY(pregnan* OR maternal OR breastfeeding)]	70	28
8	Sweetener, probability, pregnancy (pubmed)	9	-
9	Sweetener, probability, Breastfeeding (pubmed)	2	-
10	Sweetener AND Probability AND Pregnancy	124	1
11	Sweetener AND Probability AND Pregnant women	22	1
12	Sweetener AND Probability AND Maternal Behavior	0	0
13	Sweetener AND Probability AND Maternal-Fetal Relations	0	0
14	Sweetener AND Probability AND Breastfeeding	0	0
15	Sweetener* [Mesh] AND Probability [Mesh] AND Pregnant women [Mesh]	0	0
16	Sweetener* [Mesh] AND Probability [Mesh] AND Maternal Behavior [Mesh]	0	0
17	Sweetener* [Mesh] AND Probability [Mesh] AND Maternal-Fetal Relations [Mesh]	0	0
18	Sweetener* [Mesh] AND Probability [Mesh] AND Breastfeeding [Mesh]	2	0
19	Sweetener* [Mesh] AND Probability [Mesh] AND Pregnancy [Mesh]	9	2

*Mesh Cochrane : sweetener = sweetening agents

		Résultats Embase
1	sweetener:ab,ti AND (probability:ab,ti OR pregnancy:ab,ti OR pregnant AND woman:ab,ti OR maternal AND behavior:ab,ti OR 'mother'/exp AND 'fetus'/exp AND relationship:ab,ti OR 'breast'/exp) AND feeding:ab,ti	11
2	sweetener:ab,ti AND (probability:ab,ti OR pregnancy:ab,ti)	11
3	sweetener:ab,ti AND (probability:ab,ti OR pregnant:ab,ti)	11
4	sweetener:ab,ti AND (probability:ab,ti OR maternal behavior:ab,ti)	2
5	sweetener:ab,ti AND (probability:ab,ti OR 'mother fetus relationship':ab,ti)	2
6	sweetener:ab,ti AND (probability:ab,ti OR 'breast feeding':ab,ti)	2
7	sweeten:ab,ti OR aspartame:ab,ti AND (nausea:ab,ti OR sickness:ab,ti OR queasiness:ab,ti OR vomit:ab,ti OR craving:ab,ti OR bitterness:ab,ti OR birth:ab,ti OR hypoglycemia:ab,ti OR prematurity:ab,ti OR miscarriage:ab,ti OR hyperactivity:ab,ti OR brain:ab,ti OR fertility:ab,ti OR 'sugar habit':ab,ti OR 'sugar addiction':ab,ti OR embryo*:ab,ti OR prenatal:ab,ti OR 'milk transfer':ab,ti OR pregnan*:ab,ti OR maternal:ab,ti OR 'breast feeding':ab,ti)	155
8	'sweetener'/exp AND 'probability'/exp AND 'pregnancy'/exp	0
9	sweetener AND probability AND pregnant AND woman	0
10	sweetener AND probability AND maternal AND behavior	0
11	sweetener AND probability AND maternal AND mother AND fetus AND relationship	0
12	sweetener AND probability AND breast AND feeding	0
13	'sweetening agent':cl AND probability:cl AND ('pregnant woman':cl OR 'maternal behavior':cl OR 'mother fetus relationship' OR 'breast feeding':cl OR pregnancy:cl)	0

Annexe 2 : Données de toxicologie chez l'animal

Compte tenu de la rareté des études animales et humaines portant sur les effets nutritionnels des édulcorants intenses, le GT a souhaité élargir la réflexion en analysant quelques données toxicologiques spécifiques. Ce travail s'est basé sur les données provenant d'études animales portant sur les effets des édulcorants intenses sur les fonctions de reproduction. Il a ainsi paru utile de réexaminer certaines données animales, en se limitant à l'évaluation des effets sur l'embryon (segment II) et sur la péri-post natalité (segment III). L'ensemble des publications académiques disponibles, le cas échéant menées hors protocole normalisé type BPL, et pertinentes par rapport aux questions posées, ont été analysées. Les publications disponibles sont très anciennes, très parcellaires et les rapports d'études en général ne sont pas publiés à l'exception de ceux portant sur l'aspartame.

Aspartame

Embryotoxicité

Chez la ratte albinos gestante recevant par l'aliment des doses de 2 et 4 g/kg p.c. d'aspartame, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de la gestation, aucune altération viscérale et squelettique liée au traitement n'a pu être mise en évidence sur les fœtus (Searle 1971).

Chez le lapin albinos recevant par gavage, entre le 6^{ème} et le 18^{ème} jour de la gestation un mélange (rapport 3 : 1) d'aspartame et de dicétopipérazine (principale impureté) aux doses de 1, 2 et 3 g/kg p.c., aucun effet embryotoxique et tératogène n'a été décelé chez les fœtus (Searle 1972).

Le profil métabolique de l'aspartame exclut tout passage foëto-placentaire de la molécule.

Péri-post natalité

Trois études de segment III ont été réalisées chez la ratte gestante (Searle 1973 a, 1973 b, 1973 c) exposée à partir du milieu de la gestation jusqu'au sevrage à des doses moyennes correspondant pour les 3 études à 2 et 3,5 g/kg p.c. (période de gestation) à 4 et 7 g/kg p.c (période de lactation). Des résultats identiques sont rapportés pour les 3 études indiquant l'absence d'effets sur la période de gestation, sur la survie maternelle ou la consommation alimentaire. Pendant la période de lactation, il est observé une baisse de poids corporel à la forte dose chez les mères ainsi qu'une baisse du nombre de nouveau-nés. Dans l'étude Searle (1973 b), une réduction de la viabilité des petits est notée à la forte dose.

Acésulfame K

Embryotoxicité

Le rapport IPCS WHO (serie 16) mentionne une étude réalisée chez la ratte gestante recevant de du 6^{ème} au 15^{ème} jour après accouplement un aliment enrichi par des concentrations d'acésulfame de K (0,1 ; 1 et 3 %) avec un lot (témoin positif) de 750 000 UI de vitamine A. Cette étude n'a mis en évidence aucune atteinte viscérale ni squelettique chez les fœtus à la différence de ce qui est observé chez les témoins positifs.

Le rapport IPCS WHO (serie 28) rapporte les résultats d'une étude réalisée chez la lapine gestante recevant du 6^{ème} au 19^{ème} jour après accouplement des doses d'acésulfame de K de 0, 100, 300 et 900 mg/kg/j p.c par gavage. Les examens pratiqués sur les fœtus n'ont révélé aucune malformation viscérale et squelettique. Un cas de naissance prématurée a été rapporté chez une mère recevant 300 mg/kg p.c. L'absence d'un effet-dose permet de considérer cette observation comme fortuite et sans lien avec le traitement.

L'acésulfame K peut donc être considéré comme dépourvu d'effet tératogène.

Péri-post natalité

Le même rapport IPCS WHO (series 16) mentionne une étude sur les fonctions de reproduction chez la ratte exposée avant l'accouplement, pendant la gestation et jusqu'au sevrage à un régime enrichi de 0, 3 1 et 3 % d'acésulfame K. Il est rapporté une diminution du taux de croissance des parents à la forte dose et des femelles à la dose intermédiaire. Aucun effet n'est noté sur les nouveau-nés, sur le nombre de petits par portée, sur le rapport entre sexe et sur le poids corporel.

Saccharine

Embryotoxicité

Dans le cadre d'une étude multigénération chez la souris (Kroes 1977), un bras de l'étude a porté sur l'évaluation de l'embryotoxicité de la saccharine. Chez des souris gestantes exposées en continu à un régime enrichi de 0,2 et 0,5 % de saccharine, aucune atteinte viscérale et squelettique de leurs fœtus n'ont été rapportées en comparaison des observations faites chez les témoins, permettant d'exclure chez cette espèce tout effet tératogène.

Le rapport IPCS WHO (series 17) précise que des études de tératogénèse menées chez la souris, le rat et le lapin ont donné des résultats négatifs.

Un rapport de l'IARC (1973) examinant différentes études sur plusieurs générations de souris recevant par l'aliment jusqu'à 0,5 % ou sur rat recevant jusqu'à 7 % de saccharinate de Na n'indique aucun effet tératogène. Il en est de même chez le rat et le hamster recevant par l'aliment 10 et 100 mg/kg p.c./j de saccharinate de Ca. Ce même rapport cite une autre étude montrant chez la souris l'absence d'effets tératogène pour des doses de saccharinate de Na jusqu'à 25 mg/kg p.c. administrées par gavage entre le 5^{ème} et le 15^{ème} jour de la gestation. Seul le taux de résorption est augmenté à la forte dose.

Etudes sur une ou plusieurs générations

Le rapport IPCS WHO (series 17) rapporte des études de multigénération chez la souris et le rat recevant un aliment supplémenté avec 0,2 % à 7,5 % de saccharine ne montrant aucune influence sur les principaux paramètres de reproduction. Une baisse de poids corporel significative des mères (17-29 %) et des nouveau-nés (12 à 20 %) est observée pour des concentrations de 5 et 7,5 % de saccharine. Selon les données très limitées disponibles, il apparaît que la saccharine n'exerce aucun effet sur les fonctions de reproduction chez l'animal.

Cyclamate

Embryotoxicité

L'étude de Kroes et al. (1977) a également évalué l'embryotoxicité du cyclamate. Des femelles gestantes ont été exposées en continu par l'aliment à des concentrations de 2 et 5 % de cyclamate de Na et de 0,5 % de cyclohexylamine (principal métabolite). Aucun effet significatif n'a été rapporté sur l'embryon pour le cyclamate. Par contre une embryotoxicité est observée sur toutes les générations avec la cyclohexylamine avec une élévation du nombre de fœtus mort-nés et de la mortalité post-natale. Cette étude permet d'exclure le moindre effet tératogène sur l'espèce animale considérée.

Un rapport de l'IARC (1999) précise qu'aucun effet toxique n'a été observé sur la viabilité fœtale, la croissance et la morphologie de femelles gestantes de souris, rat et lapin recevant un aliment supplémenté jusqu'à 5 % de cyclamate de Na pendant la période de développement natal. Ce même rapport mentionne des résultats obtenus avec la cyclohexylamine montrant l'absence de malformations chez les fœtus de femelles de souris, de rat et de singe ayant été exposées par différentes voies (orale, intra-péritonéale) mais sans précision sur la période de traitement ni sur les doses. Une croissance et une viabilité réduite des fœtus sont observées.

Etudes sur une ou plusieurs générations

Le même rapport (IARC 1999) mentionne que dans le cadre des études citées précédemment, il n'est pas observé d'effets sur la viabilité fœtale ni sur la croissance des souris, rat et lapin exposés au cyclamate de Na mais sans fournir le détail des résultats obtenus.

Références

- Colburn WA, Bekersky I, Blumenthal HP 1981. Dietary saccharin kinetics. Clin. Pharmacol Ther. 30(4):558-563
- IARC 1999. Monographs on cyclamate. Vol 73:195-222
- IPCS WHO 1977. Summary of toxicological data of certain food additives. Series n°12
- IPCS WHO 1967. Joint meeting FAO/WHO Expert Committee on food additives
- IPCS WHO 1981. Toxicological evaluation of certain food additives. Series n°16
- IPCS WHO 1991. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Series n°28
- Kroes R; Peters PWJ; Berkvens JM; Verschuren HG; De Vries TH; Van Esch GJ 1977. Long term toxicity and reproduction study (including a teratogenicity study) with cyclamate, saccharin and cyclohexylamine. Toxicology 8:285-300
- Renwick AG 1986. The metabolism of intense sweeteners. Xenobiotica 16 (10-11) 1057-1071
- Searle 1970. SC-18862. Evaluation of embryotoxic and teratogenic potential in the rat (Final Report Hazleton)
- Searle 1972. SC-18862 and 19192 (3 :1 ratio) Segment II Teratology - study in the rabbit (Final Report Hazleton)
- Searle 1973 a. SC-18862 Segment III. A study of the pregnant and lactating rat and of her offspring. Project 897S70
- Searle 1973 b. SC-18862. A study of the pregnant and lactating rat and of her offspring . Project 858S70
- Searle 1973 c. SC-18862. A study of the pregnant and lactating rat and of her offspring. Project 896S70

Note d'étape de l'Anses
Saisine n°2011-SA-0161

Annexe 3 : Exemples de recommandations nationales et internationales concernant la consommation d'édulcorants intenses chez la femme enceinte

Référence	Pays	Titre	Institution	Recommandations générales édulcorants intenses	Recommandation spécifique femme enceinte édulcorants intenses	Références sur lesquelles se basent les recommandations
ADA 2004	Etats-Unis	Nutrition Principles and recommendations in Diabetes	American Diabetes Association	Edulcorants intenses approuvés par la FDA : saccharin, aspartame, acesulfame-K, sucralose Consommation de ces édulcorants intenses sans risque en deçà des DJA pour toutes les populations (incluant les femmes enceintes et les personnes diabétiques)	4 édulcorants intenses approuvés par la FDA sans risque chez la femme enceinte diabétique Diabète gestationnel : pas de recommandation supplémentaire	Position basée sur les précédentes évaluations de la FDA
ADA 2004	Etats-Unis	Position of the American Dietetic Association: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners	American Dietetic Association	Edulcorants intenses approuvés par la FDA : saccharin, aspartame, acesulfame-K, sucralose, néotame Aspartame : nécessité d'indiquer sur l'étiquetage la présence de phénylalanine Consommations de ces édulcorants intenses sans risque pour toutes les populations, incluant les enfants et les femmes enceintes	Consommation des 5 édulcorants intenses approuvés par la FDA sans risque chez la femme enceinte en deçà des DJA Femmes enceintes atteintes de PKU doivent prêter une attention particulière à leur consommation d'aspartame	Position basée sur les précédentes évaluations de la FDA et du SCF
Cheung 2009	Australie	The management of gestational diabetes	NA	NA	Les édulcorants intenses peuvent être consommés pendant la grossesse à l'exception de la saccharine qui franchit la barrière placentaire	Revue des différentes possibilités de prise en charge du diabète gestationnel

**Note d'étape de l'Anses
Saisine n° 2011-SA-0161**

Référence	Pays	Titre	Institution	Recommandations générales édulcorants intenses	Recommandation spécifique femme enceinte édulcorants intenses	Références sur lesquelles se basent les recommandations
Gougeon, 2004	Canada	Canadian Diabetes Association National Nutrition Committee Technical Review: Non-Nutritive Intense Sweeteners in Diabetes Management	National Nutrition Committee of the Canadian Diabetes Association	Consommation des édulcorants intenses autorisés (aspartame, acésulfame K, sucralose, saccharine) sans risque en l'absence de preuve d'effet néfaste	La consommation de saccharine n'est pas recommandée pendant la grossesse, en raison du manque de preuve de sa sécurité La consommation d'aspartame, d'acésulfame K et de sucralose en deçà des DJA n'est pas nocive pendant la grossesse Cependant, la grossesse n'étant pas une période pour perdre du poids, l'utilisation d'édulcorants intenses pendant cette période ne doit pas entraîner une substitution d'aliments denses en énergie et en nutriments	Revue sur les effets néfastes potentiels et les bénéfices potentiels des édulcorants intenses
Lean 1991	Grande-Bretagne	Dietary recommendations for people with diabetes: An update for the 1990's	Nutrition Subcommittee of the Diabetic Association's Professional Advisory Committee	Utilisation d'édulcorants intenses autorisée chez les patients diabétiques, s'ils sont intégrés au régime global avec modération S'ils doivent être consommés en grande quantité, les mélanges de différents types doivent être privilégiés	Principes généraux d'une alimentation saine identiques pour les femmes enceintes avec et sans diabète Dans le cadre du diabète gestationnel, les recommandations sont identiques à celles du diabète en général	Non précisé
ADA 2004	Etats-Unis	Nutrition Principles and recommendations in Diabetes	American Diabetes Association	Edulcorants intenses approuvés par la FDA : saccharin, aspartame, acésulfame K, sucralose Consommation de ces édulcorants intenses sans risque en deçà des DJA pour toutes les populations (incluant les femmes enceintes et les personnes diabétiques)	4 édulcorants intenses approuvés par la FDA sans risque chez la femme enceinte diabétique Diabète gestationnel : pas de recommandation supplémentaire	Position basée sur les précédentes évaluations de la FDA

Annexe 4 : Analyse des articles

Tableau 1 : Articles portant sur le risque identifié par la recherche bibliographique

Référence	Type d'étude	Population	Paramètres mesurés	Principaux résultats	Ajustement	Qualité de l'étude, pertinence pour la saisine, commentaires
Arcella 2003	Modélisation probabilistique	3982 adolescents italiens	Exposition à la saccharine et aux cyclamates (FFQ)	Le comportement des consommateurs vis-à-vis des marques a un effet sur l'exposition aux édulcorants intenses	NA	Pas d'information pertinente pour cette note d'étape
Bhagavan 1975	Lettre à l'éditeur	NA	NA	NA	NA	Pas d'information pertinente pour cette note d'étape
Bursey 2010	Lettre à l'éditeur sur l'article de Halldorson 2010	NA	NA	NA	NA	Pas de donnée supplémentaire
Fujimora 2004	Revue	NA	NA	NA	NA	Pas d'information pertinente pour cette note d'étape
Gibney 2003	Article d'introduction pour l'article Arcella, 2003	NA	NA	NA	NA	Pas de donnée supplémentaire

**Note d'étape de l'Anses
Saisine n° 2011-SA-0161**

Référence	Type d'étude	Population	Paramètres mesurés	Principaux résultats	Ajustement	Qualité de l'étude, pertinence pour la saisine, commentaires
Gurney 1997	Cas-témoins	150 sujets (56 ayant eu un cancer du cerveau et 94 témoins)	Consommations d'aspartame de la mère et de l'enfant (méthode de mesure non précisée)	Pas de lien entre la consommation d'aspartame des enfants ou de la mère pendant la grossesse et risque de développer un cancer du cerveau	Habitudes de la mère pour : supplémentation vitaminique, consommation de charcuterie, tabagisme passif, exposition aux rayons X, blessures à la tête et antécédents familiaux de cancer du cerveau	Publié en tant que "Brief Communication" et présentant très peu d'information pour juger de la qualité. Taille de l'échantillon très limitée.
Halldorsson 2010	Cohorte	59 334 femmes	Consommation de boissons édulcorées gazeuses (FFQ)	Association significative entre consommations de boissons édulcorées gazeuses et augmentation du risque d'accouchement prématuré	Age, taille, IMC, statut de cohabitation, parité, tabagisme pendant la grossesse, statut professionnel	Voir paragraphe 3.2.4 de cette note d'étape
Hillman, 1969	Lettre à l'éditeur	2 cas de nouveau-nés issus de parents différents habitant dans la même ville	Malformation rare identique dans les 2 cas	Aucun agent environnemental tératogène commun aux 2 cas identifié Utilisation d'édulcorants intenses (nature non précisée) dans les 2 cas par la mère	NA	Voir paragraphe 3.2.4 de cette note d'étape

**Note d'étape de l'Anses
Saisine n° 2011-SA-0161**

Référence	Type d'étude	Population	Paramètres mesurés	Principaux résultats	Ajustement	Qualité de l'étude, pertinence pour la saisine, commentaires
Hoover 1994	Intervention randomisée non contrôlée (consommation d'aspartame chez tous les enfants et mères informées d'une consommation d'aspartame (témoins) ou d'une consommation de saccharose (cas))	31 garçons âgés de 5 à 7 ans et leur mère	Interactions mère-enfant (observation et questionnaire administré à la mère), actomètre chez l'enfant	Mères du groupe cas ont jugé leur enfant plus hyperactif et ont plus contrôlé leur comportement que celles du groupe témoin	NA	Pas d'information pertinente pour cette note d'étape
Kline 1978	Cas-témoin	574 femmes ayant eu un avortement spontané et 320 contrôles	Utilisation de substitut de sucre (saccharine) pendant la grossesse	Pas d'association significative (6 % d'utilisatrices dans les 2 groupes)	Age, tabagisme, précédentes fausses-couches, poids avant grossesse	Voir paragraphe 3.2.4 de cette note d'étape
La Vecchia 2010	Lettre à l'éditeur sur l'article de Halldorson 2010	NA	NA	NA	NA	Pas de donnée supplémentaire
McCroone 2004	Lettre à l'éditeur	NA	NA	NA	NA	Pas de donnée supplémentaire
O'Connor 2006	Transversale	1572 enfants américains (2- 5 ans)	Consommations de boissons (lait, jus de fruits, sodas) par un rappel de 24 h	Pas d'association entre consommations mesurées et IMC Association positive entre tous les types de boissons et l'apport énergétique	Biais de sélection, taille des portions, IMC, apport énergétique	Pas d'information pertinente pour cette note d'étape

**Note d'étape de l'Anses
Saisine n° 2011-SA-0161**

Référence	Type d'étude	Population	Paramètres mesurés	Principaux résultats	Ajustement	Qualité de l'étude, pertinence pour la saisine, commentaires
Siege-Riz 2008	Prospective	30 040 femmes enceintes norvégiennes sans trouble du comportement alimentaire (TCA) (contrôle) ou avec boulimie ou hyperphagie avant et/ou pendant la grossesse	Consommations de groupes d'aliments et apports en nutriments (FFQ pendant la première moitié de la grossesse)	Plus de consommations de boissons contenant des édulcorants intenses chez les femmes avec TCA avant ou pendant la grossesse	Apport énergétique total, âge, éducation, revenu	Pas d'information pertinente pour cette note d'étape
Zhang 2011	Etude d'intervention chez la souris d'une exposition à l'AceK pendant la grossesse ou l'allaitement	18 souris	Concentrations d'Ace K dans liquide amniotique et le lait, poids et prise alimentaire des nourrissons préférences alimentaires à 8 semaines	Préférence au goût sucré augmenté dans le groupe exposé à AceK pendant la grossesse ou la lactation Pas de différence de poids de naissance ni d'évolution des poids des nourrissons	NA	Etude animale Effet sur les préférences alimentaires à l'âge adulte

**Note d'étape de l'Anses
Saisine n° 2011-SA-0161**

Tableau 2 : articles portant sur le bénéfice

Référence	Type d'étude	Population	Paramètres mesurés	Principaux résultats	Ajustement	Qualité de l'étude, pertinence pour la saisine, commentaires
Chen, 2009	Cohorte	3 475 femmes ayant eu une grossesse entre 1992 et 2001 sans antécédent de diabète	Diabète gestationnel (DG) FFQ sur les consommations avant la grossesse	Fréquence de consommation de boissons sucrées de type cola associée positivement au risque de DG (+22 % à partir de 5/semaine) pas d'association avec la consommation d'autres types de boissons sucrés (jus de fruits) ni avec les boissons contenant des édulcorants intenses	Age, parité, tabagisme, alcoolisme,	Voir paragraphe 3.2.5 de cette note d'étape
Moses, 2009	Lettre à l'éditeur sur l'article de Chen, 2009	NA	NA	NA	NA	Pas de donnée supplémentaire

Annexe 5 : Auditions

Personnalités scientifiques auditionnées par le GT

- M Antoine Avignon, Service des Maladies Métaboliques, Hôpital Lapeyronie, Montpellier
- M Jean-Louis Bresson, pédiatrie - Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Necker, Paris
- Mme Florence Galtier, Endocrinologie - Maladies métaboliques - Centre d'Investigation Clinique, Hôpital St Eloi, Montpellier
- M Thorhallur Halldorsson, Centre for Fetal Programming, Division of Epidemiology, Statens Serum Institut, Copenhagen
- Mme Françoise Lorenzini, Unité de Diabétologie - Maladies Métaboliques, Hôpital Rangueil, Toulouse

Auditions des parties prenantes

Représentants de l'industrie

International Sweeteners Association (ISA)

- M Hugues Pitre, Merisant
- M Hervé Nordmann, Ajinomoto
- M Stefan Ronsmans, Coca-Cola
- Mme Pascale Hébel, Credoc
- Mme Aurée Francou, Crédoc

Syndicat national des boissons rafraîchissantes (SNBR)

- Mme Béatrice Adam, SNBR
- Mme Christine Guittard, Pepsico France
- Mme Claire Meunier, Coca-Cola France
- Mme Murielle Phan, Orangina Schweppes
- M Michel Pépin, Coca-Cola Europe

Associations

Réseau environnement santé (RES)

- M Laurent Chevallier
- M André Cicollella