

L'innocuité des nitrates alimentaires

Jean-Louis L'hirondel

Aujourd'hui le grand public vit dans l'idée que les nitrates de l'alimentation, notamment les nitrates de l'eau de consommation, sont néfastes pour la santé de l'homme. Le moment est venu de faire le point: quand et comment cette notion de l'éventuelle toxicité des nitrates alimentaires a-t-elle pris corps, avant de s'ancrer dans les esprits? Reposait-elle sur des bases scientifiques assurées? Depuis, les travaux scientifiques se sont accumulés. Permettent-ils une meilleure compréhension de la physiologie des nitrates? Amènent-ils à reconsidérer les idées précédemment émises concernant leur éventuelle toxicité?

Quand et comment cette notion de l'éventuelle toxicité des nitrates alimentaires a-t-elle pris corps ?

C'est vers les années 1950 que deux griefs à l'égard des nitrates, la méthémoglobinémie d'origine alimentaire du jeune nourrisson et le risque carcinogène, ont fait leur apparition. Dans l'immédiat après-guerre, un certain nombre d'observations de méthémoglobinémie ayant un rapport avec la préparation de biberons contenant des nitrates ont commencé à être relatées aux États-Unis. Certes, on savait bien alors que ce n'étaient pas les nitrates NO_3^- mais les nitrites NO_2^- , oxydants très puissants, qui avaient la capacité de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine, du moins avant l'âge de six mois, lorsque le système enzymatique

des méthémoglobine-réductases n'a pas atteint sa pleine maturité. Mais, à cette époque, on pensait que les nitrates ingérés par le jeune enfant parcouraient tout l'intestin grêle avant de parvenir au côlon; on supposait qu'ils y étaient alors transformés en nitrites sous l'effet de l'importante flore bactérienne et de ses nitrates-réductases. On pensait donc, à cette époque, que les nitrates ingérés étaient indirectement responsables de la méthémoglobinémie, par l'intermédiaire des nitrites formés au sein de la lumière colique. Par ailleurs, en 1956, Magee et Barnes attiraient l'attention sur le rôle carcinogène, chez l'animal, d'une nitrosamine, la nitrosodiméthylamine (NDMA) [12], avant que nombre d'autres nitrosamines, également testées, ne montrent le même effet chez l'animal. Or, à la suite d'une série de modifications sur lesquelles nous reviendrons, les nitrates de l'alimentation peuvent, on le sait, donner lieu à la formation intragastrique de nitrosamines.

En 1962, le Comité d'experts sur les additifs alimentaires de l'OMS et de la FAO avait, par conséquent, deux motifs d'inquiétude. Malgré l'absence de travaux toxicologiques consistants permettant de déterminer la dose sans effet (DSE), il a alors estimé justifié de fixer une dose journalière admissible (DJA) pour les nitrates chez l'homme. Il n'était en mesure de fonder ses déductions que sur un travail succinct et inapproprié [8]; celui-ci relatait, en effet, les conséquences que des apports oraux majeurs en nitrate de sodium NaNO_3 sont susceptibles d'avoir sur la

courbe pondérale du rat, prenant pour un effet du nitrate NO_3^- ce qui est en réalité celui du sodium [5, 11]. Sur ces bases défectueuses, la DJA a ainsi été fixée, en 1962, à 3,65 mg/kg de NO_3^- [14]. Elle est toujours en vigueur aujourd'hui.

Puis, en 1980, sans aucune explication ni démonstration scientifique, le Conseil des Communautés européennes a fixé à 50 mg/litre la concentration maximale admissible en NO_3^- dans les eaux destinées à la consommation humaine, notamment dans l'eau du robinet [4]. Toujours en application, cette norme est, chacun le sait, souvent placée sous les feux de l'actualité.

Depuis 1962, la progression des connaissances scientifiques permet-elle une meilleure compréhension de la physiologie des nitrates ?

Au cours des trente-cinq dernières années, les travaux scientifiques sur le sujet ont eu le temps de s'accumuler et maintes notions « nouvelles » d'importance sont maintenant à notre disposition (*Tableau I*).

Concernant le métabolisme des nitrates chez l'homme (*figure 1*), plusieurs points sont primordiaux. (1) Dans l'organisme, la source des nitrates n'est pas unique, mais double, à la fois exogène et endogène. Ces deux sources sont quantitativement équivalentes, 70 mg par jour ou davantage. (2) La source exogène des nitrates est constituée par l'ali-

Tableau I

MÉTABOLISME DES NITRATES : NOTIONS « NOUVELLES »
PORTÉES À LA CONNAISSANCE DU MONDE SCIENTIFIQUE
DEPUIS 1962

1. La synthèse des nitrates endogènes : plusieurs dizaines de mg par jour
 - voie métabolique de la L-arginine
 - formation endogène du monoxyde d'azote
2. Le cycle entéro-salivaire des nitrates
 - absorption rapide et quasi complète des nitrates dans la partie haute de l'intestin grêle
 - dualité des nitrates dans la cavité buccale
3. La sécrétion des nitrates dans le côlon
 - participation des nitrates à la nutrition de la flore colique
4. La sémiologie de la méthémoglobinémie infantile d'origine alimentaire
 - caractère subit et inopiné de la cyanose
 - apparition rapide après la prise du biberon bactériologiquement pollué
5. Le métabolisme chiffré des nitrates et des nitrosamines
 - le lait en poudre et la bière apportent plus de nitrosamines que les nitrates alimentaires
 - coefficient de sécurité pour la NDMA venant des nitrates alimentaires : près de 500 000
6. La négativité de toutes les études expérimentales concernant l'éventuelle carcinogénicité des nitrates alimentaires chez l'animal
7. L'absence de valeur scientifique de l'article ayant servi de base à l'évaluation des nitrates par l'OMS en 1962 et à la détermination toujours en vigueur de la dose journalière admissible (DJA)

mentation et l'eau de boisson; les légumes sont à l'origine de 80 % des apports nitrates tandis que l'eau de boisson, pourtant au centre des débats, n'en représente qu'une portion bien plus faible, habituellement 10 % à 15 %. (3) Comme l'a montré Bartholomew (Salisbury, Royaume-Uni) en 1984, la quasi-totalité des nitrates ingérés sont rapidement absorbés dans l'estomac et la partie haute du grêle; moins de 2 % atteignent le côlon [1]. (4) Aucune transformation directe des nitrates NO_3^- alimentaires en nitrites NO_2^- n'a lieu durant tout leur transit oro-gastro-intestinal. (5) La source endogène des nitrates n'est connue que depuis 1985 [16]. Ces nitrates dérivent de la voie métabolique de la L-arginine: sous l'influence enzymatique d'une NO synthase, cet acide aminé est transformé en L-citrulline et en monoxyde d'azote NO. Pourvu de

très importantes fonctions physiologiques [7], ce dernier donne secondairement lieu à la formation de nitrites NO_2^- et de nitrates NO_3^- . Cette synthèse endogène des nitrates est fortement accrue dans certaines conditions physiologiques ou pathologiques: exercices physiques, imprégnation œstrogénique chez la femme, infections. (6) Jamais nuls, les taux plasmatiques physiologiques de NO_3^- s'échelonnent à jeun entre 0,25 et 3 mg/litre. (7) D'origine double, exogène et endogène, le NO_3^- plasmatique est passivement excrété par voie rénale. Par un mécanisme de captage actif par la cellule colonnaire de l'épithélium colique, il est aussi sécrété au sein de la lumière colique, sans doute en vue de la nutrition de la flore bactérienne. (8) Les glandes salivaires ont aussi la propriété très particulière de puiser en abondance les ions NO_3^- dans le secteur plasmatique pour les

déverser dans leur produit de sécrétion, la salive. Variable, la concentration de nitrates dans la salive est 4 à 30 fois plus élevée que la concentration de nitrates dans le plasma. Seules les nitrates-réductases bactériennes étant aptes à réduire les nitrates NO_3^- en nitrites NO_2^- , c'est dans un deuxième temps, dans la cavité buccale où ils séjournent, que, sous l'influence d'enzymes bactériennes émanant d'une flore physiologique relativement abondante, les nitrates NO_3^- salivaires sont en partie transformés en nitrites NO_2^- . On ne peut que souligner l'importante dualité des nitrates dans la cavité buccale (figure 2).

**Les notions « nouvelles »
conduisent-elles
à reconsidérer
l'éventuelle toxicité
des nitrates ?**

Deux griefs ont été énoncés dans les années 1950 à l'encontre des nitrates alimentaires: la méthémoglobinémie d'origine alimentaire du jeune nourrisson et le risque carcinogène. En réalité, à la lumière des données scientifiques accumulées depuis, ils s'avèrent maintenant l'un et l'autre infondés.

La méthémoglobinémie d'origine alimentaire du jeune nourrisson

Plusieurs éléments cliniques, le caractère inopiné et subit de la cyanose, son apparition rapide, 15 à 20 minutes après la prise du biberon, n'étaient déjà guère compatibles avec l'explication classique, précédemment relatée [10]. Le point décisif a été apporté par Bartholomew en 1984 [1]; il soulignait que la quasi-totalité des nitrates alimentaires est rapidement absorbée dans l'estomac et la partie haute de l'intestin grêle sans parvenir au côlon et pouvoir donc y être transformée en nitrites. L'origine de la méthémoglobinémie d'origine alimentaire n'est donc pas la transformation des nitrates en nitrites dans le côlon. Depuis plus de vingt-cinq ans, les cliniciens attirent l'attention sur son origine véritable: la transformation des nitrates en nitrites dans le biberon, lorsqu'il est soumis à une pollution bactérienne [2, 9, 15].

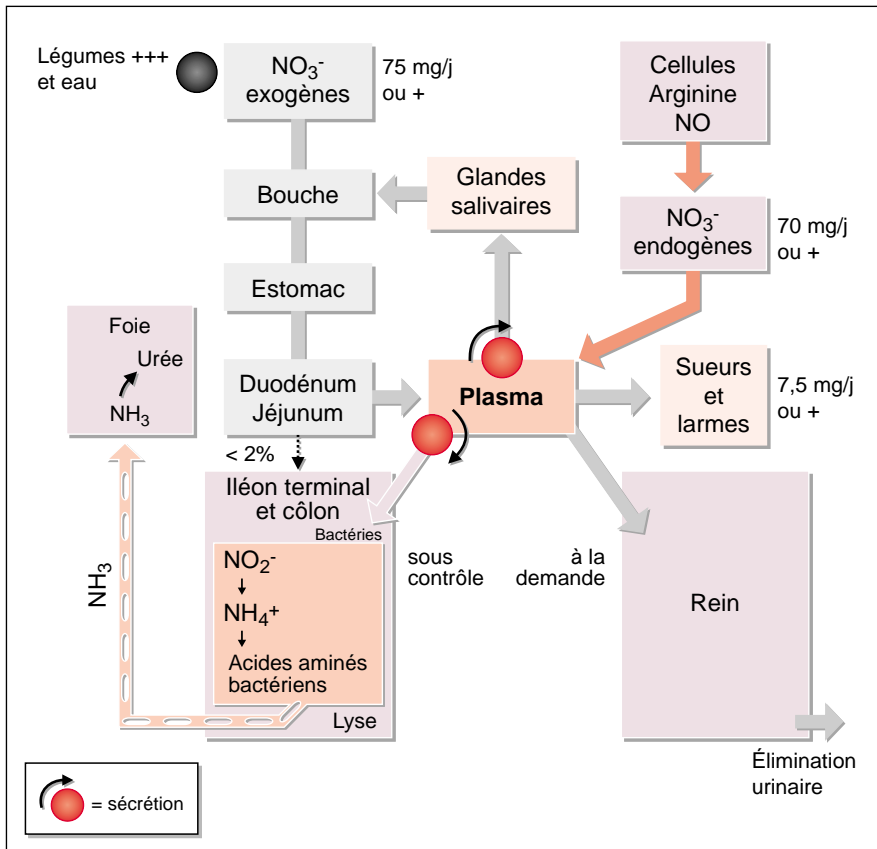


Figure 1. **Métabolisme des nitrates chez l'homme.**

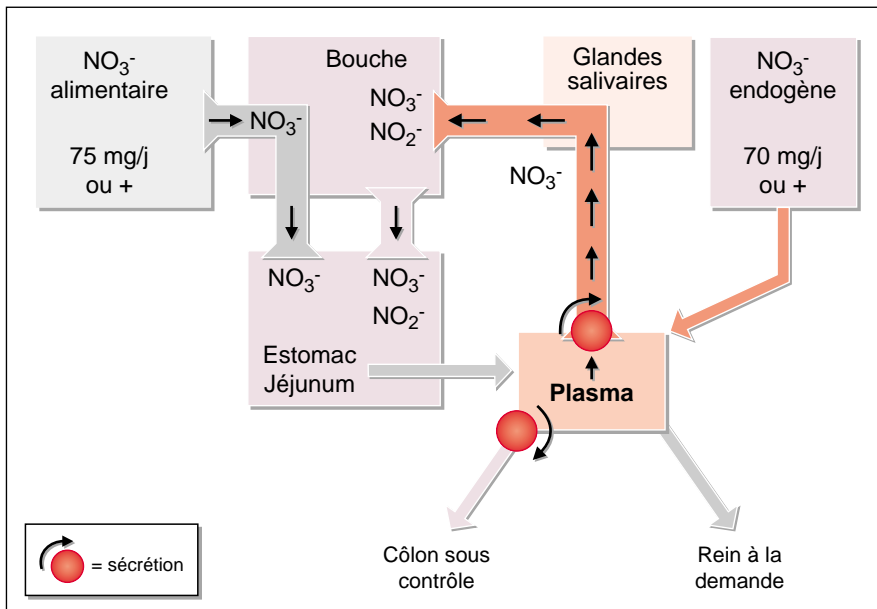


Figure 2. **La dualité des nitrates dans la cavité buccale.** Les nitrates de l'alimentation et les nitrates sécrétés par les glandes salivaires sont deux entités distinctes. Seuls les ions NO_3^- sécrétés par les glandes salivaires, précurseurs de NO_2^- , peuvent induire des nitrosamines. Au contraire, les ions NO_3^- de l'alimentation parviennent intacts dans l'estomac, sans avoir été transformés en NO_2^- et sans pouvoir être transformés en nitrosamines.

S'il est indûment laissé à température ambiante pendant plus de six à huit heures, un biberon peut devenir le siège d'une pullulation bactérienne, particulièrement néfaste en elle-même. Presque toujours d'origine infectieuse et faisant suite à une contamination orale, la diarrhée aiguë est ainsi la cause principale de morbidité et de mortalité infantiles dans le monde. Spécialement redoutable dans les pays de niveau socio-économique faible, elle est responsable, sur l'ensemble du globe, du décès de plus de 10 000 enfants par jour [3, 13].

Si le biberon contient, en outre, des nitrates, comme dans le cas des soupes de carottes ou d'épinards, une telle pullulation bactérienne peut également provoquer, dans le biberon lui-même, la transformation, en partie ou en totalité, des nitrates NO_3^- en nitrites NO_2^- . C'est bien en ingérant massivement et directement des nitrites, et non des nitrates, que le jeune nourrisson, âgé de moins de six mois, se trouve exposé au risque méthémoglobinémique. La fréquence de cette méthémoglobinémie d'origine alimentaire du nourrisson est cependant extrêmement faible [17], notamment si on la compare à celle de la diarrhée aiguë infantile d'origine infectieuse. Depuis 1970, il semble que le nombre des méthémoglobinémies d'origine alimentaire authentiquement recensées dans le monde ne dépasse pas quelques dizaines. Depuis cette date, un seul cas a été d'évolution fatale [6]; tous les autres ont donné lieu naturellement à une guérison rapide, totale et sans séquelles.

Le cancer

Les nitrites salivaires sont formés à partir des nitrates salivaires (figures 1 et 2), qui sont extraits du secteur plasmatique alimenté à une double source, exogène et endogène. Déglutis, ces nitrites salivaires parviennent dans l'estomac où, mis en contact avec des amines, ils donnent lieu à la formation de nitrosamines, cancérigènes chez l'animal.

En réalité, pour les raisons qui vont suivre, le risque cancérigène lié à l'ingestion de nitrates alimentaires est absolument inexistant. (1) Les quantités de nitrosamines formées

dans l'organisme à partir des nitrates salivaires sont infimes, quelque 500 000 fois inférieures à la dose sans effet chez l'animal [11]. Un seul verre de lait en poudre ou un seul verre de bière sont, par exemple, susceptibles d'apporter à l'organisme des quantités de nitrosamines plusieurs dizaines ou plusieurs centaines de fois plus importantes que celles que ce même organisme est en mesure de synthétiser quotidiennement dans l'estomac à partir des nitrates salivaires. (2) Toutes les études expérimentales effectuées chez l'animal sont négatives. Des apports considérables en NO_3^- pendant de longues durées ne sont jamais carcinogènes. (3) Chez l'homme, les études épidémiologiques sont également globalement négatives. Depuis 1985, la très grande majorité des études concluent à l'absence de liens positifs entre les apports en nitrates et la fréquence des cancers gastriques; un tiers d'entre elles vont même jusqu'à rapporter une corrélation négative [11].

En conclusion, si les biberons sont gardés à l'abri des pullulations microbiennes, les nitrates de l'alimentation, les nitrates des légumes, les nitrates des eaux de consommation sont sans aucun danger pour l'homme.

La directive du Conseil des Communautés européennes du 15 juillet 1980 (80/778/CEE) fixant à 50 mg/litre la concentration maximale admissible en nitrates NO_3^- dans les eaux destinées à la consommation humaine manque de pertinence. La protection qu'elle apporte à l'égard du risque méthémoglobinémique est illusoire. Elle se place dans un cadre d'insécurité bactériologique, sans empêcher vraiment les apports nitrates aux nourrissons, les mères de famille ayant toujours la possibilité de leur présenter, par exemple, des soupes de carottes ou d'épinards ou des petits pots pour bébés à base de légumes. Cette directive est ainsi très coûteuse pour la société et inutile; son abrogation apparaît donc à la fois souhaitable et inéluctable.

En réalité, la solution est fort simple, sans être onéreuse: il convient de

tendre à la sécurité bactériologique. Des règles strictes d'hygiène doivent être respectées au moment de la préparation des biberons ou lors de l'utilisation des petits pots pour bébés. En France, ces règles sont déjà bien connues des mères de famille. Le rôle et la mission des autorités sanitaires consistent simplement, dans ce domaine, à régulièrement les leur rappeler ■

RÉFÉRENCES

1. Bartholomew B, Hill MJ. The pharmacology of dietary nitrate and the origin of urinary nitrate. *Food Chem Toxic* 1984; 22: 789-95.
2. Dupeyron JP, Monier JP, Fabiani P. Nitrites alimentaires et méthémoglobinémies du nourrisson. *Ann Biol Clin* 1970; 28: 331-6.
3. Dupont C, Benhamou PH. Traitement de la diarrhée aiguë de l'enfant. In: *Diarrhées aiguës infectieuses. Progrès en hépato-gastroentérologie*. Paris: Doin, 1993; 186: 157-70.
4. European Commission Directive on the quality of drinking water for human consumption. Council Directive 80/778/EEC. OJ N1 L229, 30.8.1980, 11-26.
5. Fritsch P, Canal MT, de Saint Blanquat G. Expérience en *pair-feeding* chez des rats traités au nitrate ou au nitrite de sodium. *Ann Nutr Metab* 1983; 27: 38-47.
6. Johnson CJ, Bonrud PA, Dosch TL, Killness AW, Senger KA, Busch DC, Meyer MR. Fatal outcome of methemoglobinemia in an infant. *JAMA* 1987; 257: 2796-7.
7. Koshland DE. The molecule of the year. *Science* 1992; 258: 1861.
8. Lehman AJ. Nitrates and nitrites in meat products. *Q Bull Assoc Food Drug Off* 1958; 22: 136-8.
9. L'hirondel J, Guihard J, Morel C, Freymuth F, Signoret N, Signoret C. Une cause nouvelle de méthémoglobinémie du nourrisson: la soupe de carottes. *Ann Pédiat* 1971; 18: 625-32.
10. L'hirondel J. Les méthémoglobinémies du nourrisson. Données nouvelles. *Cah Nutr Diet* 1993; 28: 35-40.
11. L'hirondel J, L'hirondel JL. Les nitrates et l'homme. Le mythe de leur toxicité. *Editions de l'Institut de l'Environnement* 1996; 142p.
12. Magee PN, Barnes JM. The production of malignant primary hepatic tumors in the rat by feeding dimethylnitrosamine. *Br J Cancer* 1956; 10: 114-22.
13. Olives JP. Nutrition et pathologie gastro-intestinale. In: Ricour C, Ghisolfi J, Pütet G, Goulet O, eds. *Traité de nutrition pédiatrique*. Paris: Maloine, 1993; 1088: 559-88.

14. OMS. Evaluation of the toxicity of a number of antimicrobials and antioxidants. Sixth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organization Technical Report* 1962 Series 228: 76-8.

15. Simon C. L'intoxication par les nitrites après ingestion d'épinards (une forme de méthémoglobinémie). *Arch Fr Pédiat* 1966; 23: 231-8.

16. Stuehr DJ, Marletta MA. Mammalian nitrate biosynthesis: mouse macrophages produce nitrite in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7738-42.

17. Zmirou D, Lefevre F, Cote R. Incidence de la méthémoglobinémie du nourrisson en France: données récentes. In: *Les Nitrates. Effet de mode ou vrai problème de santé?* Collection Santé et société. Société Française de Santé Publique, 1994; 1: 102-13.

Jean-Louis L'hirondel

Praticien hospitalier, membre de l'ESEF (European Science and Environment Forum), CHRU de Caen, Service de rhumatologie, avenue de la Côte-de-Nacre, 14033 Caen Cedex, France.

TIRÉS À PART

J.L. L'hirondel.

Première Conférence Internationale

L'Hydratation au Cours de la Vie

9 - 12 juin 1998, Vittel

Renseignements :

Secrétariat du Congrès

Institut de l'Eau Perrier, Vittel BP 101

88804 Vittel Cedex, France

Tél. + 33 (0)3 29 08 70 41

Fax + 33 (0)3 29 08 70 49