



Santé
Canada

Health
Canada

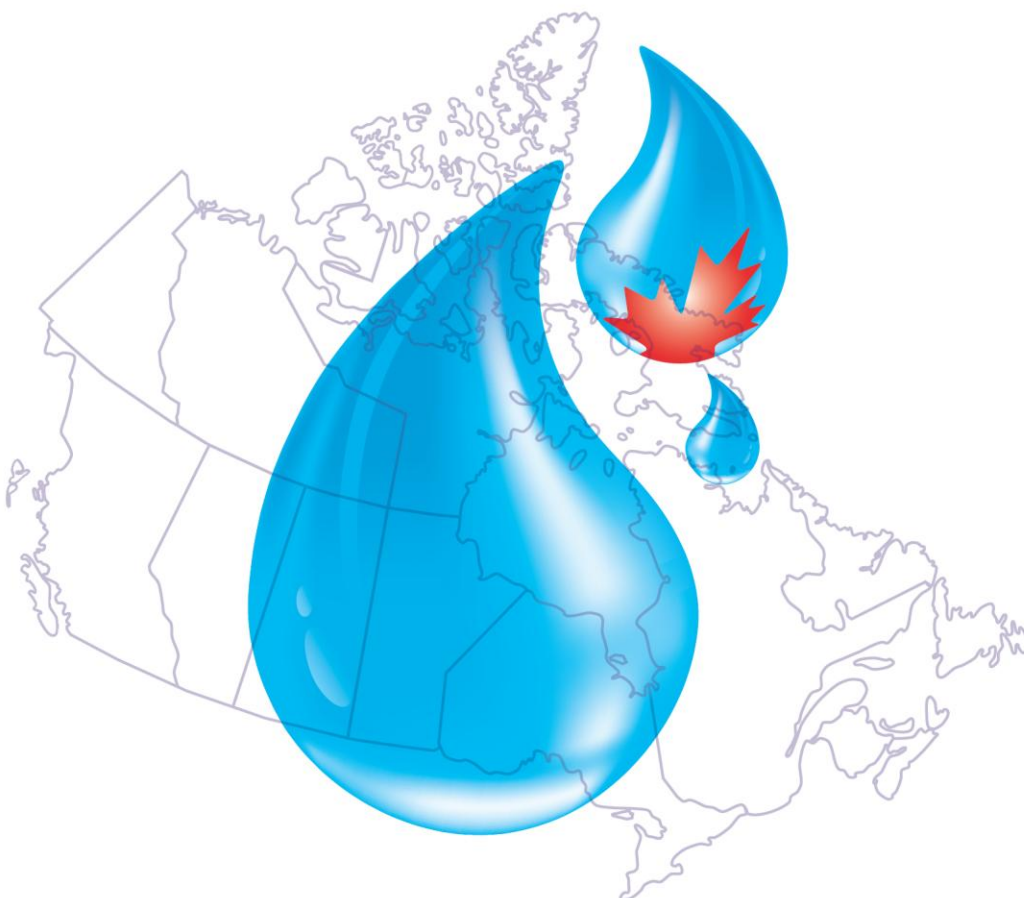
*Votre santé et votre
sécurité... notre priorité.*

*Your health and
safety... our priority.*

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

Le nitrate et le nitrite



Canada

Santé Canada est le ministère fédéral qui aide les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Nous évaluons l'innocuité des médicaments et de nombreux produits de consommation, aidons à améliorer la salubrité des aliments et offrons de l'information aux Canadiennes et aux Canadiens afin de les aider à prendre de saines décisions. Nous offrons des services de santé aux peuples des Premières nations et aux communautés inuites. Nous travaillons de pair avec les provinces pour nous assurer que notre système de santé répond aux besoins de la population canadienne.

Publication autorisée par la ministre de la Santé.

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : Document technique – Le nitrate et le nitrite

est disponible sur Internet à l'adresse suivante :
www.santecanada.gc.ca

Also available in English under the title:
Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Nitrate and Nitrite

La présente publication est disponible sur demande sous d'autres formes.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada,
représentée par la ministre de la Santé, 2013

La présente publication peut être reproduite sans autorisation dans la mesure où la source est indiquée en entier.

N° de publication : 130472
Cat. : H144-13/2-2013F-PDF
ISBN : 978-0-660-21550-1

Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada

Document technique

Le nitrate et le nitrite

**Préparé par le
Comité fédéral-provincial-territorial sur
l'eau potable
du
Comité fédéral-provincial-territorial sur
la santé et l'environnement**

**Santé Canada
Ottawa (Ontario)**

Juin 2013

Le présent document peut être cité de la façon suivante :

Santé Canada (2013). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique — Le nitrate et le nitrite. Bureau de la qualité de l'eau et de l'air, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario). (Numéro de catalogue H144-13/2-2013F-PDF).

Le présent document a été rédigé par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable du Comité fédéral-provincial-territorial sur la santé et l'environnement.

Vous pouvez faire parvenir vos questions ou vos commentaires à l'adresse suivante :

Bureau de la qualité de l'eau et de l'air
Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs
Santé Canada
269, av. Laurier Ouest, indice de l'adresse 4903D
Ottawa (Ontario)
Canada K1A 0K9

Tél. : 613-948-2566
Télec. : 613-952-2574
Courriel : water_eau@hc-sc.gc.ca

Vous trouverez d'autres documents techniques concernant les Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada sur la page Web suivante : www.santecanada.gc.ca/eauqualite

Table des matières

Partie I. Vue d'ensemble et application	1
1.0 Recommandations	1
2.0 Sommaire	1
2.1 Effets sur la santé	1
2.1.1 Nitrate	1
2.1.2 Nitrite	2
2.2 Exposition	2
2.3 Analyse et traitement	2
3.0 Application des recommandations	3
3.1 Surveillance	4
Partie II. Science et considérations techniques	5
4.0 Description, utilisation et sources dans l'environnement	5
4.1 Description	5
4.2 Utilisations et sources principales	6
4.3 Devenir dans l'environnement	6
5.0 Exposition	9
5.1 Eau	9
5.2 Aliments	12
5.3 Air	13
5.4 Produits de consommation	13
5.5 Sol	14
6.0 Méthodes d'analyse	14
7.0 Techniques de traitement	16
7.1 Échelle municipale	17
7.1.1 Échange d'ions	17
7.1.2 Osmose inverse et nanofiltration	21
7.1.3 Électrodialyse et électrodialyse inverse	23
7.1.4 Dénitrification biologique	23
7.1.5 Techniques de traitement émergentes	26
7.1.6 Nitrification dans le réseau de distribution	26
7.1.7 Formation de nitrate ou de nitrite associée à d'autres techniques de traitement	29
7.2 Échelle résidentielle	29
8.0 Cinétique et métabolisme	31
8.1 Absorption	31

8.2	Distribution	32
8.3	Métabolisme.....	32
8.3.1	Formation endogène de nitrate.....	33
8.4	Excrétion.....	33
8.5	Modèles pharmacocinétiques fondés sur la physiologie.....	34
9.0	Effets sur la santé.....	34
9.1	Effets chez les humains.....	34
9.1.1	Toxicité aiguë.....	34
9.1.2	Toxicité subchronique.....	38
9.1.2.1	Effets sur la thyroïde	38
9.1.2.2	Diabète sucré insulino-dépendant de type 1.....	41
9.1.2.3	Néphropathie endémique des Balkans (NEB).....	42
9.1.3	Exposition prolongée et cancérogénicité	42
9.1.3.1	Tumeurs du tube digestif.....	43
9.1.3.2	Lymphomes non hodgkiniens (LNH)	45
9.1.3.3	Tumeurs cérébrales	46
9.1.3.4	Tumeurs des voies urinaires.....	47
9.1.3.5	Autres sièges de tumeur (voies aérodigestives, pancréas, thyroïde) 48	
9.1.4	Toxicité pour la reproduction et le développement	49
9.2	Effets sur les animaux de laboratoire.....	50
9.2.1	Toxicité aiguë.....	50
9.2.2	Exposition de courte durée.....	50
9.2.2.1	Méthémoglobinémie.....	50
9.2.2.2	Effets sur la thyroïde	51
9.2.2.3	Effets sur le système vasculaire et les surrénales	52
9.2.2.4	Effets sur le rein	53
9.2.3	Exposition prolongée et cancérogénicité.....	53
9.2.3.1	Nitrate ingérés	53
9.2.3.2	Nitrite ingérés	54
9.2.4	Administration simultanée de nitrate/nitrite et de composés nitrosables.....	58
9.2.4.1	Exposition de courte durée au cancer.....	59
9.2.4.2	Exposition prolongée menant au cancer.....	62
9.2.4.3	Études des interactions avec les antioxydants.....	63
9.2.4.4	Conclusion.....	63
9.2.5	Génotoxicité de l'administration concomitante de nitrite et de composés nitrosables	63
9.2.5.1	In vivo	63
9.2.5.2	In vitro.....	64
9.2.6	Génotoxicité du nitrate et du nitrite	65
9.2.6.1	In vivo	65
9.2.6.2	In vitro.....	66
9.2.7	Toxicité pour la reproduction et le développement	67
9.2.7.1	Effets sur la reproduction	67
9.2.7.2	Effets sur le développement	68
9.3	Formation endogène de composés N-nitroso.....	69

9.3.1	Chimie de la N-nitrosation endogène	70
9.3.1.1	Nitrosation catalysée par un acide.....	71
9.3.1.2	Nitrosation médiée par des cellules.....	72
9.3.2	Inhibiteurs de la N-nitrosation (catalysée par un acide)	72
9.3.2.1	Vitamine C (ascorbate + acide déhydroascorbique)	73
9.3.2.2	Vitamine E (tocophérol) et autres composés.....	73
9.3.3	Observations in vitro et in vivo concernant la nitrosation endogène.....	74
9.4	Mode d'action	76
9.4.1	Effets non cancérogènes	76
9.4.1.1	Effets sur la méthémoglobinémie.....	76
9.4.1.2	Effets sur la thyroïde	77
9.4.2	Effets cancérogènes	81
10.0	Classification et évaluation	84
10.1	Nitrate	84
10.2	Nitrite	85
10.3	Risque de cancer lié à la nitrosation endogène	87
10.3.1	Évaluation quantitative du risque.....	87
10.3.1.1	Estimation de la formation endogène de nitrosamines : modèle d'exposition.....	88
10.3.1.2	Estimation du risque de cancer	90
10.3.2	Exemple de calcul pour la NDMA	91
10.3.3	Caractérisation du risque.....	93
10.4	Comparaison de l'évaluation du risque de cancer et d'effets autres que le cancer.....	94
10.5	Considérations internationales	94
11.0	Justification	95
11.1	Nitrate	95
11.2	Nitrite	96
12.0	Bibliographie.....	97
Annexe A	Liste d'acronymes	123

Le nitrate et le nitrite

Partie I. Vue d'ensemble et application

1.0 Recommandations

Nitrate

Une concentration maximale acceptable (CMA) de 45 mg/L est établie pour le nitrate dans l'eau potable. Cela équivaut à une concentration de 10 mg/L d'azote de nitrate.

Nitrite

Une CMA de 3 mg/L est établie pour le nitrite dans l'eau potable. Cela équivaut à une concentration de 1 mg/L d'azote de nitrite.

2.0 Sommaire

Le nitrate et le nitrite sont très répandus dans l'environnement. Ils sont produits de manière naturelle par l'oxydation de l'azote par les microorganismes et, dans une moindre mesure, par les éclairs. L'activité humaine, y compris l'agriculture, le traitement des eaux usées ainsi que les rejets issus des procédés industriels et des véhicules motorisés, constitue la source la plus importante de ces substances. Le nitrate et le nitrite peuvent aussi être générés par un processus de nitrification dans l'eau de source ou dans les réseaux de distribution. Une concentration d'ammoniac libre pénétrant dans le réseau de distribution peut permettre la nitrification et la hausse des quantités de nitrate et de nitrite dans l'eau potable. Cette question fait l'objet d'une discussion détaillée dans le document technique sur l'ammoniac dans l'eau potable.

Dans ce document technique, on recense et on évalue tous les risques pour la santé associés à la présence de nitrate et de nitrite dans l'eau potable. On y passe en revue les nouvelles études et méthodologies et on prend en considération la disponibilité de techniques de traitement appropriées pour proposer des concentrations maximales acceptables qui assurent la protection de la santé humaine et qui peuvent être atteintes grâce aux techniques de traitement utilisées à l'échelle résidentielle comme à l'échelle municipale.

Sur la base de cet examen, la recommandation pour le nitrate dans l'eau potable est une concentration maximale acceptable de 45 mg/L (équivalant à 10 mg/L d'azote de nitrate); la recommandation pour le nitrite dans l'eau potable est une concentration maximale acceptable de 3 mg/L (équivalant à 1 mg/L d'azote de nitrite).

2.1 Effets sur la santé

2.1.1 Nitrate

La méthémoglobinémie est depuis longtemps considérée comme l'effet cible préoccupant chez les humains exposés au nitrate dans l'eau potable. Des études scientifiques démontrent des cas de méthémoglobinémie chez des nourrissons alimentés au biberon, qui sont la population vulnérable pour cet effet. Des résultats d'études récentes chez les animaux et les êtres humains suggèrent que des effets sur la fonction de la glande thyroïde sont aussi un effet cible

préoccupant. Des études ont indiqué un effet chez les enfants d'âge scolaire, mais aucune étude n'a été menée chez les nourrissons, qui seraient aussi la population vulnérable pour cet effet sur la santé. De plus, les données scientifiques actuelles laissent supposer l'existence d'un lien entre le cancer et l'exposition au nitrate dans l'eau potable lorsque les conditions causent une nitrosation dans le corps humain.

Même s'il n'existe aucune étude qui pourrait, seule, être utilisée pour établir une recommandation pour le nitrate dans l'eau potable, les études disponibles menées chez les humains ne montrent aucun effet néfastes à la santé (que ce soit la méthémoglobinémie ou des effets sur la glande thyroïde) à des niveaux inférieurs à 45 mg/L. À ce niveau d'exposition, l'augmentation estimée de risque de cancer serait dans la plage de concentrations considérée essentiellement négligeable par Santé Canada.

La concentration maximale acceptable pour le nitrate a été établie à 45 mg/L (équivalent à 10 mg/L d'azote de nitrate), afin de protéger la santé de la sous-population la plus vulnérable, c'est-à-dire les nourrissons alimentés au biberon. Santé Canada continuera, dans le cadre de son processus continu de révision des recommandations, de suivre les nouvelles recherches à ce sujet, et recommandera au besoin toute modification jugée appropriée. Le ministère surveillera particulièrement la science concernant les effets sur la glande thyroïde, y compris les effets neurodéveloppementaux, dans la sous-population la plus sensible.

2.1.2 Nitrite

Les données scientifiques actuelles justifient le maintien de la méthémoglobinémie comme effet cible préoccupant pour le nitrite dans l'eau potable. La concentration maximale acceptable de 3 mg/L (équivalent à 1 mg/L d'azote de nitrite) pour le nitrite dans l'eau potable est établie sur la base de cet effet chez les nourrissons alimentés au biberon, soit la sous-population la plus sensible.

2.2 Exposition

Les Canadiens peuvent être exposés au nitrate et au nitrite présents dans les aliments, l'eau potable, l'air et le sol. On a aussi détecté du nitrate et du nitrite dans les viandes – en particulier dans les saucisses de Francfort et les autres saucisses ainsi que dans les viandes froides. Si les nourrissons allaités au sein sont peu exposés au nitrate, les nourrissons alimentés au biberon peuvent quant à eux subir une exposition considérable – par l'intermédiaire de l'eau employée pour diluer les préparations pour nourrissons concentrées et/ou des préparations à base de soja. Il est plus fréquent de trouver le nitrate dans les eaux souterraines que dans les eaux de surface, et on en détecte souvent dans les puits peu profonds. On trouve moins souvent de nitrite dans les sources d'approvisionnement en eau potable, puisqu'ils y sont convertis en nitrate en présence d'oxygène. Environ 80 % de l'exposition totale au nitrite est attribuable à la réduction du nitrate ingéré par les bactéries orales. Le nitrate et le nitrite ne sont pas volatils; l'exposition liée à l'eau potable se produit donc exclusivement par ingestion.

2.3 Analyse et traitement

Le nitrate et le nitrite peuvent être détectés et analysés dans les approvisionnements d'eau potable jusqu'à des concentrations largement inférieures aux CMA. Les techniques de traitement visent généralement le nitrate puisque le nitrite est relativement instable et peut être rapidement oxydé en nitrate.

Les procédés classiques de traitement de l'eau employés dans les usines de traitement des eaux municipales (coagulation, sédimentation, filtration et chloration) ne sont pas efficaces pour l'élimination du nitrate. Les techniques permettant d'éliminer le nitrate dans les approvisionnements d'eau municipaux comprennent l'échange d'ions, la dénitrification

biologique, l'osmose inverse et l'électrodialyse. Les techniques de traitement disponibles permettent de diminuer la teneur en nitrate à des niveaux aussi bas que 22 mg/L (équivalent à 5 mg/L d'azote de nitrate).

À l'échelle résidentielle, il existe des dispositifs de traitement de l'eau potable certifiés pouvoir diminuer le nitrate jusqu'à des concentrations égales ou inférieures à la CMA. Les dispositifs résidentiels d'osmose inverse sont capables de produire des concentrations encore plus faibles dans l'eau traitée. La technique de l'échange d'ions peut aussi être utilisée, mais la qualité de l'eau traitée doit être vérifiée régulièrement pour s'assurer que le procédé fonctionne correctement et qu'il n'y a pas d'infiltration de nitrate.

3.0 Application des recommandations

Remarque : Il convient d'obtenir des indications particulières sur la mise en application des recommandations pour la qualité de l'eau potable auprès de l'autorité compétente en matière d'eau potable dans le territoire concerné.

La CMA pour le nitrate a été établie à 45 mg/L (équivalent à 10 mg/L d'azote de nitrate), afin de protéger la santé de la sous-population la plus sensible, c'est-à-dire le nourrissons alimentés au biberon. Il est cependant recommandé de maintenir les concentrations de nitrate au niveau le plus bas qui soit pratique d'atteindre pour tenir compte : (1) du manque d'étude sur les effets sur la glande thyroïde dans la sous-population la plus sensible; (2) de l'importance des effets possibles sur la santé des nourrissons (neuro-développementaux); et (3) du fait que le nitrate ingéré sous des conditions pouvant conduire à la nitrosation endogène est probablement cancérigène pour l'être humain.

Dans les systèmes municipaux dont la source d'eau contient des concentrations naturelles d'ammoniac ou qui ajoute de l'ammoniac pour la chloramination, la présence d'ammoniac libre à l'entrée du réseau de distribution peut être un des facteurs entraînant la nitrification et l'augmentation possible de nitrate et de nitrite dans le réseau. Les services publics qui ont recours à la chloramination ainsi que ceux qui exploitent une source d'eau contenant de l'ammoniac doivent veiller à employer de bonnes pratiques de fonctionnement; ils doivent par exemple limiter l'excès d'ammoniac libre qui pénètre dans le réseau de distribution à des concentrations inférieures à 0,1 mg/L, et idéalement inférieures à 0,05 mg/L (telles que mesurées en termes d'azote), ce qui contribuera à prévenir la nitrification. Les services publics qui utilisent de l'ammoniac dans leurs procédures de désinfection doivent veiller à maintenir un ratio chlore-ammoniac adéquat.

Les particuliers possédant un puits devraient mesurer les concentrations de nitrate et de nitrite dans leur approvisionnement d'eau. Les puits situés dans des régions agricoles sont susceptibles d'être contaminés par du nitrate et du nitrite, surtout les puits peu profonds. L'eau dont la teneur en nitrate et (ou) en nitrite est supérieure à la CMA ne doit pas être utilisée pour diluer les préparations pour nourrissons ou pour préparer quelque aliment pour nourrissons que ce soit.

Les particuliers qui obtiennent systématiquement des valeurs plus élevées que les CMA lorsqu'ils mesurent les concentrations de nitrate ou de nitrite devraient envisager l'installation d'un dispositif de traitement de l'eau potable, le recours à une autre source d'approvisionnement en eau potable, le déplacement de leur puits ou le forage d'un puits plus profond qui produira, d'après les analyses effectuées, une eau ne présentant pas de danger. Il est à noter que le fait de faire bouillir l'eau n'en réduit pas la concentration en nitrate ou en nitrite et n'élimine pas ces composés.

L'approche utilisée pour réduire l'exposition au nitrate par l'eau potable inclut généralement la gestion des activités dans le bassin versant, un traitement pour diminuer les

niveaux de nitrate dans l’approvisionnement d’eau potable et la gestion de la nitrification dans le réseau de distribution.

3.1 Surveillance

On recommande une surveillance régulière des concentrations de nitrate et de nitrite dans les eaux de surface et les eaux souterraines dans les régions agricoles et dans les autres régions où il y a des rejets de composés azotés. On recommande que les services publics qui traitent pour éliminer le nitrate exercent une surveillance continue des concentrations de nitrate dans l’eau à la source et dans l’eau traitée et consignent les résultats de cette surveillance. Si cela n’est pas possible, on recommande au minimum que les services publics mesurent et enregistrent les concentrations de nitrate dans l’eau traitée sur une base quotidienne, pendant une période où les activités de traitement sont susceptibles de produire les concentrations les plus élevées (par exemple, juste avant la régénération d’une unité d’échange d’ions). Dans les cas où du nitrite a été détecté dans l’eau à la source ou lorsque les installations utilisent des processus de traitement à base de dénitrification biologique, on recommande qu’une surveillance régulière du nitrite dans l’eau à la source et dans l’eau traitée soit également effectuée.

Les services publics qui ont recours à la chloramination ainsi que ceux qui exploitent une source d’eau contenant de l’ammoniac devraient aussi exercer une surveillance à l’égard du nitrate et du nitrite puisque la pénétration d’ammoniac dans le réseau de distribution peut constituer un facteur de nitrification. La surveillance devrait porter, en plus des concentrations de nitrite et de nitrate, sur des paramètres tels que l’ammoniac libre, le chlore résiduel total ainsi que la numération des bactéries hétérotrophes. Il est recommandé de vérifier chaque semaine les concentrations de nitrate et de nitrite aux emplacements tels que les points d’entrée, les sorties des réservoirs ainsi que les endroits où l’eau réside longtemps (p. ex. les culs-de-sac). Les services publics qui appliquent une gamme complète de mesures préventives et qui ont des données de référence indiquant l’absence de nitrification dans leur réseau peuvent vérifier les concentrations de nitrate et de nitrite moins souvent.

On recommande aux propriétaires d’approvisionnements privés de faire analyser la teneur en nitrate et en nitrite de leur eau à intervalles réguliers. Les puits peu profonds situés dans des régions agricoles sont particulièrement sensibles à la contamination par le nitrate et le nitrite, et on recommande aux propriétaires de ce genre de puits d’analyser le nitrate et le nitrite dans l’eau de leur puits au moins une fois par année, au printemps ou à l’automne, lorsque les concentrations de nitrate sont habituellement à leur maximum.

Partie II. Science et considérations techniques

4.0 Description, utilisation et sources dans l'environnement

4.1 Description

Le nitrate (NO_3^-) et le nitrite (NO_2^-) sont des ions très répandus et présents de manière naturelle dans l'environnement. Tous deux sont produits par l'oxydation de l'azote, dans le cycle nécessaire à tous les organismes vivants pour produire des molécules organiques complexes telles que les protéines et les enzymes (Environment Canada, 2003; CIRC, 2010).

On peut exprimer les concentrations de nitrate et de nitrite sous deux formes : comme concentration d'ions (c'est-à-dire en mg de NO_3^-/L ou en mg de NO_2^-/L), ou comme concentration d'azote élémentaire (N) [c'est-à-dire en mg de $\text{NO}_3\text{-N}/\text{L}$ ou en mg de $\text{NO}_2\text{-N}/\text{L}$]. De manière plus précise, 1 mg de NO_3^-/L équivaut à 0,226 mg de $\text{NO}_3\text{-N}/\text{L}$, et 1 mg de NO_2^-/L équivaut à 0,304 mg $\text{NO}_2\text{-N}/\text{L}$ (Pfander et coll., 1993; OMS, 2007). Ainsi, 10 mg de $\text{NO}_3\text{-N}/\text{L}$ équivalent à approximativement 45 mg de NO_3^-/L , et 1 mg de $\text{NO}_2\text{-N}/\text{L}$ équivaut à 3,29 mg de NO_2^-/L . Sauf indication contraire, les unités de concentrations sont indiquées telles qu'elles figurent dans les publications, et leur équivalent en concentrations d'ions (nitrate ou nitrite) figure entre parenthèses lorsque cela est utile. Pour obtenir la concentration ionique équivalente, il suffit de multiplier une concentration donnée par le facteur de conversion approprié, tel qu'indiqué dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1. Facteurs de conversion de concentration par espèce chimique (Pfander et coll., 1993)

Espèce chimique	Facteur de conversion
Nitrate de sodium (NaNO_3)	0,729
Nitrate de potassium (KNO_3)	0,614
Nitrite de sodium (NaNO_2)	0,667
Nitrite de potassium (KNO_2)	0,541

Bien que le nitrate soit la forme la plus stable d'azote oxydé, en conditions anaérobies et en présence d'une source de carbone, il peut être réduit en nitrite par l'action des microbes; le nitrite est relativement instable et modérément réactif. Lorsqu'il y a peu d'oxygène, le processus de dénitrification réduit le nitrite en azote gazeux (Appelo et Postma, 1996).

La nitrification est un processus en deux étapes suivant lequel l'ammoniac est oxydé en nitrite, ceux-ci étant ensuite oxydés par des bactéries oxydant l'ammoniac (BOA) et des bactéries oxydant le nitrite (BON), respectivement (U.S. EPA, 2002a; CIRC, 2010); ces bactéries sont sans effet sur la santé. Le processus de nitrification est décrit par les équations ci-dessous (U.S. EPA, 2002a).



Outre la nitrification bactérienne, la minéralisation et l'hydrolyse peuvent transformer les sources organiques d'azote, comme les matières organiques dans le sol, le fumier et les engrais à base d'urée, en nitrate (Ward et coll., 2005a; Cartes et coll., 2009).

Dans le répertoire du Chemical Abstracts Service, le nitrate et le nitrite portent respectivement les numéros 14797-55-8 et 14797-68-0. Leur masse moléculaire est respectivement de 62,00 et de 46,01 (U.S. EPA, 2011).

4.2 Utilisations et sources principales

Dans l'environnement, le nitrate et le nitrite se forment tant naturellement que par des processus anthropiques. Le nitrate et le nitrite sont des produits de l'oxydation naturelle de l'azote (qui compose approximativement 78 % de l'atmosphère de la Terre) par les microorganismes dans les végétaux, le sol et l'eau et, dans une moindre mesure, par les éclairs (OMS, 2007; CIRC, 2010).

Les processus anthropiques sont les sources les plus répandues de nitrate et de nitrite. On peut citer parmi ces sources les activités agricoles (dont l'utilisation d'engrais inorganiques au nitrate de potassium ou d'ammonium ainsi que de fumier contenant des nitrates organiques), le traitement des eaux usées, les déchets azotés dans les excréments des humains et des animaux, ainsi que les rejets provenant des procédés industriels et des véhicules motorisés (Environnement Canada, 2003; OMS, 2007; Keeney et Hatfield, 2008). Le nitrate et le nitrite peuvent être produits par nitrification dans l'eau à la source ou dans les réseaux de distribution, lorsque de l'ammoniac est employé aux fins de la désinfection à la chloramine (Kirmeyer et coll., 1995; U.S. EPA, 2006a; OMS, 2007).

Outre leur utilisation dans les engrais agricoles, les sels de nitrate et de nitrite sont utilisés depuis des siècles pour la salaison et la conservation des viandes et du poisson ainsi que pour la fabrication de certains fromages. Le nitrate sont également employés dans des applications industrielles comme agent oxydant (par exemple dans la production d'explosifs), et on utilise souvent du nitrate de potassium purifié dans la fabrication du verre (OMS, 2007). Dans le passé (pendant les années 1930), on administrait de fortes doses de nitrate d'ammonium comme diurétique à des fins médicales, jusqu'à ce que des cas de méthémoglobinémie soient signalés (L'hirondel et L'hirondel, 2002).

Des efforts déployés collaborativement par le Canada et les États-Unis dans le cadre de la Coopération au sujet des inventaires, des tendances et de la cartographie des émissions ont permis de déterminer que les émissions totales d'oxydes d'azote entre 1980 et 2010 étaient inférieures à 2,5 millions de tonnes au Canada. Les dépôts humides de nitrate étaient relativement semblables pour la période de 1990 à 1994 et la période de 1996 à 2000 (U.S. EPA, 2010).

On estime que le dépôt de nitrate en suspension dans l'air varie considérablement d'un endroit à l'autre au Canada. Le dépôt annuel total (sec et humide) de nitrate dans l'aquifère d'Abbotsford, en Colombie-Britannique, est évalué à 192 mg/m^2 ($1,92 \text{ kg/ha}$; McGreer et Belzer, 1999). Le dépôt humide d'azote est plus important dans l'Est du Canada, la moyenne annuelle sur 10 ans, pour la période de 1984 à 1994, se chiffrant à $3,44 \text{ kg N ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$, cela à l'est de la frontière entre le Manitoba et l'Ontario, comparativement à $0,80 \text{ kg N ha}^{-1} \text{ a}^{-1}$ à l'ouest de cette frontière (Chambers et coll., 2001).

4.3 Devenir dans l'environnement

Des composés de l'azote sont formés dans l'air par les éclairs ou sont rejetés par les procédés industriels et les véhicules motorisés. Le nitrate est présent dans l'air sous forme d'acide nitrique, d'aérosols inorganiques et organiques, de gaz organiques et de radicaux nitrate (OMS, 2007). Le dépôt atmosphérique est une source de nitrate dans les eaux de surface de certains bassins hydrographiques; dans d'autres régions, la plus grande partie de dépôt atteint la terre ferme, et les ions nitrate sont ensuite transportés vers les eaux de surface (Environnement Canada, 2003; OMS, 2007; Keeney et Hatfield, 2008).

Même si des processus naturels peuvent générer de l'ammoniac, du nitrite et du nitrate dans les approvisionnements issus d'eaux de surface, il est plus courant de trouver du nitrate que du nitrite en milieu aquatique, car l'ion nitrite est plus instable que l'ion nitrate (Appelo et Postma, 1996; OEHHA, 1997; Dubrovsky et coll., 2010).

La quantité de précipitations, la profondeur de la nappe aquifère, la présence de matières organiques ainsi que d'autres propriétés physico-chimiques déterminent en grande partie le devenir du nitrate dans le sol (OMS, 2007). Ce sont principalement l'absorption et l'utilisation par les végétaux qui réduisent la quantité de nitrate dans le sol; les surplus de nitrate sont quant à eux facilement lessivés jusqu'aux eaux souterraines. L'ion nitrate porte une charge négative et n'est pas adsorbé sur les minéraux argileux ou les matières organiques, à moins que ceux-ci ne possèdent une grande capacité d'échange anionique, ce qui est peu courant au Canada. De manière générale, on suppose que le nitrate n'est pas adsorbé sur les particules du sol et qu'il est très mobile (Environnement Canada, 2003; OMS, 2007).

Les concentrations de nitrate dans les eaux souterraines varient en fonction de plusieurs facteurs, notamment l'utilisation des terres, le type de sol, les conditions géochimiques et l'âge de l'eau souterraine (Dubrovsky et Hamilton, 2010). Elles sont habituellement plus élevées que les concentrations dans les eaux de surface parce que les végétaux absorbent très peu de nitrate issu des eaux souterraines et parce que le carbone organique nécessaire à la dénitrification peut être limité dans ces eaux (Bouwer et Stoner, 2002; Dubrovsky et coll., 2010). Dans les eaux souterraines, on rapporte des concentrations de fond de nitrate qui varient entre 4 et 9 mg NO₃⁻/L (0,9 à 2 mg NO₃-N/L) (Burkart et Stoner, 2003; OMS, 2007; Dubrovsky et coll., 2010). Les concentrations de fonds de nitrite sont en général moins de 0,01 mg NO₂⁻/L (0,03 mg NO₂-N/L) et ont été rapportées comme ne dépassant pas 0,3 mg NO₂⁻/L (0,09 mg NO₂-N/L) (OMS, 2007; DeSimone, 2009). Les niveaux de nitrate dans les lacs et les rivières du Canada dépassent rarement 4 mg NO₃⁻/L (0,9 mg NO₃-N/L), et des échantillonnages à grande échelle aux États-Unis ont permis d'estimer une concentrations de fond de nitrate de 0,24 mg NO₃-N/L (0,8 mg NO₃⁻/L) (Environnement Canada, 2003; Dubrovsky et coll., 2010) dans les ruisseaux. Dans les eaux de surface, les concentrations habituelles de nitrate se situent entre 0,2 et moins de 5 mg NO₃-N/L. La présence de concentrations plus faibles de nitrate dans les eaux de surface est attribuable à la dilution par le ruissellement, à l'absorption par les plantes et aux processus de dénitrification (Cohn et coll., 1999).

Les sources d'azote agricoles et non-agricoles peuvent toutes deux faire augmenter les concentrations de nitrate jusqu'à plusieurs centaines de milligrammes par litre dans les eaux souterraines et les eaux de surface (Wakida, 2005; Keeney et Hatfield, 2008; Dubrovsky et coll., 2010). Cependant, les activités agricoles sont le plus souvent associées aux niveaux élevés de nitrate dans les eaux souterraines et de surface et ont récemment été l'objet d'études scientifiques. Lorsque l'azote n'est pas entièrement absorbé par les cultures, de l'azote inorganique demeure dans le sol. L'azote résiduel dans le sol (ARS) se présente principalement sous forme de nitrate, lesquels sont facilement lessivés des sols jusque dans les eaux souterraines ou entraînés vers les eaux de surface par le ruissellement et par le drainage à l'aide de canalisations enterrées (Environnement Canada, 2003; Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2010). Une contamination par le nitrate peut également se produire lorsque les pâturages sont labourés à l'automne et que le sol est laissé en jachère pendant l'hiver. Le nitrate accumulés dans le sol, résultat de la minéralisation et de la nitrification, peuvent être lessivés jusque dans les eaux souterraines (Power et Schepers, 1989; McLenaghan et coll., 1996).

L'utilisation intensive d'engrais azotés en agriculture et le ruissellement qui l'accompagne ont généralement entraîné une augmentation de la pollution des eaux souterraines et de surface au fil du temps ((Dubrovsky et coll., 2010; Lindsey et Rupert, 2012). Une étude approfondie portant sur la présence et la distribution des nutriments dans les ruisseaux et les eaux souterraines aux États-Unis a révélé une concentration médiane de nitrate de 3,8 NO₃-N/L (16,8 mg NO₃⁻/L) dans les ruisseaux des régions agricoles, soit un niveau six fois plus élevé que la concentration de fond. Les concentrations de nitrate dans l'eau souterraine des régions agricoles étaient aussi élevées, avec une concentration médiane de 3,1 mg NO₃-N/L (13,7 mg NO₃⁻/L). La même étude a

également trouvé que les concentrations de nitrates dans les eaux souterraines et de surface des régions urbaines étaient statistiquement plus élevées que les niveaux de fond; les auteurs ont attribué ces niveaux élevés aux effluents d'eaux usées provenant d'installations municipales ou industrielles, aux engrais utilisés sur les pelouses, les terrains de golf et les parcs, aux fosses septiques, et aux retombées atmosphériques (Dubrosky et coll., 2010).

C'est habituellement dans les puits privés d'une profondeur inférieure à 30 m et situés dans les régions où le sol est perméable que l'on enregistre des concentrations élevées de nitrate. Les concentrations de nitrate tendent à diminuer avec la profondeur du puits. Les types de puits le plus fréquemment contaminés sont les puits peu profonds forés ou creusés dans des aquifères libres (Johnson et Kross, 1990; Fitzgerald et coll., 2001; Ruckart et coll., 2008). Dubrovsky et coll. (2010) ont signalé que la probabilité d'avoir des concentrations de nitrate élevées était plus élevée dans les puits privés peu profonds situés à proximité de terres agricoles (présentes ou passées). Plus de 20 % des 406 puits dans cette catégorie avaient une concentration de nitrate au-dessus de 10 mg NO₃-N/L (44,3 mg NO₃⁻/L). Les auteurs ont également indiqué que les conditions géochimiques ont une influence importante sur la présence de nitrate dans l'eau souterraine. On a rapporté une concentration médiane de nitrate de 5,5 NO₃-N/L (24,4 mg NO₃⁻/L) dans les puits d'eau souterraine bien oxygénée situés dans des régions agricoles, mais la concentration était de moins de 0,05 NO₃-N/L (0,22 mg NO₃⁻/L) dans des eaux moins oxygénées, malgré des apports en azote et des utilisations de sol similaires. Souvent, la présence de concentrations élevées de nitrate dans l'eau potable s'accompagne d'une contamination microbienne et d'une piètre qualité de l'eau (OEHHA, 1997; Fitzgerald et coll., 2001). Fitzgerald et coll. (2001) ont indiqué une corrélation entre la détection de coliformes totaux et des concentrations de nitrate élevées (> 10 mg/L) dans des puits privés.

Ruckart et coll. (2008) ont émis l'hypothèse que les concentrations de nitrate sont plutôt stables dans les eaux souterraines d'une année à l'autre, la variabilité d'un puits à l'autre étant principalement attribuable à des différences dans l'utilisation des sols et des engrais à proximité de la tête de puits, aux caractéristiques particulières des puits, comme la profondeur et les caractéristiques géologiques de l'aquifère, ainsi qu'à l'entretien du puits.

Le nitrite est un produit intermédiaire dans les processus de nitrification et de dénitrification qui peut être produit quand un de ces processus est incomplet. Cependant, le nitrite ne reste dans un environnement aqueux que dans une fourchette limitée de conditions de réduction-oxydation (Appelo et Postma, 1998; Rivett et coll., 2008). Les niveaux de nitrite sont généralement faibles dans les eaux souterraines et de surface, mais sa présence a été rapportée dans des sources d'eau situées à proximité d'afflux élevés d'azote ou lorsque les conditions de réduction-oxydation favorisent une dénitrification incomplète (c.-à-d., eaux usées, application de fumier) (DeSimone, 2008; Debrosky et coll., 2010; Toccalino et coll., 2010). Dubrovsky et coll. (2010) ont observé des concentrations de nitrite au-dessus de 1 mg NO₂-N/L (3,3 mg NO₂⁻/L) dans cinq ruisseaux sous l'influence d'effluents d'eaux usées. Forrest et coll. (2006) ont rapporté des concentrations de nitrite allant jusqu'à 10 mg NO₂-N/L (32,9 mg NO₂⁻/L) dans de l'eau souterraine peu profonde sous un champ ayant reçu une application importante de fumier. Une analyse des systèmes d'eau potable aux États-Unis démontre que le nitrite peut être présent dans les approvisionnements d'eau potable. La concentration médiane de nitrite dans les systèmes d'eau souterraine et d'eau de surface aux États-Unis était respectivement de 0,02 and 0,03 mg NO₂-N/L (0,07 et 0,1 mg NO₂⁻/L). Cependant, plus de 635 systèmes d'eau de surface et d'eau souterraine ont rapporté au moins une détection supérieure à 1 mg NO₂-N/L (3,3 mg NO₂⁻/L), et 1353 autres systèmes ont rapporté des détections de niveaux supérieurs à 0,5 mg NO₂-N/L (1,6 mg NO₂⁻/L) (U.S. EPA, 2009c).

Le nitrate et le nitrite peuvent être formés suite à la nitrification de l'excès d'ammoniac qui est naturellement présent dans l'eau à la source et qui n'est pas éliminé avant la désinfection,

ou dans les systèmes où l'on ajoute de l'ammoniac dans le cadre de la désinfection secondaire par chloramination. La nitrification dans le réseau de distribution peut accroître les niveaux de nitrite de 0,05 à 0,5 mg NO₂-N/L (0,16–1,6 mg NO₂⁻/L), et on a déjà enregistré des hausses supérieures à 1 mg NO₂-N/L (3,3 mg NO₂⁻/L), en particulier dans les parties du réseau de distribution où l'eau stagne (Wilczak et coll., 1996; Zhang et coll., 2009b).

5.0 Exposition

Les Canadiens peuvent être exposés au nitrate et au nitrite présents dans l'eau potable, les aliments, l'air et le sol. De plus, certains segments de la population peuvent être exposés par l'utilisation de produits de consommation précis. La principale voie d'exposition au nitrate et au nitrite est, pour l'ensemble de la population, l'ingestion de nourriture; la deuxième voie d'exposition en importance est l'ingestion d'eau potable. Environ 5 à 8 % du nitrate ingéré est réduit en nitrite par les bactéries orales (d'après la compilation dans Walker, 1996; Mensinga et coll., 2003). Le nitrite formé par réduction du nitrate est à l'origine d'approximativement 80 % de l'exposition totale au nitrite, le reste étant attribuable à des sources exogènes directes.

5.1 Eau

La concentration de nitrate dans les eaux de surface est généralement inférieure à 18 mg/L (équivalant à 4 mg NO₃-N/L). Toutefois, des données récentes provenant de divers pays d'Europe indiquent que les concentrations de nitrate dans les eaux de surface ont graduellement augmenté au cours des dernières décennies, et qu'elles ont dans certains cas doublé en 20 ans (OMS, 2007). Le ruissellement d'origine agricole, le drainage de décharge de déchets ainsi que la contamination par des excréments d'origine humaine ou animale expliquent l'accroissement progressif des concentrations de nitrate dans les eaux de surface et les eaux souterraines (Liebscher et coll., 1992; OMS, 2007). Dans la plupart des pays, les concentrations de nitrate dans l'eau potable provenant d'eaux de surface ne dépassent généralement pas 10 mg/L (2,3 mg NO₃-N/L).

Les données recueillies dans le cadre des programmes de surveillance de plusieurs provinces au fil des ans ont permis de dresser un portrait de la présence de nitrate dans l'eau potable au Canada et de sa distribution géographique. Par exemple, une enquête effectuée en 1982 sur les approvisionnements d'eau en Nouvelle-Écosse a mis en évidence des concentrations détectables de nitrate (> 0,05 mg/L) dans seulement 30 % des échantillons d'eau potable du réseau public recueillis à 143 sites, une valeur maximale de 2 mg/L ayant été enregistrée à un site (NSDH, 1982). Au cours de l'été 1983, seuls 6 des 59 échantillons d'approvisionnements d'eau municipaux prélevés au Nouveau-Brunswick (10,2 %) contenaient des concentrations de nitrate supérieures à 4,4 mg/L, et un seul échantillon (1,7 %) renfermait une concentration de nitrate supérieure à 44 mg/L. L'analyse de 1 996 échantillons provenant d'approvisionnements d'eau potable homologuées et municipales en Nouvelle-Écosse et prélevés entre 2000 et 2009 a révélé que le pourcentage d'échantillons renfermant des concentrations mesurables de nitrate était de 62 %, la concentration moyenne s'établissant à 5,8 mg/L; les concentrations de nitrate dépassaient 45 mg/L dans 19 échantillons (1 %) (Nova Scotia Environment, 2010).

Les données obtenues auprès de diverses autorités pour des sites d'échantillonnage sélectionnés permettent de calculer certaines statistiques sur la présence de nitrate dans les systèmes d'eau potable au Canada pour la période de 10 ans allant de 2000 à 2009. Ces données non publiées obtenues des provinces et des territoires constituent un sous-ensemble des données issues des programmes de contrôle et de surveillance propres à chaque autorité. Même si ces données sélectionnées pourraient ne pas décrire de manière exacte la distribution statistique des concentrations de nitrate dans l'eau potable au Canada, elles donnent les concentrations moyenne

et maximale (celle-ci étant indiquée entre parenthèses) de nitrate au-dessus de la limite de détection : Terre-Neuve-et-Labrador — 1,8 mg/L (35,7 mg/L) (Newfoundland and Labrador Department of Environment and Conservation, 2010); Ontario — 0,35 mg/L (18,8 mg/L) (Ministère de l'Environnement de l'Ontario, 2011); Yukon — 0,6 mg/L (4,5 mg/L) (Yukon Environmental Health Services, 2010); Québec — 3,7 mg/L (93 mg/L) (Ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs, 2010); Nouvelle-Écosse — 18,3 mg/L (207,8 mg/L) (Nova Scotia Environment, 2010); Saskatchewan — 7,8 mg/L (93 mg/L) (Saskatchewan Water Security Agency, 2010); Île-du-Prince-Édouard — 16,6 mg/L (289 mg/L) (Prince Edward Island Department of Environment, Labour and Justice, 2010); Manitoba — 2,6 mg/L (126,7 mg/L); des données plus récentes du Manitoba (2009-2011) démontrent une concentration moyenne de nitrate dans l'eau traitée de 1,2 mg/L maximum de 35,7 mg/L (Manitoba Conservation and Water Stewardship, 2011).

Dans une enquête nationale effectuée par Santé Canada en 2009 et 2010, les niveaux de nitrate et de nitrite ont été mesurés dans 130 échantillons d'eau brute et 130 échantillons d'eau traitée. On a décelé du nitrate dans 42,3 % des échantillons d'eau brute, à une concentration moyenne de 3,75 mg/L (concentration maximale de 23,9 mg/L) et dans 41,5 % des échantillons d'eau traitée, à une concentration moyenne de 3,6 mg/L (concentration maximale de 20,8 mg/L). Aucun des échantillons ne dépassait 45 mg/L nitrate. On a décelé du nitrite dans 11,5 % des échantillons d'eau brute, à une concentration moyenne de 0,05 mg/L (concentration maximale de 0,3 mg/L) et dans 6,9 % des échantillons d'eau traitée, à une concentration moyenne de 0,05 mg/L (concentration maximale de 0,3 mg/L) (Santé Canada, 2012).

En général, les concentrations de nitrate dans l'eau de puits sont supérieures à celles que l'on enregistre dans les approvisionnements provenant d'eau de surface (Liebscher et coll., 1992). En Nouvelle-Écosse, on a analysé 1996 échantillons d'eau potable provenant de systèmes d'eau potable enregistrés et municipaux prélevés pendant la période de 2000 à 2009. De ceux-ci, 471 provenaient d'une source d'eau de surface, 1 519 provenaient d'une source d'eau souterraine et la source des 6 autres échantillons n'était pas spécifiée. Pour les systèmes d'eau potable enregistrés et municipaux utilisant une source d'eau de surface, le niveau moyen de nitrate décelé était de 0,8 mg/L, avec une concentration maximale de 10,2 mg/L. Pour les systèmes d'eau potable enregistrés et municipaux utilisant une source d'eau souterraine, le niveau moyen de nitrate décelé était de 7,14 mg/L, avec une concentration maximale de 141,8 mg/L. De ces systèmes d'eau potable enregistrés et municipaux utilisant une source d'eau souterraine, seulement 19 échantillons (1,2 %) avaient une teneur de nitrate au-delà de 45 mg/L (Nova Scotia Environment, 2010).

La Nouvelle-Écosse avait mis en place un programme de surveillance du nitrate, dans lequel 1 356 échantillons d'eau de puits ont été analysés entre 1999 et 2009. La concentration moyenne de nitrate était de 30,8 mg/L. La concentration maximale annuelle de nitrate variait entre 113 et 207,8 mg/L. Les résultats indiquent que de 14,6 à 24,4 % des échantillons avaient une concentration de nitrate qui dépassait 45 mg/L (Nova Scotia Environment, 2010).

Au Nouveau-Brunswick, les concentrations de nitrate dans 20 % des 300 échantillons d'eau de puits recueillis dans une zone agricole en 1984 dépassaient 45 mg/L (Ecobichon et coll., 1985). Des concentrations très élevées de nitrate, allant jusqu'à 467 mg/L et jusqu'à 1 063 mg/L, ont été signalées pour certains échantillons d'eaux souterraines prélevés respectivement en Ontario (Egboka, 1984) et au Manitoba (Kjartanson, 1986). Une étude des caractéristiques de l'eau souterraine de sept bassins versants situés dans des régions agricoles de culture intensive a été effectuée au Québec. L'analyse des données obtenues indique une forte probabilité que les puits, et particulièrement les puits d'eau de surface, situés dans des régions agricoles soient plus affectés par les nitrates que les puits situés dans un autre bassin versant. Quinze des 59 puits surveillés dans le bassin versant agricole, soit 25,4 %, avaient une teneur Comparativement, des

34 puits dans le bassin versant utilisé comme contrôle, 14 avaient une concentration de nitrite-nitrate (mesurée sous forme d'azote) dépassant 1,5 mg/L; de ceux-ci, dont 4 dépassaient 3 mg/L, un seul dépassait 5 mg/L et aucun ne dépassait 10 mg/L (Gouvernement du Québec, 2004).

Une autre étude effectuée au Québec révèle que la culture intensive de la pomme de terre dans un sol sablonneux peut affecter la concentration de nitrate dans l'eau souterraine. On a trouvé de faibles concentrations de nitrate dans des échantillons sélectionnés au hasard : 14 (19,7 %) des 71 puits contenaient une concentration de nitrate égale ou supérieure à 3 mg NO₃-N/L et 4 des puits (5,6 %) avaient des concentrations de nitrate dépassant 10 mg NO₃-N/L. Cependant, dans les régions spécifiques de sol sablonneux (situées à moins de 2 km des champs de pommes de terre), on a trouvé des concentrations de nitrate de 3 mg NO₃-N/L ou plus dans 41 (54,7 %) des 75 puits testés et de 10 mg NO₃-N/L dans 10 (13,3 %) de ces puits. Selon cette étude, la contamination par le nitrate semble être concentrée dans la pointe filtrante des puits (Levallois et coll., 1998).

Dans certains cas, les études sur la qualité de l'eau souterraine ont porté sur la qualité de l'eau des puits privés situés sur des fermes. Une enquête de la qualité de l'eau souterraine de 1292 puits privés situés sur des fermes en Ontario, effectuée en 1992, rapporte que 14 % des puits contenaient des concentrations de nitrate dépassant 10 mg NO₃-N/L (Goss et coll., 1998). De façon similaire, Fitzgerald et coll. (1997) ont rapporté que 6 % des échantillons prélevés de 816 puits de ferme en 1995 et 1996 contenaient des concentrations de nitrate dépassant 10 mg NO₃-N/L. La concentration moyenne de tous les puits était de 2,23 mg NO₃-N/L.

Au Manitoba, 12,5 % des échantillons d'eau brute provenant de puits, analysés entre 2002 et 2008 contenant des niveaux de nitrate dépassant 45 mg/L, comparé à 1,2 % des échantillons provenant d'approvisionnement d'eau de surface. Des données plus récentes démontrent qu'aucun approvisionnement au Manitoba ne dépassait 45 mg/L de nitrate pendant la période de 2009 à 2011 (Manitoba Conservation and Water Stewardship, 2011).

En Colombie-Britannique, les concentrations de nitrate étaient supérieures à 45 mg/L dans presque 60 % des 450 échantillons d'eau de puits prélevés dans la vallée du Fraser. Comme dans les approvisionnements d'eau de surface, les concentrations de nitrate dans les eaux souterraines en Colombie-Britannique semblent avoir graduellement augmenté entre 1975 et 1990 par suite de l'accroissement de la population et de l'utilisation agricole intensive des sols (Liebscher et coll., 1992). Une étude plus récente des niveaux de nitrate dans un aquifère important en Colombie-Britannique montre des niveaux de nitrate s'échelonnant entre 4,1 et 113,7 mg/L dans les puits domestiques et municipaux; 10 des 25 puits avaient des niveaux de nitrate dépassant 45 mg/L (Wassenaar et coll., 2005).

Bien que les concentrations de nitrate puissent être élevées dans l'eau potable, les concentrations de nitrite y sont normalement plus faibles. Les concentrations de nitrite dans l'eau potable sont habituellement de l'ordre de quelques milligrammes par litre ou moins (OMS, 2007). La chloramination peut accroître le potentiel de formation de nitrite dans les réseaux de distribution de l'eau potable. Le nitrite ne fait pas l'objet d'une surveillance systématique partout. Cependant, lorsque c'est le cas, les données de surveillance tirées des bases de données provinciales et territoriales montrent que l'on trouve rarement du nitrite dans les échantillons d'eau potable au Canada. Par exemple, dans une enquête menée par le ministère de l'Environnement du Nouveau-Brunswick (1983), on a enregistré des concentrations de nitrite inférieures à 0,03 mg/L, la plus forte concentration signalée étant de 0,3 mg/L. Dans une autre enquête sur les sources d'eaux souterraines dans une zone agricole menée en 1984 (Ecobichon et coll., 1985), on a relevé des concentrations de nitrite supérieures à 3,3 mg/L dans un seul puits, tandis que dans 20 % des 300 échantillons d'eau de puits prélevés, les concentrations de nitrate dépassaient 44 mg/L. Cette concentration élevée de nitrite isolée était de toute évidence attribuable à une contamination des eaux de surface et au ruissellement du fumier au mois d'avril.

En Nouvelle-Écosse, on a analysé 995 échantillons d'eau potable provenant de systèmes d'eau potable enregistrés et municipaux prélevés pendant la période de 2000 à 2009 afin d'en déterminer la teneur en nitrites. La concentration moyenne calculée de nitrite était de 0,15 mg/L, avec une concentration de nitrite supérieure à 3,2 mg/L dans un seul échantillon (5 mg/L) (Nova Scotia Environment, 2010). Selon les données recueillies dans les autres provinces et territoires de 2000 à 2009, aucune concentration de nitrite n'excédait 3,2 mg/L et la concentration moyenne de nitrite était inférieure à 0,1 mg/L.

5.2 Aliments

On trouve du nitrite et du nitrate dans de nombreuses denrées alimentaires; il s'agit soit de composants présents naturellement dans les aliments, soit d'additifs ajoutés dans un but précis. Les légumes et les viandes de salaison constituent la principale source alimentaire de ces composés, qui peuvent aussi se retrouver, quoique dans une moindre mesure, dans le poisson et les produits laitiers. Le nitrate et le nitrite peuvent être utilisés comme agents de conservation dans certains produits alimentaires pour y empêcher la croissance de *Clostridium botulinum* (qui cause le botulisme) ou pour leur donner une couleur plus attrayante (couleur rose caractéristique des produits de salaison) (Food Safety Network, 2010).

Le nitrate peuvent être présents en fortes concentrations, soit de 200 à 2 500 mg/kg, dans les légumes et les fruits (Van Duijvenboden et Matthijsen, 1989). Les légumes constituent une source importante de nitrate; ils sont à l'origine de plus de 85 % de la consommation quotidienne moyenne de ces composés par les humains (Gangolli et coll., 1994). Nombre de légumes renferment des concentrations élevées de nitrate, dont la laitue, les épinards, les betteraves rouges, le fenouil, le chou, le persil, les carottes, le céleri, les pommes de terre, les concombres, les radis et les poireaux (Pennington, 1998). La concentration de nitrite dans les fruits et légumes est plus faible que la concentration de nitrate, soit moins de 10 mg/kg, et elle dépasse rarement 100 mg/kg (OMS, 2007). Cependant, les légumes qui ont des meurtrissures, qui ne sont pas correctement entreposés, qui sont marinés ou qui sont fermentés peuvent contenir des concentrations de nitrite allant jusqu'à 400 mg/kg (CIRC, 2010).

La viande fraîche contient normalement de faibles concentrations de nitrate et de nitrite (Walker, 1990). Cependant, la viande et les produits de salaison renferment des concentrations beaucoup plus élevées de nitrate et de nitrite, qui varient en fonction des quantités ajoutées à des fins de conservation et en fonction du procédé de salaison employé (Gangolli et coll., 1994). Les produits de viande peuvent contenir des concentrations de nitrate variant de < 2,7 à 945 mg/kg, et de nitrite variant de < 0,2 à 64 mg/kg (ECETOC, 1988). Santé Canada a limité les quantités de nitrite et de nitrate qu'il est permis d'ajouter aux produits de viande à 200 mg/kg (Food Safety Network, 2010).

On retrouve également du nitrate dans les produits laitiers, à des concentrations de < 3 à 27 mg/kg, ainsi que du nitrite à des concentrations de < 0,2 à 1,7 mg/kg (ECETOC, 1988). L'exposition totale au nitrate par le lait maternel est négligeable; les nourrissons alimentés au biberon consomment cependant de la préparation pour nourrissons reconstituée avec de l'eau potable, ce qui peut constituer une voie d'exposition importante (OEHHA, 1997).

Les concentrations de nitrate et de nitrite dans les denrées alimentaires ont été mesurées dans le cadre d'une étude sur l'alimentation totale menée en 2000 à Ottawa, en Ontario. On a trouvé des concentrations négligeables de nitrite dans le fromage, le fromage cottage, le beurre et la margarine. C'est dans les saucisses de Francfort et les autres saucisses que l'on a décelé les plus fortes concentrations de nitrite (15,1 mg/kg), ainsi que dans les viandes froides (11,6 mg/kg) et dans les saucisses à hot dog (11,1 mg/kg). Des concentrations élevées de nitrate ont également été mesurées dans les saucisses de Francfort et les autres saucisses (34,7 mg/kg) et dans les viandes froides (41,2 mg/kg), mais c'est dans les préparations pour nourrissons à base de soja que l'on a

enregistré les concentrations les plus fortes de nitrate (45,9 mg/kg) et dans les repas préparés à base de viande, de volaille et de légumes (43,7 mg/kg) (Santé Canada, 2003a).

Une étude similaire sur l'alimentation totale menée en 2001 à St. John's, à Terre-Neuve-et-Labrador, portait également sur les concentrations de nitrate et de nitrite dans les denrées alimentaires. On a trouvé des concentrations négligeables de nitrite dans divers aliments, dont le fromage, le fromage cottage, la viande, la volaille et les œufs ainsi que la margarine. C'est dans les viandes froides que les concentrations de nitrite étaient les plus fortes, soit 6,78 mg/kg, ainsi que dans les saucisses de Francfort et les autres saucisses, soit 5,20 mg/kg. Les concentrations les plus élevées de nitrate ont été mesurées dans les plats congelés (6,68 mg/kg), ainsi que dans le fromage fondu (5,11 mg/kg) et dans les viandes froides (4,46 mg/kg). Dans cette étude, le niveau de nitrate dans les préparations pour nourrissons à base de soja était de 1,86 mg/kg, soit beaucoup plus faible que les niveaux identifiés dans l'étude effectuée à Ottawa. (Santé Canada, 2003b).

L'apport alimentaire total en nitrate et nitrite n'a pas été calculé dans les études de l'alimentation totale menées à Ottawa (2000) et à St. John's (2001). Cependant, l'apport alimentaire quotidien moyen au Canada a déjà été estimé à 44,3 mg, dans le cas du nitrate, et à 0,50 mg, dans celui du nitrite, d'après une enquête sur les habitudes alimentaires (Choi, 1985). Aux États-Unis, l'apport alimentaire quotidien moyen a été estimé, pour les adultes, entre 40 et 100 mg, dans le cas du nitrate, et entre 0,3 et 2,6 mg, dans celui du nitrite (OEHHA, 1997). Les autres estimations publiées de l'apport alimentaire dans divers pays se situent entre 53 et 350 mg pour le nitrate, et entre 0 et 20 mg pour le nitrite (Pennington, 1998).

5.3 Air

En 1990, la concentration annuelle moyenne de nitrate dans l'air ambiant était de $0,88 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans 34 collectivités, pour un total de 50 points d'échantillonnage au Canada (Environnement Canada, 1992). La tendance moyenne des concentrations de nitrate en aérosol mesurées à une station au Nunavut entre 1980 et 2007 était inférieure à $0,10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Les plus fortes concentrations de nitrate en aérosol mesurées à cet emplacement dans le Nord du Canada étaient d'environ $0,40$ à $0,55 \mu\text{g}/\text{m}^3$ entre 2000 et 2005 (Environnement Canada, 2010). Les concentrations de nitrite ont été mesurées sur une base mensuelle à Edmonton, en Alberta, de novembre 1982 à octobre 1983.

Les concentrations de nitrate dans l'atmosphère ont été mesurées pendant plusieurs années dans le cadre d'un échantillonnage en continu au sein d'un réseau dans des îles du Pacifique (Prospero et Savoie, 1989). Les concentrations annuelles moyennes de nitrate en aérosol variaient entre $0,11$ et $0,36 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pour toutes les stations. Les plus faibles concentrations (moyenne de $0,11 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ont systématiquement été enregistrées à 3 stations du Pacifique Sud, où l'effet des sources continentales est à son minimum, tandis que les concentrations les plus élevées de nitrate (moyenne de $0,36 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ont été relevées dans le centre du Pacifique Nord.

Aux Pays-Bas, les concentrations mensuelles moyennes de nitrate dans l'atmosphère ont été mesurées grâce à un réseau de surveillance de l'été 1979 à l'hiver 1986. Les concentrations enregistrées allaient de $1,5$ à $9,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Janssen et coll., 1989).

5.4 Produits de consommation

On a signalé qu'une exposition au nitrate et au nitrite pouvait être associée à certains médicaments et au nitrite d'amyle administré par inhalation. Les médicaments cités dans les cas d'effets toxiques associés au nitrate et au nitrite comprennent les dérivés de la quinine (antipaludéens), la nitroglycérine, le sous-nitrate de bismuth (antidiarrhéique) et les dinitrate et tétranitrate d'isosorbide (vasodilatateurs). De plus, les nourrissons et les enfants peuvent être exposés au nitrate par l'application de nitrate d'argent, utilisé dans le traitement des brûlures (ATSDR, 2007). Il a aussi été signalé que certains produits ménagers contenant du nitrites

d'amyle, de butyle, d'isobutyle et de cyclohexyle, par exemple les assainisseurs d'air et autres désodorisants, pouvaient être inhalés de manière délibérée par les adolescents et les adultes (U.S. EPA, 2007a).

5.5 Sol

Les études publiées ne fournissent pas de renseignements sur l'exposition de la population générale au nitrate et au nitrite dans le sol. Les concentrations d'azote inorganique résiduel dans le sol au Canada, principalement sous forme de nitrate, sont indiquées dans certaines publications (Drury et coll., 2007; Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2010). Cependant, comme le nitrate est extrêmement soluble et est peu retenu dans le sol, il est facilement lessivé jusque dans les eaux souterraines ou les eaux de surface (CIRC, 2010). Par conséquent, l'étude de l'exposition au nitrate dans l'environnement a surtout été axée sur sa présence dans les eaux souterraines et les eaux de surface. Une étude de portée nationale sur le risque de contamination de l'eau par l'azote en excès dans le sol a révélé que dans certaines régions agricoles au Canada, les concentrations de nitrate dans l'eau de drainage pouvaient dépasser 10 mg NO₃-N/L lorsqu'un excès d'azote était présent dans le sol (Agriculture et Agroalimentaire Canada, 2010).

6.0 Méthodes d'analyse

À l'heure actuelle, trois méthodes sont approuvées par la United States Environmental Protection Agency (EPA) (méthode 300.0, révision 2.1, méthode 300.1, révision 1.0, méthode 352.1 et méthode 353.2, révision 2.1) pour l'analyse du nitrate et du nitrite dans l'eau potable (U.S. EPA, 2007b). Les méthodes suivantes, élaborées par des organisations de normalisation consensuelle à caractère volontaire, peuvent aussi être employées pour l'analyse du nitrate et du nitrite. Les méthodes citées dans les 18^e, 19^e, 20^e et 21^e éditions de l'ouvrage *Standard Methods for Water and Wastewater* ainsi que dans les versions en ligne, et certaines méthodes d'ASTM International ont été approuvées par l'EPA (2007b, 2009a) :

- Chromatographie d'échange d'ions : SM 4110 B (APHA et coll., 1992, 1995, 1998, 2005), SM 4110-B-00 (APHA et coll., 2000), SM 4500-NO₃-H-00 (APHA et coll., 2000), D4327-97 et D4327-03 (ASTM, 1997, 2003);
- Méthodes automatisées de réduction du cadmium : SM 4500-NO₃-F (APHA et coll., 1992, 1995, 1998, 2005), méthode en ligne SM 4500-NO₃-F-00 (APHA et coll., 2000), D3867-99A (ASTM, 1999);
- Méthodes manuelles de réduction du cadmium : SM 4500-NO₃-E (APHA et coll., 1992, 1995, 1998, 2005), D3867-99B (ASTM, 1999);
- Méthode automatisée à l'hydrazine : SM 4500-NO₃-H (APHA et coll., 1992, 1995, 1998, 2005), SM 4500-NO₃-H-00 (APHA et coll., 2000).

D'autres méthodes faisant appel à des techniques d'analyse différentes ont été élaborées pour l'analyse du nitrate ou du nitrite. Ces méthodes ont également été approuvées par l'EPA (2009a) :

- Méthodes avec électrode sélective pour l'analyse du nitrate : SM 4500-NO₃-D (APHA et coll., 1992, 1995, 1998, 2005) et méthode en ligne SM 4500-NO₃-D-00 (APHA et coll., 2000);
- Méthodes spectrophotométriques pour l'analyse du nitrite : SM 4500-NO₂-B (APHA et coll., 1992, 1995, 1998, 2005) et méthode en ligne SM 4500-NO₂-00 (APHA et coll., 2000).

La méthode 300.0, révision 2.1 de l'EPA et la méthode 300.1, révision 1.0 font appel à la chromatographie d'échange d'ions, et leurs limites de détection sont de 0,002 mg NO₃-N/L (équivalent à 0,009 mg NO₃⁻/L) pour le nitrate, et de 0,004 mg NO₂-N/L (équivalent à 0,013 mg NO₂⁻/L) pour le nitrite. Ces méthodes consistent à injecter un petit volume d'échantillon (2 à

3 mL) dans un appareil de chromatographie d'échange d'ions à des fins d'analyse d'une série de substances inorganiques. Les anions visés sont séparés et leur concentration est mesurée à l'aide d'un système composé d'une colonne de garde, d'une colonne analytique, d'un dispositif de suppression et d'un détecteur de conductivité. Les échantillons dont on veut analyser la teneur en nitrate ou en nitrite isolément doivent être refroidis jusqu'à 4 °C et analysés dans les 48 heures; les échantillons destinés à l'analyse du nitrate et du nitrite combinés doivent être acidifiés à l'acide sulfurique jusqu'à un pH inférieur à 2, puis analysés dans les 28 jours (U.S. EPA, 1993).

APHA et coll. (1992, 1995, 1998, 2005) et ASTM (1997) ont deux méthodes normalisées équivalentes à la méthode 300.0, révision 2.1 : SM 4110 B et la méthode ASTM D4327-97, respectivement. Ces méthodes font appel à la chromatographie d'échange d'ions avec suppression chimique de la conductivité de l'éluant. Un échantillon traverse une série d'échangeurs d'ions, où les anions sont séparés en fonction de leur affinité relative pour un échangeur d'anions fortement basiques à faible capacité. Les anions séparés sont ensuite acheminés vers un dispositif de suppression et convertis en leur forme acide, avant que leur concentration soit mesurée par conductivité. Les LD pour le nitrate et le nitrite, avec la méthode ASTM D4327-97, ont été établies d'après une seule série de données obtenues dans un laboratoire de l'EPA : 0,002 mg NO₃-N/L (équivalent à 0,009 mg NO₃⁻/L) pour le nitrate, et 0,004 mg NO₂-N/L (équivalent à 0,013 mg NO₂⁻/L) pour le nitrite. Les LD pour le nitrate et le nitrite, avec la méthode SM 4110 B, sont fonction de la taille de l'échantillon et de l'échelle de conductivité employée dans l'analyse; toutefois, de manière générale, les concentrations minimales se situent autour de 0,1 mg-N/L (APHA et coll., 1998). Il est à noter, cependant, que, pour la version la plus récente des méthodes d'APHA et coll. (2005), on indique des LD de 0,0027 mg NO₃-N/L (équivalent à 0,012 mg NO₃⁻/L) pour le nitrate, et de 0,0037 mg NO₂-N/L (équivalent à 0,012 mg NO₂⁻/L).

Dans la méthode 353.2, révision 2.1 de l'EPA, on fait appel à une réduction automatisée du cadmium avec analyse par colorimétrie pour mesurer le nitrite seulement ou le nitrate et le nitrite combinés dans l'eau potable. Aucune LD n'est précisée pour cette méthode. Pour employer celle-ci, il faut effectuer une correction pour le nitrite présents en procédant une analyse sans l'étape de réduction. On fait passer un échantillon filtré sur une colonne cuivre-cadmium en granulés afin de réduire le nitrate en nitrite. Le nitrite forme alors un marqueur azo coloré, qui est analysé par colorimétrie. Les échantillons doivent être conservés dans l'acide sulfurique à un pH inférieur à 2 et refroidis jusqu'à 4 °C au moment de leur prélèvement (U.S. EPA, 1993).

La méthode normalisée SM 4500-NO₃-F (APHA et coll., 1992, 1995, 1998, 2005) et la méthode ASTM D3867-99A (ASTM, 1999) font également appel à une réduction automatisée du cadmium avec analyse par colorimétrie et elles sont équivalentes à la méthode 353.2, révision 2.1 de l'EPA. La plage de détection indiquée pour la méthode SM 4500-NO₃-F est de 0,01 à 1,0 mg NO₃-N/L (équivalent à 0,04 à 4,4 mg NO₃⁻/L), et cette méthode est recommandée en particulier pour les cas où les concentrations de nitrate sont inférieures à 0,1 mg NO₃-N/L (équivalent à 0,4 mg NO₃⁻/L), lorsque les autres méthodes ne sont pas suffisamment sensibles. Aucune LD n'est mentionnée (APHA et coll., 1998).

Deux méthodes manuelles par réduction du cadmium ont été approuvées pour l'analyse du nitrate et du nitrite : la méthode normalisée SM 4500-NO₃-E (APHA et coll., 1995, 1998, 2005) et la méthode ASTM D3867-99B (ASTM, 1999). Suivant ces méthodes, le nitrate est réduit en nitrite en présence de cadmium par introduction manuelle d'un échantillon sur une colonne de réduction, puis sa concentration est mesurée par colorimétrie après ajout d'un réactif coloré. Aucune LD n'est indiquée pour ces méthodes.

La méthode normalisée SM 4500-NO₃-D a également été approuvée pour l'analyse du nitrate à l'aide d'une électrode sélective. L'électrode sélective au nitrate est un détecteur sélectif qui répond à une activité des ions nitrate de 0,14 à 1 400 mg NO₃-N/L (équivalent à 0,62 à

6 200 mg NO₃⁻/L). La méthode normalisée SM 4500-NO₂-B est une méthode colorimétrique destinée à l'analyse du nitrite. Cette méthode permet de déterminer la concentration de nitrite grâce à la formation d'un marqueur azo coloré. Elle convient pour des concentrations de nitrite entre 5 et 1 000 µg NO₂-N/L (équivalent à 16,4 à 3 286 µg NO₂⁻/L). Aucune LD n'est précisée pour ces méthodes (APHA et coll., 1995).

Le seuil pratique d'évaluation quantitative (SPEQ) courant, établi par l'U.S. EPA, fondé sur la capacité des laboratoires à mesurer les concentrations de nitrate et de nitrite dans des limites acceptables de précision et d'exactitude, est de 0,4 mg N/L (U.S. EPA, 1991). Le SPEQ pour le nitrate a été établi à partir de données issues d'études faites par Water Supply avant la rédaction de la réglementation finale. Vu l'absence de données sur l'efficacité de l'analyse du nitrite, on a adopté pour le SPEQ du nitrite la même valeur que pour le nitrate, étant donné que les méthodes d'analyse employées sont similaires dans les deux cas (U.S. EPA, 1991). Récemment, dans le cadre de l'examen sur 6 ans effectué par l'U.S. EPA, on a procédé à une évaluation des données analytiques relatives au nitrate et au nitrite dans le Performance Evaluation Program. L'U.S. EPA a attribué des notes variables aux laboratoires analysant des échantillons au SPEQ actuel de 0,4 mg NO₃-N/L (équivalent à 1,8 mg NO₃⁻/L) et, par conséquent, n'a pas recommandé de baisse de ce SPEQ. Cependant, pour les données sur le nitrite, les laboratoires qui analysaient des échantillons contenant des concentrations de 0,4 mg NO₂-N/L (équivalent à 1,3 mg NO₂⁻/L) ont obtenu une note supérieure à 75 %, ce qui ouvre la porte à une possible réduction du SPEQ (U.S. EPA, 2009b).

7.0 Techniques de traitement

Le nitrite est relativement instable; il est rapidement converti en nitrate en présence d'oxygène, et sa concentration dans l'eau à la source n'est généralement pas élevée. Habituellement, la concentration de nitrite dans les eaux de surface et dans les eaux souterraines est largement inférieure à 0,1 mg NO₂-N/L (équivalent à 0,3 mg NO₂⁻/L; U.S. EPA, 2002b). Par conséquent, les méthodes de traitement de l'eau potable sont surtout axées sur le traitement du nitrate, et peu de méthodes destinées au traitement du nitrite sont signalées (ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, 1994). Nombre des techniques de traitement abordées ci-dessous devraient cependant être efficaces pour le nitrite comme pour le nitrate. Le nitrite est plus fréquent dans les réseaux de distribution des usines de traitement des eaux municipales qui ont recours à une désinfection secondaire par chloramination. Les concentrations de nitrite et, dans une moindre mesure, de nitrate dans le réseau de distribution peuvent être importantes lorsqu'il y a nitrification (Cunliffe, 1991; Kirmeyer et coll., 1995, 2004; OMS, 2007; Zhang et coll., 2009b).

Les moyens dont on dispose pour réduire les concentrations de nitrate lorsqu'elles sont supérieures à 10 mg NO₃-N/L (équivalent à 45 mg NO₃⁻/L) dans la source d'eau potable comprennent le mélange d'eaux riches en nitrate avec des eaux pauvres en nitrate, l'élimination du nitrate par des procédés de traitement au niveau municipal ou au niveau résidentiel, ainsi que le recours à d'autres sources faibles en nitrate. Il existe également des moyens permettant de réduire la présence de nitrite dans les réseaux de distribution où se produit une nitrification (Kirmeyer et coll., 1995; Skadsen et Cohen, 2006).

Les procédés de traitement conventionnels de l'eau employés dans les usines municipales de traitement d'eaux (coagulation, sédimentation, filtration et chloration) ne suffisent pas à éliminer le nitrate (Dahab, 1991; Kapoor et Viraraghavan, 1997; Beszedits et Walker, 1998; MWH, 2005; OMS, 2007). Le nitrate est un ion stable et très soluble, et son potentiel de coprécipitation et d'adsorption est faible. Les techniques permettant d'éliminer le nitrate dans les sources d'approvisionnement en eau municipales comprennent l'échange d'ions, la dénitrification biologique, l'osmose inverse et l'électrodialyse (Dahab, 1991; Kapoor et Viraraghavan, 1997;

Beszedits et Walker, 1998; Shrimali et Singh, 2001; MWH, 2005). Les procédés de traitement capables d'enlever le nitrate dans les systèmes résidentiels incluent l'osmose inverse, la distillation et l'échange d'ions.

7.1 Échelle municipale

Selon la conception et le fonctionnement de l'usine de traitement, l'échange d'ions, la dénitrification biologique, l'osmose inverse et l'électrodialyse sont des procédés capables d'éliminer plus de 80 % du nitrate dans l'eau (Beszedits et Walker, 1998) pour atteindre des concentrations de nitrate aussi faibles que 3 mg NO₃-N/L (équivalent à 13 mg NO₃⁻/L) dans l'eau traitée. L'échange d'ions, l'osmose inverse et la dénitrification biologique sont les techniques de traitement les plus courantes pour enlever le nitrate de l'eau potable à l'échelle municipale (Dahab, 1991; Green et Shelef, 1994; Clifford et Liu, 1995; Wachinski, 2006). Bien que l'électrodialyse soit moins répandue, elle est également efficace pour réduire les concentrations de nitrate dans l'eau potable (Dahab, 1991; Hell et coll., 1998). On retrouve de l'information détaillée sur l'efficacité et les considérations opérationnelles des diverses techniques de traitement destinées à enlever le nitrate dans les revues scientifiques effectuées par Dahab (1991), Clifford et Liu (1995), Kapoor et Viraraghavan (1997), Meyer et coll. (2010) et Seidel et coll. (2011).

Le choix d'un procédé de traitement approprié pour un approvisionnement en eau donné dépend de nombreux facteurs, notamment les caractéristiques de l'approvisionnement en eau brute, la source et la teneur en nitrate et en nitrite, les conditions d'application de la méthode de traitement en question ainsi que des objectifs des services publics quant au traitement. Bien que les usines de traitement aient été conçues et exploitées à l'origine pour réduire la concentration de nitrate juste sous les 10 mg NO₃-N/L (équivalent à 45 mg NO₃⁻/L), ces techniques permettent systématiquement d'atteindre des concentrations de nitrate de 5 mg NO₃-N/L (équivalent à 22 mg NO₃⁻/L). Les usines de traitement devraient s'efforcer de réduire le plus possible les concentrations de nitrate dans l'eau traitée.

7.1.1 Échange d'ions

L'échange d'ions est un procédé physico-chimique suivant lequel les ions dans l'eau brute sont remplacés par des ions dans la phase solide d'une résine. À l'heure actuelle, l'échange d'ions est le procédé le plus couramment utilisé pour éliminer le nitrate à l'échelle municipale. Plusieurs études ont montré que ce traitement élimine efficacement le nitrate dans l'eau potable (Lauch et Guter, 1986; Richard, 1989; Fletcher et coll., 1991; Rogalla et coll., 1991; Andrews et Harward, 1994; Clifford et Liu, 1995; Ruppenthal, 2004, 2007; Wang et coll., 2007). Un procédé classique d'échange d'ions consiste à échanger les ions nitrate (anions) dans l'eau à la source par les ions chlorure d'une résine (Clifford, 1999; Wachinski, 2006). À mesure que le nitrate déloge le chlorure dans la résine, la capacité d'absorption du nitrate de la résine est peu à peu épuisée, ce qui fait que les concentrations de nitrate dans l'eau traitée augmenteront avec le volume d'eau traitée (infiltration de nitrate). Lorsque la résine a atteint sa pleine capacité (c'est-à-dire lorsque le nitrate commence à être présent en concentrations importantes à la sortie de la colonne), la résine doit être régénérée à l'aide d'une solution de chlorure de sodium (sel) pour renverser le processus. La régénération produit un rejet de saumure renfermant des concentrations élevées de nitrate, qui doit être éliminé de manière adéquate.

Les résines échangeuses d'ions ont une affinité variable pour les divers ions, selon la concentration des ions en solution et le type de résine choisi. Pour l'élimination du nitrate, on utilise habituellement des résines à anions fortement basiques et des résines sélectives au nitrate. La capacité d'échange ionique et la sélectivité de la résine sont des considérations importantes lorsqu'on choisit une résine. Les résines échangeuses d'anions fortement basiques classiques ont une affinité plus grande pour les ions sulfate que pour les ions nitrate. Par conséquent, l'efficacité

de ces résines peut être limitée en présence d'une forte concentration de sulfate dans l'eau à la source. Clifford (1990, 2011) a signalé que le nombre de fois que le volume du lit de colonne peut être traité avant infiltration de nitrate peut diminuer considérablement en présence de sulfate. Une diminution de plus de 120 fois le volume du lit a été observée lorsque la concentration de sulfate dans l'eau à la source était de 100 mg/L, par comparaison avec une concentration de 40 mg/L. Un délestage de la colonne peut se produire lorsque le système est laissé en fonction après infiltration de nitrate, ce qui fera en sorte que la concentration de nitrate à la sortie de la colonne sera plus grande qu'à l'entrée parce que les ions sulfate remplaceront les ions nitrate dans la résine. L'utilisation en parallèle de colonnes d'échange d'ions à différents degrés d'épuisement peut accroître le temps de passage sur la colonne et limiter le phénomène de délestage (Clifford, 2011). En outre, des résines sélectives au nitrate ont été mises au point; elles peuvent constituer un choix plus judicieux lorsque les concentrations de sulfate dans l'eau à la source sont grandes (Guter, 1981, 1995; Liu et Clifford, 1996).

La dérivation à des fins de mélange est une pratique courante dans le traitement du nitrate par échange d'ions : il s'agit de faire en sorte qu'une portion du flux entrant contourne l'unité de traitement et de mélanger ensuite l'eau ayant emprunté ce circuit de dérivation avec l'eau traitée (Clifford, 1999). Comme les résines échangeuses d'ions sont capables de produire de l'eau traitée contenant des concentrations minimales de nitrate, la dérivation est un moyen utilisé pour réduire les coûts de traitement tout en atteignant la concentration prescrite (par la réglementation. Selon la concentration de nitrate dans l'influent, les usines de traitement des eaux dérivent entre 10 % et 50 % de l'eau d'arrivée (Clifford, 1990, Clifford et coll., 2011). Une autre méthode employée pour réduire les coûts de fonctionnement des usines de traitement faisant appel à l'échange d'ions est la régénération partielle de la résine, qui consiste à retirer en général seulement 50 à 60 % du nitrate fixé sur la résine par l'échange (Clifford et Liu, 1995). Ainsi, il reste du nitrate dans l'eau traitée; cependant, cette pratique est acceptable tant que la concentration de nitrate demeure inférieure à la limite réglementaire, ou s'il y a mélange après dérivation. Les services publics doivent porter une attention particulière au degré d'infiltration de nitrate, au pourcentage de l'eau brute qui est dérivée pour éviter le traitement par échange d'ions, ainsi qu'au recours à une régénération partielle lorsqu'ils déterminent la plus faible concentration de nitrate qu'il est possible d'atteindre grâce au traitement par échange d'ions.

De nombreuses études sur l'utilisation de l'échange d'ions à pleine échelle dans les usines de traitement pour l'élimination du nitrate sont répertoriées dans la littérature (Lauch et Guter, 1986; Richard, 1989; Dahab, 1991; Fletcher et coll., 1991; Rogalla et coll., 1991; Clifford et Liu, 1995; Ruppenthal, 2004, 2007; Wang et coll., 2007). Le traitement à ces usines a été en général établi de manière à réduire le plus possible l'utilisation de solution de régénération et le volume des rejets de saumure produits par la dérivation d'un certain pourcentage de l'eau brute pour éviter son passage dans les unités d'échange d'ions et à faire fonctionner ces unités pour un degré d'infiltration de nitrate donné. Une usine faisant appel à l'échange d'ions à pleine échelle pour un volume de 3,8 ML/jour est en activité depuis 1984 et parvient à réduire les concentrations de nitrate dans l'eau souterraine de 15 mg NO₃-N/L jusqu'à moins de 8 mg NO₃-N/L (équivalant à 67 et 35 mg NO₃⁻/L; Lauch et Guter, 1986). Dans ce procédé, on emploie une résine échangeuse d'anions fortement basiques ayant une capacité d'approximativement 1,3 éq./L et 3 unités d'échange d'ions possédant un lit de résine de 0,9 m de profondeur; le temps de contact en fût vide est de 2,54 minutes pour chaque unité. Les unités d'échange d'ions produisent une eau traitée dont la concentration en nitrate se situe entre 2 et 5 mg NO₃-N/L (équivalant à 9 à 22 mg NO₃⁻/L), la durée de fonctionnement étant de 260 fois le volume du lit de la colonne. Une concentration de 7 mg NO₃-N/L (équivalant à 31 mg NO₃⁻/L) dans l'eau traitée à sa sortie de l'usine est atteinte grâce au traitement de 70 % de l'eau d'arrivée par échange d'ions et au mélange des 30 % résiduels avec l'eau traitée. La résine est partiellement régénérée à l'aide d'une

solution de chlorure de sodium à 6 %, les rejets de saumure étant éliminés à l'usine de traitement des eaux usées municipale (Lauch et Guter, 1986). Une usine faisant appel à l'échange d'ions à pleine échelle pour un volume de 4,5 ML/jour qui traite une eau brute dont la teneur en nitrate est de 58 mg NO_3^-/L (13 mg $\text{NO}_3\text{-N}/\text{L}$) a été capable de produire une eau traitée renfermant une concentration de nitrate de 45 mg NO_3^-/L (équivalent à 10 mg $\text{NO}_3\text{-N}/\text{L}$) à l'aide d'une résine sélective au nitrate dans 3 unités en série suivies par un mélange avec de l'eau brute. L'eau sortant de l'usine après mélange était constituée de 70 % d'eau traitée par échange d'ions et de 30 % d'eau brute, l'infiltration de nitrate se produisant à environ 250 fois le volume du lit de la colonne. La résine était régénérée à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 6 %, les rejets de saumure étant évacués dans un cours d'eau (Andrews et Harward, 1994). Rogalla et coll. (1991) ont publié des données sur une usine faisant appel à l'échange d'ions capable d'atteindre des concentrations de nitrate plus faibles dans l'eau traitée sans avoir recours au mélange après dérivation. Une usine d'une capacité de 160 m³/h traitant des eaux de surface contenant des concentrations de nitrate entre 10 et 37 mg $\text{NO}_3\text{-N}/\text{L}$ (équivalent à 44 à 164 NO_3^-/L) obtenait à des concentrations de 2,3 mg $\text{NO}_3\text{-N}/\text{L}$ (équivalent à 10,2 NO_3^-/L) sans mélange. La capacité de la résine était de 1,2 éq./L et était épuisée après 400 fois le volume du lit. Les rejets de solution de régénération de la colonne étaient acheminés à l'usine de traitement des eaux usées municipales (Rogalla et coll., 1991).

L'élimination de la solution de régénération de la colonne est une considération importante pour les usines de traitement par échange d'ions. Seidel et coll. (2011) ont envisagé plusieurs possibilités s'offrant aux services publics à cet égard, dont l'évacuation dans le réseau d'égouts, la réduction du volume de rejets grâce à des lits de séchage, l'évacuation vers des terres autorisées pour cet usage hors site, ainsi que l'injection en puits profond. Comme l'élimination de la saumure chargée de nitrate est généralement coûteuse, beaucoup de recherches ont été effectuées sur les moyens de réduire le volume de rejets de saumure grâce au recyclage ou au traitement des déchets. Plusieurs chercheurs ont examiné la possibilité de combiner l'échange d'ions et la dénitrification biologique afin de réduire la concentration de nitrate dans la saumure issue de la régénération (Liu et Clifford, 1996; Van der Hoek et coll., 1998; Lehman et coll., 2010). Dans ce procédé, le nitrate sont éliminés de l'eau à la source grâce à l'échange d'ions, après quoi on procède à une régénération au NaCl puis à une dénitrification biologique subséquente de la saumure afin d'en retirer le nitrate avant sa réutilisation. Liu et Clifford (1996) ont effectué une étude pilote portant sur l'efficacité d'un réacteur à fonctionnement discontinu pour la dénitrification biologique de la saumure après régénération. La saumure dénitrifiée a été filtrée. On y a ensuite ajouté du chlorure de sodium, avant de la réutiliser comme solution de régénération. Les résultats indiquent que la dénitrification et la réutilisation de la saumure étaient possibles avec des résines classiques et des résines sélectives au nitrate, et qu'elles permettaient de réduire la consommation de sels ainsi que les rejets dans une proportion supérieure à 90 %. Plus récemment, des essais pilotes ont montré que l'échange d'ions avec dénitrification de la saumure à l'aide d'un réacteur à lit fluidisé suivi de la réutilisation de la saumure peut être employé de manière efficace dans le traitement du nitrate (Lehman et coll., 2010).

D'autres solutions avant-gardistes pour la gestion des concentrations élevées de nitrate dans l'eau à la source ont été mises en application. Jones et coll. (2007) ont publié des résultats sur la combinaison de l'échange d'ions, du mélange de deux sources d'eau différentes et du stockage de l'eau d'approvisionnement avec la dénitrification biologique pour réguler les concentrations de nitrate dans l'eau traitée. Au printemps, lorsque les concentrations de nitrate dans les eaux souterraines sont de 13,9 mg $\text{NO}_3\text{-N}/\text{L}$ (équivalent à 62 mg NO_3^-/L), l'eau de puits à la première usine est additionnée d'eaux de surface pauvres en nitrate provenant d'une carrière de gravier à proximité avant sa filtration et sa désinfection. Une seconde usine de traitement tire l'eau d'une galerie d'infiltration située non loin d'une source d'approvisionnement en eaux de

surface dont la concentration saisonnière en nitrate peut atteindre 18 mg NO₃-N/L (équivalent à 80 mg NO₃⁻/L). La concentration maximale de nitrate correspondante, enregistrée dans l'eau de la galerie d'infiltration, était de 10 mg NO₃-N/L (équivalent à 45 mg NO₃⁻/L). Cette concentration plus faible en nitrate est obtenue grâce à la filtration sur berge et à la dénitrification biologique de l'eau du bassin de décantation infiltrée dans la galerie.

D'un point de vue opérationnel, le traitement par échange d'ions exige de porter une attention particulière à l'infiltration de nitrate et au délestage de la colonne, à l'élimination de la solution de régénération de la résine et à la corrosivité accrue de l'eau traitée (Clifford, 1990; Dahab, 1991; Clifford et coll., 2011). Le remplacement des ions nitrate, sulfate et bicarbonate par des ions chlorure peut entraîner un déséquilibre des minéraux dans l'eau, lequel est susceptible d'accroître la corrosivité de l'eau traitée (Schock et Lytle, 2011). Ce problème est principalement attribuable à l'accroissement des concentrations de chlorure et à sa possible incidence sur l'équilibre du carbonate de calcium (c'est-à-dire sur la dureté et la capacité tampon). Dans certains cas, on peut devoir appliquer des mesures de correction de la corrosion après le traitement pour éviter que des problèmes de corrosion ne surviennent dans le réseau de distribution après le traitement par échange d'ions (Schock et Lytle, 2011). Les services publics doivent aussi être conscients de la possibilité de libération de nitrosamines par les résines qui est associée à l'utilisation de résines échangeuses d'anions fortement basiques. Kemper et coll. (2009) ont constaté que les nouvelles résines ou les résines exposées à des désinfectants (chlore et chloramines) peuvent libérer des nitrosamines, ce phénomène se produisant lorsque les impuretés issues de la fabrication se détachent de la résine (Kemper et coll., 2009).

Plusieurs procédés de traitement par échange d'ions modifiés entraînant un faible usage de saumure ont récemment fait l'objet de publications. Il s'agit de procédés exclusifs qui comprennent l'échange d'ions magnétique (MIEX^{MD}), la séparation par échange d'ions en continu (ISEP^{MD}) ainsi que les systèmes Basin Water et Envirogen (Seidel et coll., 2011).

Les dispositifs d'échange d'ions magnétique (MIEX^{MD}) font appel à une résine constituée de petites particules magnétiques fluidisées dans des réacteurs, lesquels sont placés en série. Le système fonctionne en contre-courant continu, ce qui permet à la résine d'être régénérée après usage. Les particules de résine magnétisées se déposent rapidement au fond du réacteur; elles peuvent alors être évacuées, régénérées puis ramenées dans le réacteur. Ce procédé permet de réduire les volumes de rejets de saumure et élimine le risque de délestage de nitrate dans l'eau traitée. L'utilisation de systèmes de traitement par échange d'ions magnétique à pleine échelle pour éliminer le carbone organique dissous a été documentée (Warton et coll., 2007) et, plus récemment, leur utilisation pour l'élimination du nitrate a été signalée (Seidel et coll., 2011). Une usine employant l'échange d'ions magnétique pour un volume de 0,1 ML/jour a permis d'atteindre la concentration de nitrate visée dans l'eau traitée, soit moins de 8 mg NO₃-N/L (équivalent à 35 mg NO₃⁻/L) à partir d'eaux souterraines renfermant une concentration moyenne en nitrate de 14 mg NO₃-N/L (équivalent à 62 mg NO₃⁻/L; Seidel et coll., 2009). Le taux de régénération du procédé est de 125 BV (30 litres de résine sont régénérés par 3 700 L d'eau traitée). Les rejets de saumure sont stockés dans un réservoir et éliminés périodiquement par application sur les sols.

Un système de séparation par échange d'ions en continu (ISEP^{MD}) a également été mis au point pour éliminer le nitrate dans l'eau potable. Suivant ce procédé, on utilise des colonnes échangeuses d'ions montées sur un carrousel qui tourne autour d'une soupape d'alimentation pouvant distribuer de l'eau d'arrivée, de l'eau partiellement traitée, de l'eau de rinçage et une solution de régénération à diverses colonnes. Le système peut fonctionner en continu grâce à des unités à différents stades du processus : alimentation, lavage, rinçage et régénération. On a constaté que ce procédé produisait de l'eau traitée de qualité particulièrement constante, qu'il éliminait le risque de délestage et qu'il améliorait la récupération d'eau. Un système d'échange

d'ions en continu à pleine échelle a été étudié par Seidel et coll. (2011). Le système d'une capacité de 2,7 ML/jour emploie 30 unités d'échange d'ions pour réduire des concentrations de nitrate dans les eaux souterraines allant de 9 à 45 mg NO₃-N/L (équivalent à 40 à 200 mg NO₃⁻/L) jusqu'à la valeur visée dans l'eau traitée, soit 4 mg NO₃-N/L (équivalent à 18 mg NO₃⁻/L). La résine est régénérée en continu, et le système produit environ 2 800 L/h de rejets de saumure qui sont acheminés au réseau d'égouts municipal.

Un système de traitement par échange d'ions en continu similaire a été mis au point par Basin Water (devenu Envirogen Technologies Inc.); il fait appel à une série de lits d'échange d'ions stationnaires et de soupapes disposés en quinconce. Le système d'une capacité de 7,6 ML/jour est réputé réduire les concentrations de nitrate d'une valeur de 10 à 13 mg NO₃-N/L (équivalent à 45 à 56 mg NO₃⁻/L) jusqu'à une valeur de 7,5 mg NO₃-N/L (équivalent à 33 mg NO₃⁻/L).

Un autre procédé d'échange d'ions modifié, appelé procédé CARIX, utilise un lit mixte garni d'une matière échangeuse faiblement acide et fortement basique pour éliminer une série de minéraux inorganiques tels que le calcium, le magnésium, les sulfates et le nitrate. Même s'il n'est pas courant d'employer ce procédé pour l'élimination du nitrate, il a été mis en œuvre avec succès à cette fin dans certaines usines à pleine échelle (Höll et Hagen, 2002). Ce procédé consiste à échanger les ions nitrate pour des ions bicarbonate grâce à la matière échangeuse d'anions, du dioxyde de carbone étant utilisé comme produit de régénération de la matière échangeuse. Dans une usine d'une capacité de 120 m³/h équipée d'un lit mixte d'échange d'ions, il a été possible de réduire une concentration de nitrate de 9 mg NO₃-N/L (équivalent à 40 mg NO₃⁻/L) à moins de 6 mg NO₃-N/L (équivalent à 27 mg NO₃⁻/L) dans l'eau traitée. L'usine comptait 3 unités d'échange d'ions en parallèle avec des filtres de 3,2 m de diamètre et 2,5 m de matière échangeuse. Les unités ne pouvaient traiter que cinq fois le volume du lit avant de devoir être régénérées (Höll et Hagen, 2002).

7.1.2 Osmose inverse et nanofiltration

L'osmose inverse et, dans une moindre mesure, la nanofiltration peuvent être efficaces comme techniques pour produire une eau à faible teneur en nitrate (Cevaál et coll., 1995; Paynor et Fabiani, 1995; Beszedits et Walker, 1998; Santafe-Moros et coll., 2005). Ces procédés consistent à forcer l'eau à traverser une membrane sous pression, les espèces ioniques, comme le nitrate, étant retenues dans le flux de déchets. L'osmose inverse est habituellement utilisée pour éliminer le nitrate lorsque des concentrations élevées d'autres solides dissous doivent également être retirées de l'eau. En général, quand les services publics envisagent le recours à des systèmes d'osmose inverse principalement pour l'élimination du nitrate, les dispositifs doivent assurer un taux élevé de capture du nitrate, un débit d'eau élevé ainsi qu'un taux de récupération élevé pour en garantir la rentabilité (Dahab, 1991; Duranceau, 2001; MWH, 2005). Les systèmes de traitement par osmose inverse nécessitent le plus souvent une filtration préalable pour retirer les particules et, dans bien des cas, d'autres étapes de prétraitement, par exemple l'ajout d'agents prévenant l'entartrage, la préchloration ou la prédéchloration et l'adoucissement. Les étapes de post-traitement comprennent habituellement l'ajustement du pH, l'ajout d'inhibiteurs de la corrosion ainsi que la désinfection (Cevaál et coll., 1995). L'élimination de concentrés doit également être prise en compte dans la conception et l'exploitation des usines faisant appel à l'osmose inverse.

Les données provenant d'une usine utilisant l'osmose inverse à pleine échelle pour éliminer le nitrate indiquent qu'une concentration de 13,7 mg NO₃-N/L (équivalent à 61 mg NO₃⁻/L) peut être ramenée à 0,58 mg NO₃-N/L (équivalent à 2,6 mg NO₃⁻/L) à l'aide de membranes composites constituées d'un film mince de polyamide spiralé. L'usine a une capacité de 630 m³/h de perméat, lequel est additionné de 209 m³/h d'eau mélangée, la concentration finale

de nitrate visée étant de moins de 8 mg NO₃-N/L (équivalent à 35 mg NO₃⁻/L). Une unité à 2 phases est utilisée pour assurer une récupération de 80 % avec une pression d'alimentation de 170 psi (1 172 kPa). Le prétraitement comprend une filtration ainsi que l'ajout d'acide et d'un agent prévenant l'entartrage, et le post-traitement comporte une étape de dégazage (dioxyde de carbone) et l'ajout d'une substance caustique, de chlore et d'orthophosphate de zinc (Cevaal et coll., 1995). Schoeman et Steyn (2003) citent des données concernant une petite usine où l'on emploie l'osmose inverse; cette installation est capable d'éliminer de fortes concentrations de nitrate dans l'eau à la source. D'une capacité de 55 m³/jour, son taux de récupération de l'eau est de 50 %, à une pression de 1 375 kPa. On réussit à éliminer 96 % à 98 % du nitrate dans cette usine, les concentrations dans le perméat étant inférieures à 5 mg NO₃-N/L (équivalent à 22 mg NO₃⁻/L), alors que les concentrations à l'arrivée se situent entre 42 et 53 mg NO₃-N/L (équivalent à entre 186 et 235 mg NO₃⁻/L).

Plus récemment, des essais pilotes ont été effectués sur l'utilisation de membranes d'osmose inverse sous pression ultra-faible (OIPUF) pour éliminer les composés azotés. Les membranes OIPUF ont l'avantage d'être efficaces à des pressions peu élevées, ce qui se traduit par des économies quant au coût de fonctionnement. Drewes et coll. (2008) ont montré que les membranes OIPUF sont capables d'éliminer plus de 90 % du nitrate présent dans l'eau d'arrivée. La concentration de nitrate dans l'eau traitée était invariablement inférieure à 1 mg NO₃-N/L (équivalent à 5 mg NO₃⁻/L), tandis que dans l'eau d'arrivée, la concentration variait entre 3 et 11 mg NO₃-N/L (équivalent à entre 13 et 49 mg NO₃⁻/L). Le système de membranes assurait une récupération de 82 % sous une pression d'alimentation de 130 psi (900 kPa). Les auteurs font remarquer qu'à cause du compactage de la membrane et de l'encrassement, il avait fallu, après un mois de fonctionnement, augmenter la pression d'alimentation jusqu'à 160 psi (1 103 kPa).

Des essais en laboratoire et des essais pilotes ont également été effectués pour évaluer l'efficacité des membranes de nanofiltration pour l'élimination du nitrate. Il a été établi qu'en général, les membranes ayant des pores de petite taille doivent retirer plus de 75 % du nitrate (Van der Bruggen et coll., 2001). Dans le cadre d'une étude en laboratoire, l'efficacité de quatre membranes de nanofiltration pour l'élimination des pesticides et du nitrate a été évaluée. On a constaté qu'une membrane à pores de petite taille était capable d'éliminer 76 % du nitrate, réduisant ainsi une concentration de 10 mg NO₃-N/L (équivalent à 45 mg NO₃⁻/L) dans l'eau d'arrivée jusqu'à 2,5 mg NO₃-N/L (équivalent à 11 mg NO₃⁻/L) dans l'eau traitée (Van der Bruggen et coll., 2001). Des essais pilotes sur des membranes de nanofiltration ont révélé que seule une des quatre membranes composites constituées d'un film mince de polyamide était en mesure d'éliminer le nitrate. Un taux d'élimination du nitrate supérieur à 90 % a été enregistré pour une concentration de 100 mg NO₃⁻/L (équivalent à 22,5 mg NO₃-N/L) dans l'eau d'arrivée (Santafe-Moros et coll., 2005). D'autres études ont montré que les membranes de nanofiltration n'étaient pas efficaces pour éliminer le nitrate de l'eau (Bohdziewicz et coll., 1999; Drewes et coll., 2008). Par conséquent, il est important, pour les services publics envisageant ce type de procédé de traitement, de soumettre la membrane de nanofiltration à des essais.

Les éléments à considérer lorsqu'on utilise le traitement par osmose inverse comprennent l'élimination des rejets d'eau ainsi que la possibilité d'accroissement de la corrosivité de l'eau traitée (Schock et Lytle, 2011). L'osmose inverse rejette une portion considérable de l'eau d'arrivée sous forme de saumure riche en contaminants (Taylor et Wiesner, 1999), et les rejets concentrés doivent être éliminés de manière adéquate. Le retrait des contaminants peut causer un déséquilibre des minéraux, lequel peut entraîner une augmentation de la corrosivité de l'eau traitée (Schock et Lytle, 2010). Dans la plupart des cas, il faut recourir à des mesures de réduction de la corrosivité après le traitement.

7.1.3 Électrodialyse et électrodialyse inverse

L'électrodialyse est un procédé sur membrane dans lequel on applique une différence de potentiel électrique pour retirer les espèces chargées de l'eau. Ce procédé électrochimique permet d'extraire les cations et les anions de l'eau à la source en les forçant, par l'application d'une différence de potentiel provenant d'une source en courant continu, à passer à travers des membranes échangeuses de cations ou d'anions empilées selon un arrangement de paires de membranes échangeuses de cations et de membranes échangeuses d'anions (AWWA, 1995). Le nitrate en solution dans l'eau d'arrivée passent ainsi à travers une membrane échangeuse d'anions; la membrane échangeuse de cations les bloque, et ils passent alors dans le flux de déchets (Hell et coll., 1998). Des membranes échangeuses d'anions éliminant de manière sélective le nitrate ont été mises au point (Chebi et Hamano, 1995). Le procédé d'électrodialyse inverse consiste à inverser la polarité des électrodes plusieurs fois par heure pendant que le système fonctionne, la direction du mouvement des ions est ainsi modifiée, ce qui aide considérablement à réduire l'entartrage des membranes. En général, les systèmes d'électrodialyse et d'électrodialyse inverse produisent moins de rejets d'eau que les autres procédés sur membrane, et ils consomment moins d'énergie (Kapoor et Viraraghavan, 1997).

Une usine de traitement par électrodialyse à pleine échelle a montré qu'il était possible de faire passer une concentration de nitrate dans l'eau brute de 36 mg NO₃-N/L à 9 mg NO₃-N/L (équivalent à 40 mg NO₃⁻/L) grâce à 3 empilements de membranes en parallèle, chacune possédant une capacité hydraulique de 48 m³/h. Le concentré était acheminé à l'usine de traitement des eaux usées municipale (Hell et coll., 1998). Des essais pilotes sur un procédé d'électrodialyse faisant appel à des membranes sélectives au nitrate ont indiqué qu'on pouvait éliminer approximativement 80 % du nitrate pour atteindre une concentration de 3 mg NO₃-N/L (équivalent à 13 mg NO₃⁻/L) dans l'eau traitée. Le système fonctionnait à raison de 1 m³/h avec 2 empilements de membranes; son taux de récupération était de 95 % (Chebi et Hamano, 1995).

Elmidaoui et coll. (2002) ont publié des résultats sur une usine pilote de traitement par électrodialyse inverse d'une capacité de 24 m³/jour capable de réduire la concentration de nitrate de 16 mg NO₃-N/L (équivalent à 71 mg NO₃⁻/L) à 2 mg NO₃-N/L (équivalent à 9 mg NO₃⁻/L), avec un taux de récupération de 80 %. L'usine était équipée de 2 empilements de membranes en série, ce qui donnait une superficie totale de membranes disponible de 500 cm²; la polarité était inversée automatiquement toutes les 20 minutes. Pour obtenir ces résultats, on a appliqué une différence de potentiel de 24 V, et la consommation d'énergie était de 0,43 kWh/m³. Seidel et coll. (2011) ont également publié des données sur un système de traitement par électrodialyse inverse à pleine échelle capable de retirer plus de 93 % du nitrate, pour atteindre une concentration de 0,97 mg NO₃-N/L (équivalent à 4,3 mg NO₃⁻/L) dans l'eau traitée. Le système comportait 3 étapes, et son taux de récupération de l'eau était de 90 %. D'autres études de laboratoire et d'autres études pilotes ont été effectuées sur les systèmes de traitement par électrodialyse à des fins d'optimisation, d'évaluation de l'efficacité de nouvelles membranes et d'examen de l'effet de la variabilité de la source d'eau (Salem et coll., 1995; Elhannouni et coll., 2000; Sahli Menkouchi et coll., 2006, 2008).

Les principaux éléments à considérer lorsqu'on emploie des systèmes d'électrodialyse et d'électrodialyse inverse pour éliminer le nitrate sont la complexité du fonctionnement du système, l'élimination des rejets d'eau ainsi que la nécessité d'ajuster le pH de l'eau traitée (Kapoor et Viraraghavan, 1997).

7.1.4 Dénitrification biologique

Les procédés de traitement par dénitrification biologique enlèvent le nitrate de l'eau à la source grâce à la réduction biologique du nitrate en azote gazeux (dénitrification) en milieu anoxique. Le procédé de dénitrification utilisé pour le traitement de l'eau potable exige l'ajout

d'un donneur d'électrons dans l'eau à la source pour que le nitrate puisse être réduit en azote par voie biologique. Il existe deux principaux types de systèmes de dénitrification biologique pour le traitement de l'eau potable. La dénitrification hétérotrophe fait appel à des composés organiques, comme l'éthanol ou l'acide acétique, comme donneurs d'électrons et comme sources de carbone. La dénitrification autotrophe fait appel à un composé inorganique comme l'hydrogène ou le soufre comme donneur d'électrons, et à une source de carbone inorganique comme le dioxyde de carbone. Les systèmes de dénitrification biologique peuvent être des réacteurs à lit fixe, des réacteurs à lit fluidisé, des bioréacteurs à membrane et des réacteurs à film biologique. En général, les systèmes de dénitrification biologique nécessitent un post-traitement pour retirer la biomasse et les matières organiques biodégradables qui sont présentes dans l'eau traitée par le réacteur. Les procédés habituels de post-traitement comprennent l'aération, la filtration, l'utilisation de carbone activé et la désinfection (MWH, 2005; Meyer et coll., 2010).

En Europe, on utilise les procédés de dénitrification biologique depuis de nombreuses années pour éliminer le nitrate dans l'eau potable (Richard, 1989; Dahab, 1991; Rogalla et coll., 1991; Dordelmann, 2009) et, récemment, on a commencé à envisager leur emploi en Amérique du Nord (Meyer et coll., 2010). Cependant, il existe pour l'instant peu d'exemples de dénitrification biologique à pleine échelle en Amérique du Nord. Meyer et coll. (2010) ont indiqué que les systèmes de dénitrification biologique les plus courants et les plus efficaces sont des systèmes hétérotrophes à lit fixe et à circulation ascendante en deux étapes ainsi que les réacteurs à film biologique et à base d'hydrogène. Au nombre d'éléments à prendre en compte dans la conception et l'exploitation des usines de dénitrification biologique figurent la dose du donneur d'électrons et des nutriments, l'oxygène dissous, la régulation du pH et de la température ainsi que la gestion du film biologique (Meyer et coll., 2010). Les paramètres opérationnels les plus importants sont l'optimisation du taux de charge superficielle en nitrate ainsi que le dosage du substrat et des nutriments. L'emploi d'une quantité insuffisante de donneur d'électrons peut entraver l'élimination du nitrate ou entraîner la formation de nitrite en raison d'une dénitrification incomplète. L'emploi d'une quantité trop grande de donneur d'électrons peut entraîner la présence d'une quantité excessive de matières biodégradables dans l'eau traitée par le réacteur (Dahab, 1991; Dordelmann, 2009; Meyer et coll., 2010).

Plusieurs auteurs ont publié des articles sur des usines de traitement de l'eau potable par dénitrification biologique à pleine échelle, usines faisant appel à diverses configurations de réacteur ainsi qu'à différents types de donneurs et de mécanismes de dénitrification (Richard, 1989; Dahab, 1991; Rogalla et coll., 1991; Dordelmann, 2009; Meyer et coll., 2010). En général, on indique que la dénitrification biologique permet de réduire des concentrations de nitrate dans l'eau à la source pouvant atteindre 100 mg NO₃-N/L (équivalent à 443 mg NO₃⁻/L) jusqu'à des concentrations proches de 1 mg NO₃-N/L (équivalent à 4 mg NO₃⁻/L; Dahab, 1991).

Meyer et coll. (2010) ont publié des résultats concernant cinq usines de dénitrification hétérotrophe à lit fixe utilisant de l'éthanol comme donneur d'électrons qui étaient capables de réduire des concentrations de nitrate dans l'eau d'arrivée variant entre 10 et 15 mg NO₃-N/L (équivalent à entre 45 et 66 mg NO₃⁻/L) jusqu'à des valeurs de 2 à 6 mg NO₃-N/L (équivalent à 9 à 27 mg NO₃⁻/L). L'une des usines les plus efficaces était équipée de quatre bioréacteurs hétérotrophes à lit fixe en série. À un débit de 300 m³/h et à un taux de charge maximum en nitrate de 1,5 kg-N/m³-j, l'usine était capable de retirer plus de 90 % du nitrate, pour atteindre une concentration inférieure à 2 mg NO₃-N/L (équivalent à 9 mg NO₃⁻/L). Le post-traitement comprend une filtration en deux étapes – filtration aérobie avec ajout d'oxygène et filtration sur carbone activé, pour retirer le gaz, la biomasse et les sources de carbone en excès – suivie d'une désinfection (Mateju et coll., 1992). De manière similaire, Dahab (1991) mentionne plusieurs usines de dénitrification biologique hétérotrophe capables d'éliminer le nitrate avec une efficacité de 65 % à 95 % lorsque les concentrations de nitrate dans l'eau d'arrivée sont de 14 à 20 mg NO₃-

N/L (équivalent à 62 à 89 mg NO_3^-/L). Des usines de traitement sur lit fluidisé hétérotrophe à pleine échelle sont également signalées dans la littérature. Mateju et coll. (1992) ont publié des données sur une usine de traitement sur lit fluidisé où le donneur d'électrons employé est le méthanol et où du phosphate est ajouté comme nutriment. L'usine fait passer les concentrations de nitrate de 23 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 102 mg NO_3^-/L) à 6 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 27 mg NO_3^-/L). Les auteurs font cependant remarquer que des concentrations élevées en nitrite ont été observées de manière intermittente dans l'eau traitée. Dahab (1991) a mentionné qu'une efficacité de 63 % pour l'enlèvement du nitrate dans de l'eau qui en contenait à la source 15 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 66 mg NO_3^-/L) a été obtenue grâce à un lit fluidisé.

Même si son utilisation est moins répandue, certaines usines de traitement à pleine échelle emploient la dénitrification autotrophe. Une usine d'une capacité de 50 m³/h où l'eau d'arrivée renferme une concentration en nitrate de 18 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 80 mg NO_3^-/L) est capable d'éliminer plus de 90 % du nitrate pour atteindre une concentration inférieure à 1 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 4 mg NO_3^-/L) dans l'eau traitée, à un taux de charge en nitrate de 0,25 kg-N/m³-j. L'usine comporte neuf bioréacteurs à lit fixe alimentés avec une eau brute sursaturée en hydrogène et enrichie en phosphate et en dioxyde de carbone, et on y procède à une aération, à une filtration sur deux couches et à une désinfection aux ultraviolets en post-traitement (Gros et coll., 1986). L'existence d'une usine de dénitrification autotrophe à pleine échelle d'une capacité de 35 m³/h équipée d'un réacteur au soufre et au calcaire a été signalée par Mateju et coll. (1992). Le procédé consiste à désaérer l'eau brute sous pression, puis à la filtrer en circulation ascendante dans un bioréacteur contenant du soufre et du calcaire, avant de procéder à une aération et à une recharge artificielle. L'usine permet de retirer plus de 90 % du nitrate d'une eau brute renfermant des concentrations de 16 à 18 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 71 à 80 mg NO_3^-/L).

Les procédés de dénitrification biologique peuvent être combinés à une technique sur membrane faisant appel à des bioréacteurs à membrane et à des réacteurs à film biologique. La combinaison de ces techniques permet de retenir la biomasse et, dans certains cas, les donneurs d'électrons et les nutriments, ce qui simplifie le post-traitement par rapport à ce que nécessite la dénitrification biologique classique. De nombreux types de systèmes à membrane ont été étudiés pour cette application, notamment des bioréacteurs à membrane extractifs, des bioréacteurs à membrane échangeuse d'ions, des bioréacteurs à membrane de transfert de gaz ainsi que des bioréacteurs à membrane fonctionnant sous pression (Velizarov et coll., 2002; Matos et coll., 2005; Xia et coll., 2009; Meyer et coll., 2010). Selon les rapports, la plupart de ces travaux de recherche ont été effectués en laboratoire ou à l'échelle pilote, les applications à pleine échelle étant rares (McAdam and Judd, 2006).

Un bioréacteur à membrane à pleine échelle d'une capacité de 400 m³/j fonctionnant avec de l'éthanol, de l'acide phosphorique et du carbone activé en poudre ainsi que des membranes d'ultrafiltration à fibres creuses est capable de ramener une concentration médiane en nitrate de 12 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 53 mg NO_3^-/L) dans l'eau arrivée à une valeur inférieure à 2 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 9 mg NO_3^-/L), à un taux de charge en nitrate de 0,1 kg $\text{NO}_3\text{-N/m}^3\text{-j}$. L'eau traitée après le passage sur les membranes a une faible concentration en carbone, ne contient pas de nitrite, et possède une bonne stabilité biologique (Urbain et coll., 1996). Meyer et coll. (2010) mentionnent un réacteur à film biologique à fibres creuses autotrophe fonctionnant à l'hydrogène d'échelle pilote capable d'éliminer complètement une concentration de nitrate de 19,6 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 87 mg NO_3^-/L) à un taux de charge superficielle de 3,0 g-N/m²-j. Les auteurs font remarquer que, lorsque la concentration en nitrate de l'eau d'arrivée était augmentée à 32,1 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (142 mg NO_3^-/L), la dénitrification incomplète produisait une eau renfermant une concentration en nitrite de 2,5 mg $\text{NO}_2\text{-N/L}$ (équivalent à 8 mg NO_2^-/L).

Comme le nitrite est un intermédiaire de réaction dans la réduction du nitrate en azote gazeux, les services publics doivent veiller à ce que leurs systèmes soient optimisés pour que le procédé biologique soit complet et que l'eau traitée ne contienne pas de nitrite.

7.1.5 Techniques de traitement émergentes

Plusieurs techniques de traitement de l'eau potable permettant d'éliminer le nitrate sont en cours d'élaboration, mais demeurent pour l'instant au stade expérimental ou n'ont pas fait l'objet de publications indiquant leur efficacité à grande échelle. Parmi ces nouvelles techniques figurent les suivantes :

- Dénitrification chimique : Kapoor et Viraraghavan (1997) ainsi que Shrimali et Singh (2001) ont examiné plusieurs études en laboratoire sur l'utilisation de métaux pour la réduction chimique du nitrate en autres composés azotés, et ont publié des renseignements généraux à leur sujet. Chi et coll. (2005) ont montré qu'il était possible de diminuer de 50 % une concentration initiale de 1 500 mg NO₃-N/L (équivalent à 6 650 mg NO₃⁻/L) à l'aide de fer métallique lorsque l'eau à traiter était acidifiée à pH 5. Luk et Au-Yeung (2002) ont signalé un taux maximal d'élimination du nitrate de 62 %, pour atteindre des concentrations 8,3 mg NO₃-N/L (équivalent à 37 mg NO₃⁻/L) dans l'eau traitée et ce, au moyen de poudre d'aluminium à 300 mg/L à un pH de 10,7. Seidel et coll. (2008) ont mené des essais à l'échelle pilote sur l'utilisation de fer modifié avec du soufre pour la réduction chimique du nitrate. Les résultats indiquent que le taux maximal d'enlèvement, ayant fait passer la concentration en nitrate d'environ 15 mg NO₃-N/L à 10 mg NO₃-N/L (équivalent à 66 à 45 mg NO₃⁻/L), a été obtenu à un pH de 6,0 avec un temps de contact en fût vide de 30 minutes. Les auteurs font remarquer que l'objectif visé pour l'eau traitée, soit une concentration de 8 mg NO₃-N/L (35 mg NO₃⁻/L), n'avait pas été atteint systématiquement lors des essais pilotes.
- Dénitrification catalytique : Certaines études ont également porté sur la dénitrification chimique du nitrate en présence d'un catalyseur (Reddy et Lin, 2000; Chen et coll., 2003). Reddy et Lin (2000) ont effectué des essais en laboratoire sur la dénitrification catalytique à l'aide de trois catalyseurs : le palladium, le platine et le rhodium. Le catalyseur le plus efficace pour éliminer le nitrate était le rhodium. Les résultats ont montré que l'ajout de 0,5 g de rhodium par litre d'eau permettait de faire baisser les concentrations de nitrate de 9 mg NO₃-N/L à 3 mg NO₃-N/L (équivalent à 40 à 13 mg NO₃⁻/L) à un potentiel d'oxydoréduction de -400 mV. Chen et coll. (2003) ont constaté que l'utilisation d'un catalyseur combiné de palladium et de cuivre en proportion de 4:1 maximisait la réduction du nitrate en azote gazeux. Une concentration initiale en nitrate de 22,6 mg NO₃-N/L (soit 100 mg NO₃⁻/L) a été ramenée à moins de 1 mg NO₃-N/L (équivalent à 5 mg NO₃⁻/L) après 20 minutes de réaction.
- Ultrafiltration améliorée par polyélectrolytes : Zhu et coll. (2006) ont réussi à éliminer plus de 90 % d'une quantité de 60 mg NO₃-N/L (équivalent à 266 mg NO₃⁻/L) à l'aide de l'ultrafiltration améliorée par polyélectrolytes. Le pourcentage de nitrate éliminé dépendait du type de polymères chélateurs et de la membrane d'ultrafiltration utilisés dans l'étude.

7.1.6 Nitrification dans le réseau de distribution

Il peut se former du nitrate et du nitrite dans le réseau de distribution en raison de la nitrification de l'ammoniac en excès qui peut être présent naturellement dans l'eau à la source s'il n'est pas retiré avant la désinfection, ou en raison de la nitrification dans les réseaux où l'on emploie de l'ammoniac pour la chloramination à des fins de désinfection secondaire. L'accroissement possible des quantités de nitrite dans le réseau de distribution est significatif et, dans certains cas, il peut générer des concentrations supérieures à la recommandation, soit 1,0 mg

$\text{NO}_2\text{-N/L}$ (ou $3 \text{ mg NO}_2^-/\text{L}$). Dans les cas où, à l'usine de traitement de l'eau, on ramène les concentrations de nitrate et de nitrite à des valeurs tout juste conformes aux valeurs recommandées, et où la désinfection du réseau d'eau est effectuée à l'aide de chloramines, il peut arriver que les concentrations de nitrate et de nitrite dépassent les valeurs recommandées dans le réseau de distribution s'il s'y produit une nitrification (U.S. EPA, 2002b). Cependant, lorsque les concentrations de nitrite augmentent à cause de la nitrification, le principal problème, pour les services publics, vient du fait que le nitrite consomme le chlore et décompose les chloramines, entraînant une hausse du nombre de microorganismes, notamment parfois de coliformes dans le réseau de distribution (Smith, 2006).

La nitrification est un processus microbiologique en deux étapes : l'ammoniac est oxydé en nitrite et ceux-ci sont à leur tour oxydés pour former du nitrate. Deux groupes d'organismes nitrifiants chimolithotrophiques : les bactéries oxydant d'ammoniac (l'ammoniac est oxydé en nitrite), et les bactéries oxydant le nitrite (le nitrite est oxydé en nitrate) effectuent ce processus (Kirmeyer et coll., 1995, 2004; U.S. EPA, 2002b). La nitrification peut avoir des effets indésirables sur la qualité de l'eau, notamment une hausse des teneurs en nitrite et en nitrate, un accroissement de la prolifération bactérienne, ainsi qu'une diminution des chloramines résiduelles, du pH et de l'oxygène dissous dans l'eau (Kirmeyer et coll., 1995; Odell et coll., 1996; Wilczak et coll., 1996; U.S. EPA, 2002b; Kirmeyer et coll., 2004; Zhang et coll., 2009b). Des études évoquent également l'existence possible d'un lien entre les problèmes de corrosion et la nitrification (Edwards et Dudi, 2004; Zhang et coll., 2009a, 2010).

La nitrification dans les réseaux de distribution où l'on emploie des chloramines comme désinfectant secondaire peut entraîner une augmentation des concentrations de nitrite de l'ordre de $0,05$ à $0,5 \text{ mg NO}_2\text{-N/L}$ (équivalent à $0,16$ à $1,6 \text{ mg NO}_2^-/\text{L}$); des hausses pouvant atteindre plus de $1 \text{ mg NO}_2\text{-N/L}$ (équivalent à $3 \text{ mg NO}_2^-/\text{L}$) ont été enregistrées, en particulier dans les parties du réseau de distribution où l'eau stagne (Wilczak et coll., 1996; Zhang et coll., 2009b). On a noté que les concentrations maximales de nitrite étaient enregistrées dans les sections du réseau de distribution où le temps de rétention était le plus long, par exemple aux extrémités du réseau ou dans les culs-de-sac (Kirmeyer et coll., 1995; Harrington et coll., 2002). L'EPA (2002b) a indiqué que les hausses des concentrations de nitrite à cause de la nitrification se situent le plus souvent entre $0,015$ et $0,1 \text{ mg NO}_2\text{-N/L}$ (équivalent à entre $0,048$ et $0,32 \text{ mg NO}_2^-/\text{L}$). De manière générale, les augmentations des concentrations de nitrate attribuables à la nitrification sont faibles; toutefois, des hausses supérieures à $1 \text{ mg NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à $5 \text{ mg NO}_3^-/\text{L}$) ont été signalées (Cunliffe, 1991; Kirmeyer et coll., 1995). Dans certains cas, des hausses des concentrations de nitrate ont été observées sans augmentation correspondante des concentrations de nitrite, ce qui indique un épisode de nitrification où cette dernière était complète (Kirmeyer et coll., 1995; Wilczak et coll., 1996).

Les facteurs contribuant à la nitrification dans le réseau de distribution comprennent la chaleur de l'eau, le pH, un ratio $\text{Cl}_2\text{:NH}_3\text{-N}$ faible et une augmentation parallèle des concentrations d'ammoniac libre et de chloramines résiduelles. La température optimale pour la croissance des bactéries nitrifiantes se situe entre 20°C et 30°C (Baribeau, 2006). Cependant, la recroissance et la nitrification peuvent prendre place à des températures aussi basses que 5°C ou même moins dans les systèmes avec des temps de rétention prolongés (Pintar et coll., 2000). Kors et coll. (1998) ont présenté un cas de nitrification dans des conditions extrêmes d'eau froide (inférieure à 4°C). Une augmentation de la température augmentera le taux de décomposition de la chloramine, ce qui encouragera la nitrification, puisque plus d'ammoniac libre sera relâché (Baribeau, 2006).

Divers paramètres du réseau de distribution tels que le temps de rétention, la conception et le fonctionnement du réservoir, la présence de conduites en cul-de-sac, la présence de sédiments et la tuberculisation dans les conduites, la présence de biofilms ainsi que l'absence de lumière

naturelle ont une incidence sur la nitrification (Skadsen, 1993; Kirmeyer et coll., 1995; 2004; U.S. EPA, 2002b; Zhang et coll., 2009b; Baribeau, 2010). Harrington et coll. (2002) et l'EPA (2002b) ont indiqué que la nitrification pouvait en théorie causer des hausses des concentrations de nitrite pouvant aller jusqu'à 1 mg NO₂-N/L dans tout système où la concentration totale d'ammoniac qui pénètre dans le réseau de distribution est supérieure à 1 mg-N/L. En théorie, les services publics qui emploient un ratio Cl₂:NH₃-N de 3:1 pourraient enregistrer des hausses des concentrations de nitrite supérieures à 1 mg NO₂-N/L si une dose de chloramines de 3 mg/L en Cl₂ est utilisée à l'usine de traitement. Le ratio optimal d'ammoniac libre et de chlore par rapport à l'azote ammoniacal fait l'objet d'une discussion dans le document technique sur l'ammoniac dans l'eau potable (Santé Canada, 2013).

La formation de nitrite combinée à une diminution des concentrations de chloramines résiduelles et d'ammoniac libre dans le réseau de distribution peut être utilisée comme indicateur de nitrification (Kirmeyer et coll., 1995). Les services publics qui ont recours à la chloramination devraient surveiller le nitrite et le nitrate dans le réseau de distribution en plus de l'ammoniac, du chlore résiduel total, du nombre de bactéries hétérotrophes et d'autres indicateurs de nitrification. Une évaluation propre au site est en général nécessaire pour établir un programme de surveillance de la nitrification. Le programme devrait prévoir des alertes et des interventions propres au réseau, de manière à qu'on puisse déterminer les mesures appropriées pour contrer la nitrification. La fréquence de surveillance de ces paramètres dépend du lieu ainsi que de l'utilisation qui sera faite des données. S'il y a des variations dans les principaux paramètres indicateurs de nitrification (par exemple le chlore résiduel total, le nitrite et le nitrate) au sein du réseau de distribution, la surveillance d'autres paramètres, comme l'ammoniac libre, devrait être plus fréquente.

Dans certaines études, on propose une concentration de nitrite de 0,05 mg NO₂-N/L (équivalant à 0,16 mg NO₂⁻/L) comme valeur seuil critique pour indiquer la nitrification. On indique que l'atteinte de cette concentration est un signe de grave nitrification, et que des mesures appropriées doivent alors être appliquées (Kirmeyer et coll., 1995; Harrington et coll., 2002; Pintar et coll., 2005). Cependant, Pintar et coll. (2005) notent que des données à l'échelle réelle montrent qu'une concentration de nitrite de 0,05 mg NO₂-N/L (équivalant à 0,16 mg NO₂⁻/L) est trop élevée pour être utilisée pour détecter la nitrification. Smith (2006) propose quant à lui une concentration de 0,015 mg NO₂-N/L (équivalant à 0,048 mg NO₂⁻/L) comme seuil devant déclencher une intervention de la part des services publics pour contrer la nitrification dans le réseau de distribution.

Il existe de nombreuses mesures de prévention et d'intervention contre la nitrification. Toute stratégie devrait aussi viser à respecter les autres Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada. Les rapports et les revues publiés par Kirmeyer et coll. (1995), Skadsen et Cohen (2006), ainsi que Zhang et coll. (2009b) contiennent des renseignements détaillés sur la lutte contre la nitrification dans les systèmes traités aux chloramines. Parmi les méthodes de prévention figurent la vérification de paramètres de qualité de l'eau (pH, ammoniac libre pénétrant dans le réseau de distribution, matières organiques) ainsi que de paramètres de fonctionnement (ratio Cl₂:NH₃-N en poids et chloramines résiduelles), les programmes de lutte contre la corrosion, le rinçage des conduites du réseau de distribution, l'installation de stations auxiliaires de chloration et de chloramination, la chloration libre temporaire ou saisonnière (chloration au point critique) ainsi que l'ajout de chlorites. Les méthodes correctives sont semblables aux méthodes de prévention et comprennent le rinçage des conduites du réseau de distribution, la chloration libre temporaire ou saisonnière, la vidange ou le nettoyage des réservoirs ainsi que l'ajout de chlorites. Toutefois, l'ajout de chlorites est une pratique controversée car la présence de ces composés peut entraîner la formation de chlorates (Skadsen et Cohen, 2006). Les services publics qui souhaitent utiliser l'ajout de chlorites comme moyen de

lutte contre la nitrification devraient veiller à ce que les recommandations de Santé Canada en matière de chlorites et de chlorates soient respectées (Santé Canada, 2008).

Les différentes mesures prises pour contrer la nitrification n'ont pas toutes la même efficacité ni la même capacité à résoudre à long terme les problèmes de nitrification. C'est pourquoi on recommande des stratégies globales destinées à prévenir la nitrification plutôt que des stratégies visant à contrer la nitrification lorsqu'elle se produit.

7.1.7 Formation de nitrate ou de nitrite associée à d'autres techniques de traitement

Dans certains cas, d'autres méthodes de traitement peuvent donner lieu à la formation de nitrate ou de nitrite à l'usine de traitement. Les principaux produits secondaires de la photolyse par le rayonnement ultraviolet de la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) sont la diméthylamine (DMA) et le nitrite (Bolton et Stefan, 2000; Mitch et coll., 2003). Lorsqu'on utilise le rayonnement ultraviolet et du peroxyde d'hydrogène, le nitrate constitue le principal produit de dégradation (Bolton et Stefan, 2000).

On a aussi observé la formation de nitrite lors de la désinfection à l'aide de lumière ultraviolette sous faible pression d'une eau renfermant du nitrate. Lu et coll. (2009) ont constaté qu'à un pH de 9,5, le traitement à la lumière ultraviolette sous faible pression d'une eau contenant une concentration initiale de 10 NO₃-N/L pouvait générer jusqu'à 0,1 mg NO₂-N/L.

7.2 Échelle résidentielle

Dans les installations municipales, le traitement de l'eau potable a pour but de réduire les contaminants jusqu'à des valeurs égales ou inférieures aux valeurs recommandées. Par conséquent, l'utilisation de dispositifs à usage résidentiel pour traiter l'eau déjà traitée par les services publics n'est généralement pas nécessaire, mais relève plutôt d'un choix individuel. Dans les cas où un particulier tire son eau potable d'un puits privé, il peut être indiqué d'employer un dispositif de traitement de l'eau potable à usage résidentiel pour réduire les concentrations de nitrate et de nitrite présentes dans l'eau potable. Pour la plupart des concentrations de nitrate dans l'eau d'arrivée, les dispositifs de traitement à usage résidentiel seront capables de réduire ces concentrations dans l'eau potable jusqu'à des valeurs inférieures à 45 mg NO₃⁻/L (équivalent à 10 mg NO₃-N/L). Il est à noter que l'efficacité de l'élimination dépend de l'efficacité du dispositif de traitement choisi.

Avant l'installation d'un dispositif de traitement, l'eau doit être analysée pour en établir la chimie générale et y vérifier la présence ainsi que la concentration de nitrate et de nitrite. Il faut remarquer qu'une contamination bactérienne de l'approvisionnement en eau d'un puits peut se produire parallèlement à une contamination par le nitrate. Par conséquent, il convient de considérer les caractéristiques chimiques et bactériennes de la qualité de l'eau avant de sélectionner un dispositif de traitement. L'eau pénétrant dans le dispositif de traitement de même que l'eau prête au débit doivent faire l'objet à intervalles réguliers d'analyses par un laboratoire certifié afin de vérifier si le dispositif en question est efficace. Les dispositifs peuvent perdre de leur efficacité au fil du temps et de leur utilisation et devoir être entretenus ou remplacés. Les particuliers doivent vérifier la durée de vie prévue des composantes de leur dispositif selon les recommandations du fabricant. Les procédés de traitement de l'eau potable à usage résidentiel peuvent être soumis à des vérifications courantes pour s'assurer que les unités de traitement fonctionnent de manière optimale.

Santé Canada ne recommande pas de marques particulières de dispositifs de traitement de l'eau, mais conseille vivement aux consommateurs de n'utiliser que les dispositifs certifiés par un organisme de certification accrédité comme étant conformes aux normes appropriées de NSF International (NSF) et de l'American National Standards Institute (ANSI). Ces normes visent à protéger la qualité de l'eau potable en aidant à garantir l'innocuité des matériaux et l'efficacité

des produits qui entrent en contact avec l'eau potable. Les dispositifs certifiés pour la réduction des concentrations de nitrite et de nitrate dans l'eau potable dans les systèmes résidentiels font en général appel à l'osmose inverse ou à l'échange d'ions, quoique des dispositifs qui assurent un traitement par distillation pourraient aussi être disponibles.

Les organismes de certification garantissent qu'un produit est conforme aux normes en vigueur et doivent être accrédités par le Conseil canadien des normes (CCN). Au Canada, le CCN a accrédité les organismes suivants, qu'il autorise ainsi à certifier les dispositifs de traitement de l'eau potable qui respectent les normes NSF/ANSI (CCN, 2011) :

- Canadian Standards Association International (www.csa-international.org);
- NSF International (www.nsf.org);
- Underwriters Laboratories Inc. (www.ul.com);
- Quality Auditing Institute (www.qai.org);
- Water Quality Association (www.wqa.org);
- International Association of Plumbing & Mechanical Officials (www.iapmo.org).

Une liste à jour des organismes de certification accrédités peut être obtenue auprès du CCN (www.scc.ca).

Les normes NSF/ANSI relatives à l'élimination du nitrate et du nitrite exigent actuellement une vérification des dispositifs pour voir s'ils peuvent réduire une concentration de 30 mg-N/L en termes d'azote (27 mg NO₃-N/L plus 3 mg NO₂-N/L) à une concentration de 10 mg-N/L d'azote, dont au plus 1 mg/L peut être sous forme d'azote du nitrite (NSF/ANSI 2009a, 2009b, 2009c). Les dispositifs de distillation ne doivent être installés qu'au point d'utilisation puisque l'eau traitée par ceux-ci peut être corrosive pour la plomberie.

Les données dont on dispose semblent indiquer que les unités d'osmose inverse à usage résidentiel peuvent permettre d'atteindre des concentrations de nitrate faibles dans l'eau traitée, surtout lorsque la concentration de nitrate dans l'eau à la source est inférieure à 17 mg NO₃-N/L (équivalent à 75 mg NO₃⁻/L; U.S. EPA, 2002b, 2006b, 2007c). L'EPA a signalé plusieurs études ayant évalué la qualité au point d'utilisation comme indicateur de la conformité en matière d'élimination de divers contaminants. Les rapports portaient sur l'efficacité du traitement résidentiel par osmose inverse pour éliminer divers contaminants, dont le nitrate. Une étude indiquait qu'un type de dispositif d'osmose inverse était invariablement capable de ramener une concentration moyenne de nitrate dans l'eau d'arrivée de 10 mg NO₃-N/L (équivalent à 45 mg NO₃⁻/L) à une valeur inférieure à 1 mg NO₃-N/L (équivalent à 5 mg NO₃⁻/L) dans l'eau traitée (U.S. EPA, 2007c). D'autres données sur l'élimination du nitrate grâce à plusieurs types de dispositifs résidentiels d'osmose inverse montraient également que des concentrations en nitrate dans l'eau d'arrivée allant jusqu'à 11 mg NO₃-N/L (équivalent à 49 mg NO₃⁻/L) pouvaient être réduites jusqu'à une valeur inférieure à 1 mg NO₃-N/L (équivalent à 5 mg NO₃⁻/L; U.S. EPA, 2006b). L'étude concluait que les dispositifs d'osmose inverse possèdent des degrés d'efficacité variables quant à l'élimination des contaminants, et ces différences tiennent aux types de membranes utilisées dans les unités.

Même si les dispositifs certifiés conformes à la norme NSF/ANSI 58 vérifient uniquement qu'une concentration finale inférieure à 10 mg NO₃-N/L (équivalent à 45 mg NO₃⁻/L) est atteinte, certains dispositifs résidentiels d'osmose inverse sont capables de produire des concentrations plus faibles dans l'eau traitée. Les organismes de certification accrédités indiquent que de 30 à 50 % des dispositifs d'osmose inverse certifiés pour l'enlèvement du nitrate sont capables d'atteindre des concentrations de moins de 5 mg NO₃-N/L (équivalent à 22 mg NO₃⁻/L) dans l'eau traitée (NSF, 2012; WQA, 2012). Les consommateurs peuvent consulter les indications du fabricant dans la documentation accompagnant le dispositif pour connaître la quantité de nitrate et de nitrite que ce dernier peut éliminer, ainsi que les exigences en matière d'utilisation et

d'entretien. On peut analyser les concentrations de nitrate dans l'eau traitée sur une base régulière pour vérifier si des concentrations plus faibles sont atteintes.

Les systèmes d'osmose inverse sont conçus pour être installés au point d'utilisation, car de grandes quantités d'eau d'arrivée sont nécessaires pour obtenir le volume requis d'eau traitée, ce qui n'est pas pratique en général pour des systèmes de traitement résidentiels destinés au point d'entrée. Les systèmes d'osmose inverse ne doivent être installés qu'au point d'utilisation parce que l'eau qu'ils produisent peut être corrosive pour la plomberie. Il peut être nécessaire de prétraiter l'eau d'arrivée afin de réduire l'encrassement de la membrane et accroître sa durée de vie utile.

L'échange d'ions est une autre technique pouvant être utilisée pour éliminer le nitrate. Elle est habituellement conçue et mise en place par les fournisseurs ou les détaillants de systèmes de traitement de l'eau potable. Santé Canada recommande fortement aux particuliers qui utilisent ces systèmes de vérifier si ceux-ci sont fabriqués avec des matériaux conformes à la norme NSF/ANSI 61 (NSF/ANSI, 2009d). L'échange d'ions à l'aide d'une résine échangeuse d'anions fortement basiques au polystyrène de type 1 ou de type 2 classique peut produire une eau traitée dont la concentration en nitrate est supérieure à celle de l'eau à la source (délestage). Le délestage se produit lorsque des ions concurrents (par exemple des sulfates) remplacent les ions nitrate sur la résine, ce qui arrive habituellement quand le système d'échange d'ions continue de fonctionner après infiltration de nitrate. L'utilisation d'une résine échangeuse d'ions sélective au nitrate préviendra le délestage, et elle est fortement recommandée pour l'élimination du nitrate à l'échelle résidentielle. En l'absence de résine sélective au nitrate, les particuliers dont l'approvisionnement en eau contient des sulfates devraient envisager de recourir à une autre technique de traitement. Il est important de vérifier régulièrement la concentration de nitrate dans l'eau traitée par échange d'ions pour s'assurer que le système élimine convenablement le nitrate et qu'il n'y a pas de délestage.

8.0 Cinétique et métabolisme

Les études sur la cinétique et le métabolisme sont compliquées du fait que du nitrite sont synthétisés par voie endogène, indépendamment des sources d'aliments ou d'eau potable.

8.1 Absorption

Après leur ingestion via les aliments ou l'eau, le nitrate et le nitrite sont rapidement et presque complètement absorbés dans l'intestin grêle des humains et transférés dans le sang (biodisponibilité d'au moins 92 %); moins de 2 % des apports alimentaires en nitrate atteignent l'iléon terminal (Mensinga et coll., 2003). La concentration plasmatique à jeun de nitrate se situe entre 0,25 et 2,7 mg/L (L'hirondel et L'hirondel, 2002). Après une exposition humaine par voie orale à 470 µmol/kg pc de nitrate de sodium, les taux plasmatiques de nitrate augmentent rapidement, dans les 5 minutes qui suivent, pour atteindre un sommet après environ 40 minutes (Cortas et Wakid, 1991). Le retour à la concentration pré-exposition de nitrate dans le plasma ne dépend pas de la quantité de nitrate ingérée et peut prendre 24 à 48 heures (L'hirondel et L'hirondel, 2002).

Dans une étude croisée ouverte, randomisée, à trois permutations, sept femmes et deux hommes ont reçu une dose orale unique de 0,06 ou de 0,12 mmol de nitrite de sodium par millimole d'hémoglobine, et après 7 jours, ont reçu par voie intraveineuse 0,12 mmol de nitrite de sodium par millimole d'hémoglobine (Kortboyer et coll., 1997). L'absorption gastro-intestinale a été rapide, les concentrations plasmatiques ayant culminé 15 à 30 minutes après l'administration. Chez des sujets à jeun, 90 à 95 % de la dose orale de nitrite de sodium a été absorbée dans le tube digestif. La biodisponibilité du nitrite de sodium oscillait entre 73 et 110 % après la dose orale

plus faible. Avant que cette substance ne soit absorbée, la métabolisation importante du nitrite dans le tube digestif peut faire en sorte qu'une forte proportion de nitrite soit transformée en d'autres espèces contenant de l'azote (voir la section 9.3).

Le nitrate peut être absorbé par inhalation (p. ex. fumée de cigarette et gaz d'échappement de voiture). En termes quantitatifs, l'absorption par la voie orale occupe cependant une place plus importante (Lundberg et coll., 2004). On ne dispose d'aucun renseignement sur l'absorption cutanée du nitrate ou nitrite.

8.2 Distribution

Le nitrate absorbés sont rapidement transportés par le sang et sont remis sélectivement en circulation par les glandes salivaires. Chez les humains, les concentrations maximales de nitrate dans le sérum, la salive et l'urine sont atteintes en l'espace de 1 à 3 heures, moins de 1 % du nitrate se retrouvant dans les selles (Bartholomew et Hill, 1984). Chez les humains et la plupart des animaux de laboratoire, sauf le rat, le nitrate plasmatiques sont sécrétés sélectivement et proportionnellement à la dose par les glandes salivaires par le biais d'un mécanisme de transport actif utilisé aussi par l'iodure et le thiocyanate, qui augmente les concentrations de nitrate dans le plasma par un facteur allant jusqu'à 10; environ 25 % du nitrate ingéré est remis en circulation dans la salive et sécrétés par ce mécanisme (Spiegelhalter et coll., 1976; Walker, 1996; Lundberg et coll., 2004). L'élévation de la concentration salivaire de nitrate est rapide. Elle commence à peine 10 minutes après l'ingestion, atteignant un sommet entre 20 et 180 minutes après l'ingestion; inversement, la diminution de la concentration salivaire de nitrate est lente et peut prendre fin jusqu'à 24 à 48 heures après l'ingestion (L'hirondel et L'hirondel, 2002).

Après une injection intraveineuse de nitrate marqué à un volontaire en santé, le nitrate marqué a été distribué dans tout le corps et s'est accumulé de façon linéaire avec le temps dans l'abdomen, facilitant la recirculation entéro-salivaire du nitrate/nitrite par suite de la déglutition (Witter et coll., 1979). Chez la souris et le lapin, l'injection intraveineuse ou intratrachéale de nitrite marqué a entraîné une distribution homogène du nitrite marqué dans de nombreux organes, dont le foie, le rein et la vessie (Parks et coll., 1981).

Les concentrations plasmatiques de nitrite sont normalement plus basses que celles de nitrate en raison de la plus faible exposition et de la réoxydation rapide du nitrite en nitrate par l'hémoglobine oxygénée dans le sang (Parks et coll., 1981; Walker, 1996; Lundberg et coll., 2004). Chez le chien et le rat, le nitrite sont pratiquement absents, sauf dans la salive (Fritsch et coll., 1985; Cortas et Wakid, 1991).

Dans le lait maternel humain, les concentrations de nitrate augmentent rapidement après l'accouchement, elles culminent 2 à 5 jours après l'accouchement et dépassent celles présentes dans le plasma (L'hirondel et L'hirondel, 2002). Une heure après l'ingestion d'un repas contenant du nitrate, les concentrations de nitrate dans le lait humain et le lait canin ont augmenté, mais ne dépassaient pas cependant les concentrations plasmatiques (Green et coll., 1982). Des données indiquent qu'il y a transfert transplacentaire du nitrite au fœtus. Du nitrite a été retrouvé dans le sang fœtal après l'administration orale ou IV de nitrite de sodium à des rates (2,5-5,0 mg/kg pc/jour, équivalant à 1,7-3,3 mg de nitrite/kg pc/jour; Shuval et Gruener, 1972) et à des souris gravides (0,5 mg/kg pc/jour, équivalant à 0,3 mg de nitrite/kg pc/jour; Globus et Samuel, 1978). Chez les hommes dont le sperme est normal, les concentrations de nitrate et de nitrite étaient significativement plus élevées dans le sperme que dans le plasma, ce qui confirme le rôle de l'oxyde d'azote dans la fonction spermatique (L'hirondel et L'hirondel, 2002).

8.3 Métabolisme

Sur les quelque 25 % du nitrate exogène qui est activement remis en circulation par les canaux salivaires, environ 20 % (qui représentent 5 à 8 % de l'exposition au nitrate ingéré) est

réduit en nitrite par les bactéries dans la bouche (selon Walker, 1996; Mensinga et coll., 2003). Ce nitrite, formé par la réduction de nitrate, représente environ 80 % de l'exposition totale au nitrite, le reste provenant directement de sources exogènes. Lorsque la salive est avalée, l'estomac est exposé au nitrite formé dans la cavité buccale. La conversion microbienne de nitrate en nitrite est influencée par la présence d'une infection bactérienne, l'état nutritionnel et l'âge (Eisenbrand et coll., 1980; Forman et coll., 1985). Dans l'estomac d'un adulte en santé qui est à jeun, un pH d'environ 1 à 3 est pratiquement stérile; celui-ci est ainsi considéré comme étant peu favorable à la croissance microbienne et, par conséquent, peu favorable à la conversion microbienne du nitrate en nitrite (Mensinga et coll., 2003). Le pH gastrique varie énormément chez les humains (p. ex. patients souffrant d'hypochlorhydrie); ainsi, de nombreuses personnes ont un pH supérieur à 5, ce qui favorise la croissance microbienne et la réduction subséquente du nitrate en nitrite (Ruddell et coll., 1976). En outre, les antiacides ou d'autres médicaments peuvent réduire l'acidité gastrique et, partant, accroître la susceptibilité à une réduction du nitrate en nitrite (L'hirondel et L'hirondel, 2002) (voir la section 9.3 pour plus de détails sur la formation endogène de nitrite). Enfin, le milieu acide de l'estomac réduit le nitrite salivaires en acide nitreux et par la suite en oxydes d'azote, notamment en oxyde nitrique (Lundberg et coll., 2004, 2008).

En plus du processus de réduction du nitrate en nitrite, le nitrite est réoxydé par une réaction couplée avec l'oxyhémoglobine, ce qui produit de la méthémoglobine et du nitrate; il semble y avoir un équilibre dynamique entre le nitrite et le nitrate, le nitrate étant la forme présente à l'état normal (Walker, 1999; Lundberg et coll., 2004). Enfin, la nitrate réductase entraîne la réduction du nitrite en ammoniac (Lundberg et coll., 2004, 2008).

8.3.1 Formation endogène de nitrate

Il existe une synthèse endogène du nitrate, qui correspond chez l'adulte normal et en santé à une moyenne de 1 mmol/jour, soit 62 mg de nitrate par jour ou 14 mg d'azote de nitrate par jour (Mensinga et coll., 2003; OMS, 2007). Chez les mammifères, la voie principale de formation endogène de nitrate est la voie de la L-arginine-monooxyde d'azote synthase (NOS), laquelle est constante et active dans de nombreux types de cellules dans le corps. L'acide aminé L-arginine est converti par la synthétase monooxyde d'azote en citrulline et en monooxyde d'azote, lequel est ensuite oxydé en anhydride nitreux qui réagit avec l'eau pour produire du nitrite. Le nitrite est rapidement oxydé en nitrate en réagissant avec l'hémoglobine (Addiscott et Benjamin, 2004; OMS, 2007; EFSA, 2008; CIRC, 2010). Donc, lorsque l'apport en nitrate est faible et qu'il n'existe aucune autre source exogène, comme pendant les infections gastro-entériques, la formation endogène devient plus importante que les sources exogènes (Mensinga et coll., 2003).

8.4 Excrétion

On retrouve du nitrate dans tous les liquides corporels, mais les concentrations de nitrite dans le corps sont faibles, car le nitrite est facilement oxydé en nitrate. Après une exposition par voie orale, le nitrate sont plus abondants dans l'urine, mais également dans le lait, le suc gastrique, les sécrétions endotrachéales, la salive et la sueur (L'hirondel et L'hirondel, 2002). Chez les humains, quelle que soit la dose, environ 65 à 70 % du nitrate administré par voie orale sont rapidement excrétés dans l'urine et moins de 1 % sont excrétés dans les selles; le reste est excrété dans la sueur ou est dégradé dans la salive ou les sécrétions digestives par des bactéries. L'excrétion atteint son maximum environ 5 heures après l'exposition et est pour une bonne part terminée après 24 heures (Bartholomew et Hill, 1984). Chez les nourrissons placés dans des conditions normales, environ 100 % du nitrate est excrété dans l'urine (Turek et coll., 1980). L'excrétion suit une cinétique de premier ordre, et la demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures (Green et coll., 1982).

Le nitrate (environ 25 %) sont activement transportés par le symporteur sodium/iodure (NIS) jusqu'à la salive et au lait maternel; environ 3 % du nitrate se retrouve également dans l'urine sous forme d'urée et d'ammoniac chez les humains (Wagner et coll., 1983; Walker, 1999). La clairance moyenne du nitrate est estimée à 25,8 mL/min (Cortas et Wakid, 1991).

La demi-vie plasmatique moyenne du nitrite est de 30 minutes chez les humains et de moins d'une heure chez la plupart des espèces; par conséquent, le nitrite ne sont pas normalement détectés dans les tissus et les liquides corporels après une administration par voie orale (Kortboyer et coll., 1997). L'élimination du nitrite de l'estomac emprunte deux voies concurrentes : l'absorption et la réaction avec les amines, cette dernière causant la formation de nitrosamines (voir la section 9.3 pour plus de détails).

8.5 Modèles pharmacocinétiques fondés sur la physiologie

Comme le nitrite est formé par voie endogène chez les humains à partir du nitrate et a un effet plus puissant que le nitrate sur la méthémoglobinémie, la quantité de nitrite formée à partir de nitrate ingéré est un élément important à considérer dans l'évaluation du risque associé à l'exposition humaine au nitrate. Un modèle de la toxicocinétique du nitrate et du nitrite a été élaboré pour tenir compte de l'apport en nitrate provenant des aliments et de l'eau, de la synthèse endogène de nitrate, de la sécrétion de nitrate par le sang dans la salive, de la conversion du nitrate en nitrite par des bactéries présentes dans la salive et de la reconversion du nitrite en nitrate dans le sang (Zeilmaker et coll., 1996). Le modèle a été validé par des données toxicocinétiques provenant de volontaires (Wagner et coll., 1983). Selon ce modèle : 1) l'adulte moyen synthétise 120 mg de nitrate par jour; 2) de 32 à 60 % de la dose orale de nitrate est sécrétée par le sang dans la salive; 3) de 13 à 22 % du nitrate salivaire est converti en nitrite; 4) de 7 à 9 % du nitrate est converti en nitrite chez les humains. D'après les estimations de ce modèle, l'adulte moyen produit 0,27 à 0,36 mg de nitrite par kilogramme de poids corporel par jour après une exposition à des doses uniques et répétées (une fois toutes les 24 heures) de nitrate, et de 31 à 41 % du nitrite est issu de la synthèse endogène de nitrate.

9.0 Effets sur la santé

9.1 Effets chez les humains

9.1.1 Toxicité aiguë

Une vaste gamme de doses orales de nitrate et de nitrite létales pour les humains ont été rapportées et sont probablement dues à la grande variabilité de la sensibilité individuelle. Dans le cas du nitrate, les doses orales létales pour les humains varient entre 4 et 50 g (Mirvish, 1991) et entre 67 et 833 mg/kg pc (Boink et coll., 1999). Pour ce qui est du nitrite, la dose orale létale pour les humains est estimée entre 1,6 et 9,5 g (Gowans, 1990; Mirvish, 1991) et entre 33 et 250 mg/kg pc, les doses plus faibles s'appliquant aux enfants, aux personnes âgées et aux sujets présentant un déficit en nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné (NADH)-cytochrome b5-méthémoglobine réductase (Boink et coll., 1999).

La méthémoglobinémie est l'effet indésirable le plus souvent signalé de l'exposition humaine au nitrate ou au nitrite. Certains groupes sont particulièrement susceptibles à la formation de méthémoglobine, notamment les fœtus, les nourrissons de moins de 6 mois et les sujets présentant un déficit génétique en NADH-cytochrome b5-méthémoglobine réductase (voir la section 9.4 pour connaître le mode d'action).

Des recensions des écrits aux États-Unis pour la période 1941-1995 (Walton, 1951; Fan et coll., 1987; Fan et Steinberg, 1996) ont mis en évidence des cas de méthémoglobinémie causés par la consommation d'eau potable contenant des concentrations d'azote de nitrate supérieures à 10 ppm (équivalant à 45 mg/L de nitrate). Malgré les limites liées au diagnostic clinique et au

dosage des concentrations exactes de nitrate dans l'eau potable, des concentrations supérieures à 45 mg/L ont été mises en cause dans des cas de méthémoglobémie, surtout chez les nourrissons. En particulier, des cas de méthémoglobémie ont été observés chez des nourrissons de moins de 6 mois qui avaient été nourris avec des préparations lactées reconstituées avec de l'eau potable contenant des concentrations élevées de nitrate. Sur les 214 cas cliniques pour lesquels on dispose de données, aucun n'est survenu à des concentrations de nitrate inférieures à 45 mg/L, et seulement 2 % des cas se sont produits à des concentrations de nitrate variant entre 49 et 88 mg/L dans l'eau potable. En fait, la majorité (80 %) des cas ont été exposés à des concentrations de nitrate supérieures à 220 mg/L. Bien que les nourrissons qui sont nourris au sein puissent être exposés à du nitrate/nitrite dans le lait maternel, les cas cliniques de méthémoglobémie surviennent habituellement lorsque des préparations lactées pour nourrissons et d'autres aliments pour nourrissons sont préparés avec de l'eau contaminée par du nitrate ou du nitrite. Les jeunes enfants ne semblent pas être aussi sensibles que les nourrissons. Aux États-Unis, 64 enfants de 1 à 8 ans qui avaient consommé de l'eau de puits contenant du nitrate à des concentrations de 22 à 111 mg/L sous forme d'azote du nitrate (97-491 mg/L de nitrate) ne présentaient pas de taux élevés de méthémoglobine, comparativement à 38 enfants qui avaient consommé de l'eau de puits renfermant moins de 10 mg/L d'azote du nitrate (44,3 mg/L de nitrate; Craun et coll., 1981).

Depuis la recension de Fan et Steinberg (1996), d'autres rapports ont corroboré le rôle des concentrations élevées de nitrate dans des cas de méthémoglobémie. Une étude épidémiologique a examiné la prévalence de la méthémoglobémie dans cinq régions de l'Inde affichant des concentrations moyennes de nitrate de 26, 45, 95, 222 et 495 mg/L dans l'eau potable (Gupta et coll., 1999). En tout, 178 personnes (environ 30 par dose et représentant environ 10 % de la population totale de chacune des cinq régions) ont été appariées pour l'âge et le poids. Après l'examen des antécédents et du pourcentage de méthémoglobine dans les échantillons de sang, on a constaté qu'une concentration élevée de nitrate était corrélée (niveau de signification non indiqué) avec une méthémoglobémie dans tous les groupes, en particulier chez les sujets de moins de 1 an et de plus de 18 ans; les taux les plus élevés de méthémoglobine ont été observés chez les nourrissons de moins de 1 an. Des taux élevés de méthémoglobine ont été relevés dans tous les groupes d'âge et pour toutes les concentrations de nitrate dans l'eau potable. Les taux de méthémoglobine atteignaient un maximum (7-27 %) à des concentrations de nitrate de 45 à 95 mg/L dans tous les groupes d'âge. L'adaptation de l'activité du NADH-cytochrome b5-méthémoglobine réductase était maximale à une concentration de nitrate de 95 mg/L dans l'eau potable et est retournée au niveau de base à une concentration de nitrate de 200 mg/L. Chez les enfants de 1 à 8 ans, le principal symptôme était la cyanose, mais des infections respiratoires récurrentes (40-82 % des enfants), une stomatite (17-24 % des enfants) et une diarrhée (33-55 % des enfants) ont également été signalées (Gupta et coll., 1999).

Une étude cas/témoins nichée dans une cohorte rétrospective de 71 enfants roumains a mis en évidence une association entre l'exposition au nitrate dans l'eau potable et la méthémoglobémie clinique (Zeman et coll., 2002). Les concentrations moyennes de nitrate s'élevaient à 103,6 et à 11,2 mg/kg pc/jour chez les cas et les témoins, respectivement. La méthémoglobémie était le plus étroitement associée à une exposition alimentaire au nitrate par le biais de préparations lactées pour nourrissons reconstituées avec de l'eau contenant 253 mg/L de nitrate comparativement à 28 mg/L ($P = 0,0318$). Les auteurs ont constaté que l'allaitement maternel protégeait les nourrissons de moins de 6 mois ($P = 0,0244$). Une affection diarrhéique était également associée au développement d'une méthémoglobémie, le rapport de vraisemblance étant de 4,323 ($P = 0,0376$). Cette association n'est pas aussi significative que l'association entre la méthémoglobémie et l'exposition au nitrate (rapport de vraisemblances de 29,7, $P = 0,0001$). Bien qu'un plus grand nombre de cas que de témoins aient souffert d'une diarrhée récurrente, la grande majorité des cas ont indiqué que les épisodes de diarrhée n'étaient

pas associés à une cyanose (Zeman et coll., 2002). Les niveaux d'exposition ont cependant été mesurés des années après l'apparition des cas, et aucune mesure des taux de méthémoglobine, qui est la véritable mesure de la méthémoglobinémie, n'a été décrite.

Des cas de maladies dues à une ingestion accidentelle de nitrate/nitrite ont également été signalés. Les U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 1997) ont fait état de deux événements. Lors du premier événement, une méthémoglobinémie a été diagnostiquée chez 29 étudiants sur 49 qui avaient consommé un reste de soupe contenant 459 mg/L de nitrite; chez 14 étudiants, les taux de méthémoglobine étaient supérieurs à 20 % (intervalle 3–47 %). Au nombre de manifestations relevées figuraient une cyanose, des nausées, des douleurs abdominales, des vomissements et des étourdissements. Lors du second événement, quatre travailleurs de bureau sur six ont présenté des taux élevés de méthémoglobine (6–16 %) après avoir bu un reste de café contenant 300 mg/L de nitrite; aucune estimation de l'apport en nitrite n'a été effectuée. Dans ces deux événements, le nitrite provenait de l'eau de robinet contaminée. D'autres rapports de cas ont été publiés : une méthémoglobinémie potentiellement mortelle a été associée à la consommation de cristaux de nitrite de sodium dans du thé à des concentrations de 5 100 mg/L, 5 000 mg/L et 4 900 mg/L (équivalant à 3 401,7, 3 335 ou 3 268,3 mg de nitrite/L) chez des jumeaux de 4 ans de sexe masculin et leur sœur de 2 ans (Finan et coll., 1998); une cyanose intense, un évanouissement, des douleurs abdominales et une diarrhée ont été associés à des taux de méthémoglobine supérieurs à 10 % après l'ingestion par une femme de 23 ans d'une quantité inconnue de nitrate d'ammonium provenant d'un contenant réfrigéré (Brunato et coll., 2003); et deux nourrissons sont tombés malades après avoir bu une préparation lactée reconstituée avec de l'eau de puits contenant 22,9 mg/L d'azote de nitrate (~101,4 mg/L de nitrate; aucune contamination bactérienne détectée) ou 27,4 mg/L (121,4 mg/L de nitrate; contamination par *Escherichia coli* détectée), ce qui a entraîné des taux de méthémoglobine de moins de 2 % et de 91 % chez les deux nourrissons (Knobeloch et coll., 2000). Kortboyer et coll. (1998) ont indiqué qu'une seule dose intraveineuse de 0,12 mmol de nitrite de sodium par millimole d'hémoglobine avait induit un taux de 10,8 % de méthémoglobine dans le sang de trois volontaires en santé; cette dose était considérée comme la dose maximale sûre. Ces volontaires en santé ont ensuite reçu 0,04, 0,08 ou 0,12 mmol de nitrite de sodium, et des effets peu intenses ont été signalés, notamment un abaissement de la pression artérielle accompagné d'une augmentation compensatoire de la fréquence cardiaque à toutes les doses (Kortboyer et coll., 1998). En revanche, Shuval et Gruener (1972) n'ont observé aucune différence entre les taux moyens de méthémoglobine chez 1 702 nourrissons (âgés de 1 à 90 jours) ayant consommé de l'eau renfermant 50 à 90 mg/L de nitrate comparativement à 758 nourrissons exposés à de l'eau contenant 5 mg/L de nitrate.

Comme les études ci-dessus comportent certaines limites, il est difficile d'interpréter l'association entre l'apport en nitrate/nitrite et la méthémoglobinémie. Plus précisément, les données sur l'exposition sont souvent obtenues des semaines ou des mois après la maladie aiguë, et l'eau consommée par les nourrissons touchés dans la plupart des études était contaminée par des microbes, ce qui peut accroître la formation endogène de nitrite et les taux de méthémoglobine. Dans leur recension, Fan et Steinberg (1996) ont également évoqué la possibilité que la méthémoglobinémie puisse être associée tant à la présence de nitrate qu'à la contamination bactérienne dans l'eau potable, ce qui favoriserait la conversion de nitrate en nitrite et la survenue d'une diarrhée, laquelle pourrait, chez les nourrissons, accroître le risque de développer une méthémoglobinémie.

Les infections entériques, potentiellement causées par la contamination de l'eau de puits par des bactéries fécales, peuvent entraîner la production endogène de nitrite, comme l'ont montré de nombreux rapports publiés de cas de diarrhée et de méthémoglobinémie chez des enfants qui ne semblaient pas avoir été exposés à des agents exogènes producteurs de méthémoglobine. Dans

une étude sur des nourrissons (âgés de 1 semaine à 1,5 an) qui avaient consommé de faibles doses de nitrate et de nitrite (30-110 µmol), la concentration sanguine de nitrate était plus élevée chez les 58 nourrissons atteints de diarrhée aiguë que chez les 60 témoins ne présentant aucun trouble gastro-intestinal : 71–604 µmol/L versus $37,1 \pm 19,4$ µmol/L, respectivement (Hegesh et Shiloah, 1982). De façon générale, les concentrations plus élevées de nitrate étaient corrélées avec la gravité de la diarrhée et une proportion plus forte d'hémoglobine totale sous forme de méthémoglobine (0,4 à > 8 % des cas comparativement à 0,6 % des témoins). En outre, chez les nourrissons atteints de diarrhée, l'excrétion quotidienne de nitrate dépassait de plusieurs fois l'apport quotidien en nitrate. Les auteurs ont laissé entendre que la diarrhée entraîne une synthèse endogène *de novo* du nitrite et que c'est la principale cause de méthémoglobinémie infantile (Hegesh et Shiloah, 1982). D'autres arguments en ce sens ont été fournis par Terblanche (1991), qui a signalé des cas de méthémoglobinémie chez des enfants qui avaient été nourris avec diverses marques de lait en poudre régulier contenant des spores de *Bacillus subtilis*, une bactérie réductrice de nitrate. Du lait en poudre acidifié, souvent préparé par fermentation, n'a pas causé de méthémoglobinémie (Terblanche, 1991). Ajoutons à cette étude l'évaluation prospective de 45 patients (< 3 mois) hospitalisés pour une gastro-entérite et une méthémoglobinémie; bien que seulement 22 % des nourrissons aient obtenu un résultat positif à la coproculture, les auteurs ont présenté des données évoquant une étiologie bactérienne de la méthémoglobinémie (Hanukoglu et Danon, 1996).

Dans sa recension des recherches et des cas historiques, Avery (1999) a réuni de nombreux éléments de données à l'appui du rôle de la formation endogène de nitrite associée à de l'eau contaminée par des bactéries dans l'étiologie de nombreux cas de méthémoglobinémie :

1. parce que la diarrhée était un symptôme de premier plan dans la majorité des cas de méthémoglobinémie liés à l'eau potable, les données semblent indiquer que la diarrhée, les infections et les inflammations gastro-intestinales sont les principaux facteurs étiologiques de la méthémoglobinémie infantile (et non seulement le nitrate ingérés). La diarrhée et les vomissements ne sont pas des symptômes qui accompagnent normalement la cyanose, la méthémoglobinémie attribuable à une exposition à des médicaments oxydants ou des anomalies génétiques de l'hémoglobine;
2. dans des études portant sur des nourrissons présentant une diarrhée et une méthémoglobinémie qui n'avaient pas été exposés par voie exogène à des concentrations excessives de nitrite, l'excrétion de nitrate était 10 fois plus grande que la quantité ingérée;
3. une intolérance aux protéines accompagnée d'une diarrhée ou de vomissements a également été évoquée comme cause de la méthémoglobinémie chez des nourrissons de moins de 6 mois dont l'apport en nitrate via les aliments et l'eau n'était pas excessif;
4. plus de 90 % de l'exposition au nitrate vient des aliments, et le seul cas de méthémoglobinémie liée aux aliments a été associé à des taux très élevés de contamination par le nitrate. Par exemple, sept nourrissons ont reçu un diagnostic de méthémoglobinémie liée à la consommation de bettes à cardes (concentration moyenne de nitrate de 3 200 mg/kg); les nourrissons présentaient des taux de méthémoglobine de 10 à 58 % et avaient consommé de l'eau contenant une concentration de nitrate de 3 à 6 mg/L (Sanchez-Echaniz et coll., 2001);
5. des cas de méthémoglobinémie résultant d'infections bactériennes (p. ex. infections urinaires) ont été signalés sans que du nitrate n'aie été consommé.

Avery (1999) a émis l'hypothèse que la corrélation entre le nitrate dans l'eau potable et l'incidence de la méthémoglobinémie peut s'expliquer par : 1) la contamination par le nitrate, qui est un indicateur de la contamination bactérienne; ou 2) le nitrate exogènes, qui exacerbent la formation de nitrite (en présence d'une inflammation ou d'une infection gastro-intestinale) tout en inhibant la conversion de nitrite en ammoniac (non nocif). L'enzyme qui convertit le nitrite en ammoniac est inhibée par des concentrations élevées de nitrate. L'auteur ajoute que cela peut

expliquer la grande variabilité de la susceptibilité à la méthémoglobinémie et a laissé entendre que les limites actuelles concernant les doses admissibles de nitrate/nitrite dans l'eau potable qui se fondent uniquement sur la méthémoglobinémie infantile peuvent être indument strictes.

Abondant dans le sens d'Avery (1999), Charmandari et coll. (2001) ont indiqué que les concentrations plasmatiques de nitrate et, partant, la production endogène d'oxyde nitreux, pourraient permettre d'établir une distinction entre la diarrhée aiguë et chronique chez les enfants de 4 mois à 2 ans. Chez les patients atteints d'une diarrhée infectieuse, la production endogène d'oxyde nitrique était beaucoup plus importante et les concentrations plasmatiques de nitrate étaient significativement plus élevées ($P < 0,5$) ($405 \pm 281 \mu\text{mol/L}$ dans 14 cas) que chez les cas atteints de diarrhée chronique ($134,7 \pm 77 \mu\text{mol/L}$ dans 13 cas) ou les témoins ($54,1 \pm 20 \mu\text{mol/L}$ chez 14 témoins).

Dans une recension des écrits effectuée pour le compte de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), aucune relation exposition-réponse n'a été observée entre les concentrations de nitrate dans l'eau potable et la méthémoglobinémie (Fewtrell, 2004).

Une méthémoglobinémie acquise peut résulter d'une exposition à certaines substances chimiques (p. ex. sulfate, chlorite, chloramines, chlorate) et à certains produits pharmaceutiques (p. ex. lidocaïne, benzocaïne, sulfamides, dapsone, nitroglycérine) (Bruning-Fann et Kaneene, 1993; Sanchez-Echaniz et coll., 2001).

9.1.2 Toxicité subchronique

9.1.2.1 Effets sur la thyroïde

Plusieurs études semblent indiquer que l'exposition au nitrate altère la fonction thyroïdienne humaine en inhibant de façon compétitive l'absorption de l'iodure par la thyroïde, ce qui diminue la sécrétion des hormones thyroïdiennes (triiodothyronine [T_3], thyroxine [T_4]) et fait augmenter les taux de l'hormone thyroïdienne (TSH). L'hyperstimulation par la TSH peut causer à son tour une hypertrophie de la thyroïde ou un goitre (voir la section 9.4.1 pour connaître le mode d'action). Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au fonctionnement biologique normal et jouent un rôle capital dans le développement neurologique, la croissance du squelette, le métabolisme et l'appareil cardiovasculaire. Des dosages de l'iodurie sont utilisés dans le monde pour indiquer et surveiller un apport iodé suffisant dans des populations. Si aucune carence iodée initiale n'est signalée, il y a plus de chances que les effets sur la fonction thyroïdienne observés soient dus à une exposition au nitrate. L'absence de déficit en iode n'exclut pas cependant la possibilité que les effets observés soient attribuables à la présence d'autres substances chimiques dans l'eau potable qui inhibent l'absorption de l'iodure.

Aux Pays-Bas, une étude transversale (Van Maanen et coll., 1994) a examiné deux groupes de femmes exposées à une faible concentration (estimée à $0,02 \text{ mg/L}$, $n = 24$) et à une concentration moyenne ($17,5 \text{ mg/L}$, $n = 27$) de nitrate dans l'eau de robinet et deux groupes exposés à une concentration moyenne ($< 50 \text{ mg/L}$, $n = 19$) et élevée ($> 50 \text{ mg/L}$, $n = 12$) de nitrate dans l'eau de puits. Les taux urinaires et salivaires de nitrate étaient liés, de façon proportionnelle à la dose, à la consommation d'eau contenant du nitrate. Aucune carence en iode n'a été observée dans les groupes exposés au nitrate. Une augmentation proportionnelle à la dose du volume thyroïdien mesuré par échographie a été relevée dans les groupes exposés à des concentrations élevées de nitrate comparativement aux deux groupes moyennement et faiblement exposés. Bien que les auteurs aient omis un grand nombre de valeurs aberrantes, ils ont constaté que l'hypertrophie de la thyroïde était associée, paradoxalement, à des taux significativement plus faibles de TSH et à des taux significativement plus élevés de T_4 dans le groupe fortement exposé comparativement aux groupes moyennement exposés. Pour ce qui est de l'ensemble de la population, une analyse de régression linéaire a mis en évidence des corrélations significatives entre le volume de la thyroïde et les concentrations de nitrate dans l'eau potable, de même

qu'entre le volume de la thyroïde et les taux de thyroglobuline. Un effet sur la thyroïde a donc été observé lorsque les concentrations de nitrate dans l'eau potable dépassaient 50 mg/L.

Les effets du nitrate dans l'eau potable sur la fonction thyroïdienne ont également été étudiés chez des enfants en Slovaquie (Tajtakova et coll., 2006; Radikova et coll., 2008). Les auteurs ont comparé la fonction thyroïdienne de 324 enfants (âgés de 10 à 13 ans) issus d'une collectivité où les concentrations de nitrate dans l'eau potable atteignaient 51 à 274 mg/L et de 168 enfants du même âge vivant dans des collectivités où les concentrations de nitrate étaient inférieures à 2 mg/L dans l'eau potable. Les concentrations urinaires d'iodure étaient similaires et se situaient dans les limites normales (environ 100–150 µg/L dans les deux régions). Les enfants exposés au nitrate avaient une thyroïde plus grosse et présentaient plus souvent des signes de troubles thyroïdiens (13,7 % vs 4,7 % hypoéchogénicité, $P < 0,01$; 4 % vs 0 % taux accrus de TSH; 2,5 % vs 0 % positifs pour les anticorps anti-thyroperoxidase). Les taux accrus de TSH se situaient dans la plage des valeurs pour l'hypothyroïdie infraclinique ($> 4,0$ mIU/L). Il n'y avait cependant aucune différence dans les concentrations de T_4 totale ou de T_3 libre entre les deux groupes. L'augmentation du volume de la thyroïde et la légère hausse du nombre d'enfants affichant des taux de TSH supérieurs aux valeurs de référence cliniques semblent indiquer que chez les enfants exposés au nitrate, l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HPT) est hyperstimulé, ce qui évoque comme mode d'action une inhibition de la fonction thyroïdienne. Toutefois, les auteurs n'ont pas pris en considération les autres perturbateurs endocriniens possibles qui auraient pu causer ces effets.

En Bulgarie, on a observé entre 1990 et 1994 une augmentation de 40,9 % de l'incidence du goitre chez 181 enfants (de 6 à 14 ans) exposés à des concentrations de nitrate de 78 à 112 mg/L dans l'eau potable comparativement à 178 enfants du même âge exposés à des doses de 28 à 48 mg/L de nitrate (Gatseva et Dimitrov, 1997; Gatseva et coll., 1998). Dans des études ultérieures, 156 enfants (de 7 à 14 ans) issus de villages où la concentration moyenne de nitrate en 2006 atteignait 75 mg/L dans leur eau potable ont été comparés avec 163 enfants provenant de villages où la concentration de nitrate dans l'eau potable était de 8 mg/L. L'apport en iodure était inadéquat pour la population. Les enfants vivant dans les villages plus exposés au nitrate présentaient une prévalence significativement accrue de goitre par rapport aux enfants des villages de référence (rapport de cotes [RC] = 3,0; intervalle de confiance [IC] à 95 % = 1,3–7,0; $P = 0,01$) (Gatseva et Argirova, 2008a). L'étude n'a pas cependant tenu compte de la possibilité d'une carence en iodure pour la minorité des participants avec les goitres les plus importants et les concentrations d'iodure dans l'urine les plus faibles. Additionnellement, la fonction thyroïdienne n'avait pas été mesurée, il n'y avait aucun biomarqueur de l'exposition au nitrate, et aucune évaluation des autres perturbateurs endocriniens.

Par contre, chez les jeunes enfants (de 3 à 6 ans) exposés à une concentration de nitrate de 93 mg/L ($n = 50$), il n'y avait aucune différence significative dans la prévalence des troubles thyroïdiens ou du goitre comparativement aux enfants du même âge qui avaient consommé de l'eau potable contenant 8 mg/L de nitrate ($n = 49$) (RC = 2,3; IC à 95 % = 0,85–6,4; $P = 0,14$) (Gatseva et Argirova, 2008b). Les concentrations urinaires d'iodure étaient plus faibles chez les enfants exposés au nitrate que chez les enfants qui n'avaient pas été exposés. La même étude a mis en évidence une augmentation significative du risque relatif de troubles thyroïdiens chez des femmes enceintes (de 17 à 37 ans) vivant dans le village où la concentration de nitrate dans l'eau potable s'élevait à 93 mg/L ($n = 26$) comparativement aux femmes ($n = 22$) résidant dans les régions où la concentration de nitrate dans l'eau potable était de 8 mg/L (RC = 5,29; IC à 95 % = 1,003–27,94; $P = 0,0454$). Des différences significatives ont également été observées entre le taux de goitre chez les femmes enceintes exposées et non exposées. Les concentrations urinaires moyennes et médianes d'iodure étaient significativement réduites, cependant, chez les femmes enceintes exposées au nitrate comparativement aux femmes enceintes non exposées

($P < 0,0001$). En outre, un petit pourcentage (nombre exact non indiqué) de la population étudiée présentait une carence iodée. Il est impossible de tirer des conclusions définitives de cette étude à cause de ces carences iodées et de l'absence de dosage des hormones thyroïdiennes, des biomarqueurs d'exposition au nitrate et aux autres perturbateurs endocriniens.

De manière générale, ces études suggèrent qu'une exposition à des niveaux élevés de nitrate dans l'eau potable (>50 mg/L) pourrait être associée à une augmentation du volume thyroïdien. Les effets du nitrate sur la fonction thyroïdienne variaient d'une étude à l'autre. Une forte exposition au nitrate était associée à des taux significativement plus faibles de TSH dans le sérum de femmes adultes dans l'étude de van Maanen et coll. (1994), mais avec des taux plus élevés d'hypothyroïdie sous-clinique (augmentation de TSH) chez les enfants dans l'étude slovaque (Tajtakova et coll., 2006; Radikova et coll., 2008).

En Allemagne, Hampel et coll. (2003) ont examiné la corrélation entre les concentrations urinaires de nitrate et la prévalence du goitre ou de nodules (après correction pour tenir compte des taux urinaires d'iodure) chez 3 059 adultes cliniquement en santé (âgés de 18 à 70 ans; des deux sexes). Les taux urinaires de nitrate (55,2 mg de nitrate par gramme de créatinine, moyenne de 61,5 mg de nitrate par gramme de créatinine chez les hommes et de 51,5 mg de nitrate par gramme de créatinine chez les femmes; $P < 0,03$) n'étaient pas corrélés avec la taille de la thyroïde ni avec la présence de nodules. Les auteurs ont cependant fait état d'une faible corrélation entre le taux urinaire de nitrate et le volume de la thyroïde ($r = 0,18$, $P < 0,05$) chez 71 adultes dont le taux d'iodure dans l'urine était plus faible (< 50 µg/g de créatinine). Il y avait de plus une corrélation plus étroite entre les concentrations urinaires supérieures à 60 mg de nitrate par gramme de créatinine chez 1 166 adultes et le volume de la thyroïde ($r = 0,18$; $P < 0,01$). Par la suite, Below et coll. (2008) ont effectué une enquête transversale portant sur 3 772 adultes (âgés de 20 à 79 ans; des deux sexes) vivant dans une région où l'apport en iode était auparavant insuffisant. La teneur en nitrate analysée dans l'eau potable du réseau public variait entre 2,5 et 10 mg/L. Vu que 80 à 90 % de l'apport en nitrate est éliminé par le rein, l'étude a mesuré les concentrations urinaires moyennes de nitrate pour estimer l'exposition au nitrate. Dans l'ensemble de la population, la concentration urinaire moyenne de nitrate s'établissait à 53 mg/L et le 75^e percentile était de 69 mg/L, ce qui indique une exposition alimentaire significative au nitrate. Aucune association avec une augmentation du volume de la thyroïde ($P = 0,47$) ou du risque de goitre ($P = 0,69$) n'a été relevée lorsqu'on comparait les personnes dont l'urine contenait beaucoup de nitrate ($115 \pm 2,2$ mg/L) et celles dont l'urine contenait moins de nitrate ($32 \pm 0,2$ mg/L). Bien que les auteurs aient affirmé que la population étudiée avait un apport iodé suffisant, aucune mesure n'a été présentée; aucun dosage des hormones thyroïdiennes n'a non plus été effectué.

Plus récemment, aux États-Unis, Ward et coll. (2010) ont observé que la prévalence de l'hypothyroïdie était 24 % plus élevée chez les femmes dans le quartile le plus élevé pour l'apport alimentaire en nitrate ($> 41,1$ mg/L par jour de NO_3^- ; > 82 mg/L de NO_3^-) que chez celles qui se situaient dans le quartile le plus faible ($< 17,4$ mg/L par jour de NO_3^- ou < 77 mg/L de NO_3^- ; RC = 1,2; IC à 95 % = 1,1-1,4), mais ils n'ont signalé aucune association entre la prévalence de l'hypothyroïdie et la concentration de nitrate dans l'eau potable. Malgré l'importante population étudiée (21 977 femmes âgées), l'étude comportait certaines limites : elle s'appuyait sur des mesures auto-déclarées, l'exposition individuelle n'était pas évaluée, les auteurs n'ont pas tenu compte des apports iodés et n'ont pas mesuré les taux d'hormones thyroïdiennes.

Par ailleurs, l'exposition subchronique au nitrate de sodium à une concentration de 15 mg/kg pc (équivalant à 10,9 mg de NO_3^- /kg pc) par jour dans 200 mL d'eau potable n'a pas causé de changements dans la fonction thyroïdienne dans une population en santé (Hunault et coll., 2007). Dans cette étude, menée aux Pays-Bas, 10 adultes ont reçu au hasard du nitrate de sodium à raison de 15 mg/kg pc (équivalant à 10,9 mg de NO_3^- /kg pc), alors que 10 adultes ont

reçu 200 mL d'eau distillée une fois par jour pendant 28 jours. Les deux groupes ont été soumis à une diète comportant un apport restreint en iode et faible en nitrate avant et durant la période étudiée; l'observance a été mesurée par les taux urinaires d'iodure et les taux plasmatiques de nitrate. Les concentrations plasmatiques de nitrate différaient de 2,7 mg/kg entre le groupe traité et le groupe témoin le jour 28. Le jour 29, aucun effet significatif sur l'absorption d'iodure par la thyroïde et sur les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes (T_3 , T_4 et TSH) n'a été détecté. L'étude n'a révélé aucun effet significatif sur l'absorption de l'iodure par la thyroïde ni sur les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes chez les humains après une exposition subchronique à 15 mg/kg pc/jour de nitrate de sodium (équivalent à 10,9 mg de NO_3^- /kg pc/jour). Aucune augmentation du taux de méthémoglobinémie n'a non plus été observée après une exposition de 4 semaines à du nitrate. Sauf pour le petit nombre de sujets, l'étude ne comportait aucune limite importante.

Blount et coll. (2009) ont mesuré trois inhibiteurs du symporteur sodium/iodure (NIS) (perchlorates, thiocyanates et nitrate) et l'iodure dans des liquides maternels et fœtaux prélevés durant une césarienne chez 150 Américaines. Les auteurs ont obtenu des taux urinaires moyens de nitrate de 47 900 $\mu\text{g/L}$ et des taux urinaires d'iodure de 1 420 $\mu\text{g/L}$ (indiquant des quantités excessives d'iodure chez la mère). Ils ont détecté des concentrations suffisantes d'iodure dans le fœtus et n'ont relevé aucune association entre les taux dans le cordon de trois inhibiteurs du NIS et le poids, la longueur ou le périmètre crânien du nouveau-né, qui sont des effets potentiels secondaires à une altération de la fonction thyroïdienne (voir le mode d'action à la section 9.4.1 pour plus de détails).

La fonction thyroïdienne peut être influencée par d'autres facteurs de confusion, notamment la carence en iode, l'âge et la grossesse. Une carence iodée dans la population causée par l'absence d'iodure dans l'alimentation ou d'autres expositions alimentaires (p. ex. thiocyanates dans le tabac ou les crucifères) (Vanderpas, 2006) ou des goitrogènes polluants (p. ex. perchlorates) (Blount et coll., 2006) peut accroître la susceptibilité aux effets d'une augmentation des concentrations de nitrate. En outre, les effets sur la synthèse des hormones thyroïdiennes peuvent être plus profonds durant la grossesse et chez les nouveau-nés (voir le mode d'action à la section 9.4.1 pour plus de détails).

9.1.2.2 Diabète sucré insulino-dépendant de type 1

Les données regroupées militent en faveur d'une association entre l'apport en composés contenant de l'azote et le risque de diabète sucré insulino-dépendant de type 1 (DID). Les données sont toutefois limitées et contradictoires; il faudra peut-être disposer d'une estimation plus exacte de l'apport total en nitrate, nitrite ou nitrosamines à l'échelle individuelle pour évaluer de façon concluante la relation entre ces substances et le DID.

Des associations positives entre les concentrations de nitrate dans l'eau potable et l'incidence du DID chez les enfants (de 0 à 18 ans) ont été signalées dans deux études écologiques : au Colorado, É.-U. (Kostraba et coll., 1992), des enfants exposés à des concentrations de nitrate de 0,77-8,2 mg/L vs 0,0-0,084 mg/L couraient un risque accru de DID (corrélation = 0,29; $P = 0,02$; 1 280 cas, 1979-1988); dans le Yorkshire, Angleterre (Parslow et coll., 1997; McKinney et coll., 1999), le taux de DID était 15 % plus élevé dans les zones où l'approvisionnement en eau contenait en moyenne 14,9-41,0 mg/L de nitrate vs < 3,2 mg/L (risque relatif [RR] = 1,3; $P < 0,05$; 1 797 cas, 1978-1994); mais des mesures de l'exposition s'appliquaient à la période 1990-1995. En revanche, aucun risque significatif de diabète infantile n'a été associé à l'exposition au nitrate dans l'eau potable de 594 zones d'approvisionnement en eau en Écosse et dans le centre de l'Angleterre (Paediatric Epidemiology Group, 1999). L'étude a porté sur 886 enfants anglais et 1 376 enfants écossais (de < 15 ans) ayant reçu un diagnostic de DID entre 1990 et 1996, et des estimations de l'exposition de la population ont été calculées sous

forme de concentrations mensuelles moyennes de nitrate, soit 22,94 et 2,07 mg/L, respectivement, pour la même période.

L'apport alimentaire en nitrate, nitrite ou nitrosamines et l'incidence du DID chez les enfants (de 0 à 14 ans) ont été associés à une exposition à des aliments riches en azote en provenance de Suède (RC = 2,4; $P < 0,05$; 339 cas et 528 témoins; Dahlquist et coll., 1990) et à une exposition à des aliments à teneur moyenne et élevée en nitrate produits en Finlande (RC = 1,5 et 2,3, respectivement, $P < 0,05$; 471 cas et 452 témoins; Virtanen et coll., 1994). L'exposition au nitrate n'a toutefois pas été bien décrite.

Aucune association n'a été signalée entre l'incidence du DID chez les enfants (de 0 à 18 ans) et l'exposition via l'eau potable à 7 mg/L de nitrate ou à 0,01 mg/L de nitrite en Finlande (471 cas et 452 témoins entre 1986 et 1989; Virtanen et coll., 1994), à 0,25-2,1, à 2,1-6,4 ou à 6,4-41 mg/L de nitrate aux Pays-Bas (1 104 cas entre 1991 et 1995; Van Maanen et coll., 2000), à moins de 18 mg/L de nitrate en Italie (1 142 cas entre 1989 et 1998; Casu et coll., 2000), à 0,49-31,9 mg/L de nitrate en Angleterre (570 cas entre 1975 et 1996; Zhao et coll., 2001) ou à 6,6 mg/L de nitrate en Finlande (3 564 cas entre 1987 et 1996; Moltchanova et coll., 2004).

9.1.2.3 Néphropathie endémique des Balkans (NEB)

Deux études transversales n'ont pas relevé d'association entre le nitrate ou le nitrite dans l'eau potable et la NEB, une forme de néphrite interstitielle. Dans l'étude de Niagolova et coll. (2005), 65 échantillons d'eau prélevés dans 27 villages bulgares classés comme « ayant déjà enregistré un cas de NEB » versus « jamais » affichaient des concentrations de nitrate et de nitrite combinés de 1,6-47,4 mg/L versus 1,2-22 mg/L pour des échantillons d'eau provenant d'une source et 7,7-103 mg/L versus 14,9-75,7 mg/L pour des échantillons d'eau de puits, respectivement; aucune différence significative dans les concentrations moyennes n'a été observée entre les échantillons des groupes NEB et non-NEB exposés à chaque type d'eau. En Yougoslavie (Radovanovic et Stevanovic, 1988), les concentrations de nitrate et de nitrite ne différaient pas significativement dans les 10 puits étudiés qui étaient utilisés par les personnes présentant le plus fort taux urinaire de β_2 -microglobuline (indication précoce et la plus spécifique de la NEB) comparativement à 10 puits témoins utilisés par les sujets sans hyper- β_2 -microglobulinurie. Sur les 112 sujets examinés, 60 utilisaient les puits à l'étude et 52 utilisaient les puits témoins. Dans les puits à l'étude, les concentrations moyennes de nitrate s'élevaient à 8,97 (0,42-23,73) mg/L exprimées en azote de nitrate, et les concentrations moyennes de nitrite étaient de 0,81 (0,00-2,38) mg/L exprimées en azote de nitrite. Dans les puits témoins, ces concentrations étaient, respectivement, de 9,85 (2,80-22,40) mg/L et de 0,70 (0,00-1,82) mg/L. Les deux études ont conclu que les composés azotés risquent peu à eux seuls de causer directement une NEB.

9.1.3 Exposition prolongée et cancérogénicité

Le principal problème associé à l'exposition prolongée au nitrate et au nitrite est la formation de composés *N*-nitroso (CNN), dont bon nombre sont cancérogènes. De nombreuses études épidémiologiques ont été effectuées sur la relation entre le nitrate et nitrite ingérés et le cancer chez les humains.

Pour tout siège de cancer, le nombre d'études épidémiologiques bien conçues comportant des données sur l'exposition individuelle et de l'information sur les inhibiteurs et les précurseurs de la nitrosation est limité, ce qui empêche de tirer des conclusions quant au risque de cancer. De plus, les populations étudiées ont été exposées à des doses en général inférieures à 45 mg de NO_3^- /L et à cause du petit nombre de cas fortement exposés à du nitrate dans l'eau, il est difficile d'évaluer le risque dans des sous-groupes où une nitrosation endogène est probable. La plupart des études ne fournissent pas des renseignements sur les facteurs de risque de cancer (p. ex.

Helicobacter pylori dans le cancer de l'estomac), qui sont d'importants facteurs modificateurs de l'effet associé à l'exposition à des CNN cancérigènes.

Une forte consommation de certains légumes (ou fruits), même si ceux-ci constituent une importante source de nitrate, semble être associée à un plus faible risque de la plupart des cancers. Certains facteurs de protection comme les antioxydants alimentaires (p. ex. vitamine C), qui sont simultanément présents dans ces aliments, peuvent jouer un grand rôle (Gangolli et coll., 1994). Pour cette raison, le nitrate alimentaire peut entraîner une formation endogène moins importante de CNN cancérigènes que le nitrate dans l'eau potable.

Compte tenu des limites de ces études (lacunes méthodologiques telles que des données limitées sur les concentrations de nitrate, la non-prise en compte des facteurs potentiels de confusion et l'utilisation des taux de mortalité par cancer plutôt que des taux d'incidence), la présente évaluation portera sur les études qui fournissent des données sur l'exposition individuelle (données de surveillance historique, estimations individuelles de l'exposition et renseignements sur les facteurs potentiels de confusion).

9.1.3.1 Tumeurs du tube digestif

Plusieurs études cas/témoins et études de cohortes ont évalué la relation entre l'apport en nitrate ou nitrite (eau potable et aliments) et le risque de cancer du tube digestif. Dans l'ensemble, les résultats de ces études étaient ambigus et aucune association claire n'a pu être établie.

Nitrate

Les études épidémiologiques qui ont évalué la relation entre le nitrate dans l'eau potable et le cancer se sont intéressées principalement au cancer de l'estomac. Les résultats de ces études étaient mitigés, certaines études révélant des associations positives (Morales-Suarez-Varela et coll., 1995; Sandor et coll., 2001), d'autres ne détectant aucune association (Joossens et coll., 1996; Barrett et coll., 1998; Van Leeuwen et coll., 1999) et quelques-unes faisant état d'associations inverses (Beresford, 1985; Barrett et coll., 1998). Certaines études menées en Slovaquie, en Espagne et en Hongrie ont mis en évidence des corrélations positives entre l'incidence du cancer de l'estomac ou la mortalité par cancer de l'estomac et des mesures historiques des concentrations de nitrate dans l'eau potable se situant autour ou au-dessus de 10 mg NO₃-N/L – équivalant à 44 mg NO₃⁻/L (Morales-Suarez-Varela et coll., 1995; Sandor et coll., 2001; Gulis et coll., 2002).

Dans une étude cas/témoins appariée, Yang et coll. (1998) ont examiné l'association entre la mortalité par cancer de l'estomac et les concentrations de nitrate dans les réseaux d'eau municipaux à Taïwan. Les rapports de cotes ajustés (RC_{adj}) pour les facteurs de confusion possibles étaient significativement plus élevés dans les deux tertiles supérieurs de l'exposition au nitrate [tertile le plus élevé ≥ 0,45 mg NO₃-N/L (équivalant à 2 mg NO₃⁻/L), RC_{adj} = 1,10, IC à 95 % = 1,00-1,20; tertile moyen 0,23-0,44 mg NO₃-N/L (équivalant à 1-1,9 mg NO₃⁻/L), RC_{adj} = 1,14, IC à 95 % = 0,04-1,25]. Dans l'ensemble, l'étude a fait ressortir une association significativement positive entre l'exposition au nitrate dans l'eau potable et la mortalité par cancer de l'estomac. En revanche, Rademacher et coll. (1992) n'ont relevé aucune association entre la mortalité par cancer de l'estomac et des concentrations plus élevées de nitrate [intervalle : > 0,5 à > 10 mg NO₃-N/L (équivalant à > 2,2 à > 44 mg NO₃⁻/L)] dans des réseaux d'eau municipaux et privés des É.-U.

Aux Pays-Bas, Van Loon et coll. (1998) n'ont pas non plus trouvé d'association entre l'apport en nitrate via l'eau potable et le cancer de l'estomac dans une cohorte d'hommes et de femmes, après 6,3 années de suivi. Ils n'ont décelé aucune association significative entre le nitrate alimentaire et l'incidence du cancer de l'estomac. Une analyse plus approfondie de la modification de l'effet causée par l'apport en vitamine C n'a pas révélé d'association positive.

Dans une étude cas/témoins en population menée récemment dans le Nebraska, É.-U., Ward et coll. (2008) n'ont pas observé d'association entre l'apport en nitrate en provenance des réseaux d'eau publics et le cancer de l'estomac ou de l'œsophage.

Yang et coll. (2007) n'ont pas découvert d'association entre la mortalité par cancer du côlon et l'exposition au nitrate via l'eau potable, même après correction pour tenir compte des facteurs de confusion. Toutefois, dans une autre série d'études effectuées par le même auteur, le risque de développer un cancer rectal était significativement accru uniquement chez les sujets les plus fortement exposés au nitrate [$\geq 0,45$ mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 2 mg NO_3^-/L)]. Dans une vaste étude prospective d'une cohorte de femmes aux É.-U., Weyer et coll. (2001) ont par contre relevé une association inverse entre l'exposition au nitrate dans l'eau potable et le cancer du rectum, qui était surtout limitée aux sujets dans le quartile d'exposition le plus élevé [$> 2,46$ mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 11 mg NO_3^-/L)]. Les auteurs n'ont trouvé aucune preuve d'une association claire et constante avec le cancer du côlon; cette tendance n'a pas varié après correction des données en fonction de plusieurs variables.

Dans une étude cas/témoins, De Roos et coll. (2003) n'ont pas non plus mis au jour d'association générale entre les cancers du côlon ou du rectum et les concentrations de nitrate dans les réseaux publics d'approvisionnement en eau potable de villes de l'Iowa (É.-U.) [concentrations moyennes de nitrate allant jusqu'à > 5 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 22 mg NO_3^-/L)]. L'exposition à des concentrations de nitrate supérieures à 5 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ pendant plus de 10 ans était cependant associée à une augmentation du risque de cancer du côlon dans les sous-groupes qui consommaient peu de vitamine C (RC = 2,0, IC à 95 % = 1,2-3,3) et mangeaient beaucoup de viande (RC = 2,2, IC à 95 % = 1,4-3,6). Ces tendances n'ont pas été relevées pour le cancer du rectum.

Dans une étude cas/témoins en population effectuée chez des femmes aux É.-U., McElroy et coll. (2008) n'ont pas observé de risque de cancer colorectal, même après correction pour tenir compte des facteurs de confusion. Il reste que lorsque les données étaient stratifiées selon la zone du côlon (côlon proximal et transverse, côlon distal et rectum), une augmentation du risque de cancer du côlon proximal a été constatée chez les femmes dans la catégorie d'exposition la plus élevée [$\geq 10,0$ mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 44 mg NO_3^-/L), $\text{RC}_{\text{adj}} = 2,91$; IC à 95 % = 1,52-5,56] comparativement aux femmes dans la catégorie d'exposition la plus faible [$< 0,5$ mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à < 2 mg NO_3^-/L)], dans le modèle ajusté pour l'âge. Ces RC n'ont pas varié après correction pour tenir compte des facteurs de risque connus et soupçonnés de cancer colorectal.

Nitrite

Des données tirées d'études cas/témoins ont corroboré l'existence d'une association entre l'apport en nitrite et en nitrosamines et le risque de cancer de l'estomac, mais elles étaient insuffisantes en ce qui concerne le risque de cancer de l'œsophage (Jakszyn et coll., 2006b). Van Loon et coll. (1998) ont constaté que l'association entre l'apport alimentaire en nitrite et le risque de cancer de l'estomac n'était pas claire après 6,3 années de suivi et demeurerait ambiguë même après correction pour tenir compte des facteurs de confusion. Ni les risques relatifs ni la tendance (tendance $p = 0,24$) n'étaient significatifs. Il est toutefois important de noter que le temps de suivi de cette étude (6,3 années) est relativement court comparé à la période de latence des cancers gastriques, qui peut être de plusieurs décennies, et que l'apport alimentaire de nitrite avait probablement fortement augmenté plusieurs années avant l'étude (Van Loon et coll., 1998). Knekt et coll. (1999) n'ont relevé aucune association entre l'apport en nitrite et l'incidence des tumeurs de l'estomac ou colorectales dans une étude de cohorte comportant une période de suivi de 24 ans. Ces deux dernières études n'ont pas cependant évalué la modification de l'effet associée à l'interaction entre le nitrite et les antioxydants alimentaires.

Dans des études cas/témoins en Italie, Palli et coll. (2001) ont découvert que le risque de cancer de l'estomac était le plus élevé chez ceux dont l'apport en nitrite était plus important et l'apport en antioxydants plus faible, deux sous-groupes de la population qui sont susceptibles de présenter des taux plus élevés de nitrosation endogène.

Une association positive entre le cancer de l'œsophage ou de l'estomac et l'apport alimentaire en nitrite de même qu'une interaction significative avec la vitamine C ont été observées dans deux études cas/témoins (Mayne et coll., 2001; Rogers et coll., 1995).

De Roos et coll. (2003) ont constaté que l'apport alimentaire en nitrite était positivement associé aux cancers du côlon et du rectum, le risque augmentant de 50 % à 70 % pour les concentrations dans le quartile le plus élevé; cette augmentation du risque était associée surtout à un apport en nitrite d'origine animale plutôt qu'en provenance des légumes.

9.1.3.2 Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

En général, la plupart des études ont montré que l'association entre les LNH et les concentrations de nitrate dans l'eau potable était réduite, voire nulle. On n'a pas découvert d'association entre le nitrite alimentaire et les LNH.

Nitrate

Dans une étude effectuée en Slovaquie, l'incidence des LNH et du cancer colorectal était significativement élevée chez les hommes et les femmes exposés à des sources publiques d'approvisionnement en eau contenant des concentrations de nitrate de 4,5-11,3 mg NO₃-N/L (équivalent à 20-50 mg NO₃⁻/L) (Gulis et coll., 2002); la même étude n'a relevé aucune association avec l'incidence du cancer de la vessie et du rein. Des résultats négatifs ont par contre été obtenus pour les LNH au R.-U. (Law et coll., 1999), alors qu'en Sardaigne, Italie, on disposait de données limitées chez les hommes, mais non chez les femmes, à l'appui d'une association entre l'incidence des LNH et les concentrations de nitrate dans les réseaux communautaires d'approvisionnement en eau (Cocco et coll., 2003).

Dans deux études cas/témoins en population menées sur les LNH aux États-Unis, aucune association entre les concentrations de nitrate dans les approvisionnements d'eau communautaires et les LNH n'a été observée (Freedman et coll. 2000; Ward, et coll., 2006). Dans leur étude cas/témoins et écologique combinée, Chang et coll. (2010) n'ont également découvert aucune association entre des concentrations de nitrate dans l'eau potable pouvant atteindre 2,86 mg NO₃-N/L (équivalent à 13 mg NO₃⁻/L) et l'augmentation du risque de décès par LNH effectuée dans une population taïwanaise.

Weyer et coll. (2001) a analysé l'incidence des LNH dans une cohorte de femmes aux É.-U. et ont noté une faible association inverse (réduction du risque) entre des concentrations de nitrate dans l'eau potable pouvant atteindre > 2,46 mg NO₃-N/L (équivalent à 11 mg NO₃⁻/L) et le risque de LNH; après correction pour tenir compte des facteurs de confusion, cette association s'est raffermie. Cette étude n'a pas non plus mis au jour d'association entre le LNH et le nitrate alimentaire.

Dans une étude cas/témoins portant sur des Américains des deux sexes, Ward et coll. (1996) ont obtenu des résultats différents. Les concentrations moyennes de nitrate dans l'eau potable pouvaient atteindre ≥ 4 mg NO₃-N/L (équivalent à 18 mg NO₃⁻/L). Il y avait une relation dose-réponse, un risque 2 fois plus élevé de LNH étant associé à une exposition au quartile le plus élevé de la concentration de nitrate dans l'eau potable. Cette relation n'a pas varié après correction pour tenir compte du nitrate alimentaire, de l'apport en vitamine C ou de l'apport en carotène. Les auteurs ont conclu que l'exposition prolongée à des concentrations élevées de nitrate dans l'eau potable pouvait contribuer au risque de LNH. Dans le cadre de la même étude, ces auteurs ont découvert que les concentrations de nitrate dans des puits privés n'étaient pas

associées au risque de LNH après prise en compte de l'usage de pesticides à la ferme (Ward et coll., 1996).

Une association inverse a été observée entre les LNH et le nitrate alimentaire dans le cadre de cette même étude effectuée par Ward et coll. (1996). Après correction pour tenir compte de l'apport en vitamine C et du carotène, la relation avec le nitrate alimentaire s'est affaiblie.

Nitrite

Ward et coll. (2010) n'ont relevé aucune association entre l'apport en viandes transformées et l'augmentation du risque de LNH, mais ont plutôt observé une association avec les aliments d'origine végétale (produits de boulangerie et céréales) qui ne pouvait être expliquée. Aucune association n'avait été établie dans une étude alimentaire précédente effectuée par Ward et coll. (1996).

9.1.3.3 Tumeurs cérébrales

En général, l'association potentielle entre le nitrate ou nitrite ingérés et les tumeurs du système nerveux central (surtout du cerveau) a été examinée chez les adultes et les enfants, séparément. Lorsqu'on examinait les concentrations de nitrate et de nitrite en provenance soit des aliments ou de l'eau potable, les résultats étaient mitigés; aucune association nette ne peut être établie entre les tumeurs cérébrales et le nitrate/nitrite.

Nitrate

Études chez les adultes

Deux études cas/témoins, une aux É.-U. (Ward et coll., 2005a) et une autre en Allemagne (Steindorf et coll., 1994), n'ont pas relevé d'association entre les concentrations de nitrate dans les réseaux publics d'approvisionnement en eau et le cancer du cerveau chez les adultes. Les expositions moyennes au nitrate atteignaient $> 25,2$ mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 111 mg NO_3^-/L ; Steindorf et coll., 1994) et $> 4,32$ mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ (équivalent à 19 mg NO_3^-/L ; Ward et coll., 2005). Rien n'indiquait qu'il existait une interaction entre le nitrate dans l'eau potable, l'apport alimentaire en vitamine C et le tabagisme. Aucune association avec le risque de gliome n'a été détectée plus les tertiles de concentrations de nitrate dans l'eau de puits privés étaient élevés (Ward et coll., 2005).

Dans une autre étude cas/témoins américaine, Chen et coll. (2002) n'ont relevé aucune association entre les sources alimentaires de nitrosamines préformées ou la consommation de légumes riches en nitrate et le gliome. Après correction pour tenir compte des facteurs de confusion potentiels, une association inverse a été observée entre le risque de gliome et les apports en légumes jaune foncé et en haricots.

Dans une étude menée dans le Yorkshire, en Angleterre, l'incidence du cancer du cerveau et du système nerveux central était plus élevée dans les régions où les concentrations de nitrate dans l'eau potable étaient plus fortes (Barrett et coll., 1998).

Études chez les enfants

Dans une étude cas/témoins basée sur une population américaine qui a été effectuée par Mueller et coll. (2001), les tumeurs du cerveau chez les enfants n'étaient pas associées aux concentrations de nitrate dans les approvisionnements en eau, mais dans un des trois centres étudiés, les femmes qui avaient tiré leur eau potable d'un puits privé durant leur grossesse couraient un risque significativement plus élevé de voir leur enfant atteint d'un cancer du cerveau (Mueller et coll., 2001).

Dans une étude cas/témoins internationale effectuée en collaboration, Mueller et coll. (2004) n'ont pourtant découvert aucune association significative entre les tumeurs cérébrales chez

les enfants (étude basée sur 836 cas chez des enfants) et l'eau potable, bien que le risque de tumeurs astrogliales ait augmenté par un facteur non significatif de 2 dans la catégorie la plus élevée d'exposition au nitrate (≥ 50 mg NO_3^-/L)

Nitrite

Études chez les adultes

Chez les adultes, la plupart des résultats négatifs ont été obtenus dans une recension du CIRC (2010), de même que dans une méta-analyse de 9 études (Huncharek et coll., 2003). Suivant Murphy et coll. (1998), les tendances dans l'incidence des tumeurs cérébrales et la consommation de viande salaisonnée dans les deux groupes d'âge (enfants et adultes) ne corroborent pas l'existence d'une association. D'autres études ont examiné l'interaction possible entre la consommation de viande salaisonnée et l'apport en vitamines (p. ex. vitamine C), en fruits ou en légumes. Le risque de cancer était le plus grand chez les personnes qui mangeaient beaucoup de viande salaisonnée et consommaient peu d'antioxydants (Bunin et coll., 1994; Preston-Martin et coll., 1996; Blowers et coll., 1997).

Études chez les enfants

Seule une étude cas/témoins a examiné l'association entre les tumeurs cérébrales chez les enfants et la présence de nitrate dans l'eau potable; elle s'est basée sur les données en provenance de quatre pays (Mueller et coll. 2004). Le risque de tumeurs cérébrales chez les enfants associées à la présence de nitrite détectable à des concentrations de $1 < 5$ mg NO_2^-/L (équivalent à $3,3 < 16$ mg NO_2^-/L) était légèrement, mais non significativement, accru. Cette association était plus étroite chez les enfants souffrant d'un astrocytome qui avaient été exposés à $1 < 5$ et à ≥ 5 mg NO_2^-/L (équivalent à $3,3 < 16$, et ≥ 6 mg NO_2^-/L , respectivement).

Parmi les études alimentaires, plusieurs études cas/témoins ont évoqué une association entre les tumeurs du cerveau chez les enfants et la consommation de viande salaisonnée par les mères durant leur grossesse ou par les enfants eux-mêmes (Preston-Martin et coll., 1996; Pogoda et Preston-Martin, 2001). Une méta-analyse qui incluait certaines de ces études a fait également état d'une association limitée entre la consommation de viande salaisonnée et la survenue de tumeurs du cerveau chez les enfants (Huncharek et Kupelnick, 2004). Par contre, dans une étude prospective de cohorte effectuée par Michaud et coll. (2009), aucune association n'a été établie.

9.1.3.4 Tumeurs des voies urinaires

Des résultats variables ont été obtenus dans les études sur les tumeurs des voies urinaires et l'exposition au nitrate ou au nitrite.

Nitrate

Une association positive a été observée entre la mortalité par cancer de la vessie et le nitrate dans l'eau potable à des concentrations $\leq 2,86$ mg NO_3^-/L (équivalent à 13 mg NO_3^-/L) dans une étude cas/témoins effectuée par Chiu et coll. (2007), et à des concentrations dans l'eau potable de $> 2,46$ mg NO_3^-/L (équivalent à 11 mg NO_3^-/L) dans une étude de cohorte menée par Weyer et coll. (2001). Aucune association n'a toutefois été relevée entre la mortalité par cancer de la vessie et le nitrate dans l'eau potable dans une étude cas/témoins réalisée par Ward et coll. (2003) ni dans une étude de cohorte effectuée par Zeegers et coll. (2006). Les concentrations de nitrate étaient plus élevées dans ces deux études que dans les études antérieures où une association positive avait été établie. L'apport alimentaire en vitamine C n'avait aucun impact significatif sur les résultats des deux dernières études. La vitamine E et l'usage de la cigarette ne semblaient pas influencer sur les résultats de l'étude de Zeegers et coll. (2006).

Ward et coll. (2007) n'ont détecté aucune association entre le carcinome à cellules rénales et des concentrations de nitrate allant jusqu'à 2,78 mg NO₃-N/L (équivalent à 12 mg NO₃⁻/L) dans les réseaux publics d'approvisionnement en eau. Une exposition plus forte au nitrate [> 5 mg NO₃-N/L (équivalent à > 22 mg NO₃⁻/L) pendant 10 ans ou plus] était cependant associée à une augmentation du risque dans les sous-groupes dont la consommation en viande rouge dépassait le niveau médian (RC = 1,91; IC à 95 % = 1,04-3,51) ou dont l'apport en vitamine C était inférieur à la médiane (RC = 1,90; IC à 95 % = 1,01-3,56).

Volkmer et coll. (2005) ont évalué l'effet des concentrations de nitrate dans l'eau potable sur l'incidence des cancers urologiques dans deux groupes en Allemagne exposés à différentes concentrations de nitrate (10 et 60 mg NO₃⁻/L). Dans le groupe le plus fortement exposé, il existait une association avec le cancer urothélial chez les sujets des deux sexes, ainsi qu'une corrélation inverse avec les tumeurs des testicules, mais il n'y avait aucune corrélation avec les tumeurs du rein, du pénis et de la prostate.

Nitrite

Dans une étude cas/témoins en population, Ward et coll. (2003) n'ont relevé aucune association entre les tumeurs des voies urinaires et des sources alimentaires de nitrite tant chez les femmes que chez les hommes; les sources de nitrite d'origine animale et végétale ont été évaluées séparément. Chez les hommes, le quartile d'exposition le plus élevé au nitrite d'origine végétale était associé à un risque modérément élevé (RC = 1,3; IC à 95 % = 1,0-1,6), mais aucune tendance n'était observable à mesure que l'apport augmentait.

9.1.3.5 Autres sièges de tumeur (voies aérodigestives, pancréas, thyroïde)

Nitrate

Ward et coll. (2010) ont examiné l'association entre, d'une part, l'apport en nitrate via les réseaux publics d'approvisionnement en eau et l'alimentation et, d'autre part, le risque de cancer de la thyroïde (incidence) et le nombre de cas auto-déclarés d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie (prévalence) dans une cohorte de 21 977 femmes âgées de l'Iowa (É.-U.) qui avaient utilisé la même source d'approvisionnement en eau depuis plus de 10 ans. Ils ont estimé l'ingestion de nitrate dans l'eau potable en utilisant une base de données publique sur les dosages du nitrate. L'apport alimentaire a été estimé au moyen d'un questionnaire sur la fréquence de consommation d'aliments et les niveaux tirés des études publiées. Ils ont découvert que le risque de cancer de la thyroïde augmentait en fonction de l'exposition aux sources publiques d'approvisionnement en eau contenant des concentrations de nitrate dépassant 5 mg NO₃-N/L (équivalent à 22,1 mg NO₃⁻/L) pendant plus de 5 ans (RR = 2,6; IC à 95 % = 1,1-6,2). Un apport plus élevé en nitrate d'origine alimentaire était associé à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde (quartile le plus élevé versus quartile le plus faible, RR = 2,9; IC à 95 % = 1,0-8,1; *P* pour la tendance = 0,046). Les auteurs ont conclu que le nitrate peut jouer un rôle dans l'étiologie du cancer de la thyroïde et que d'autres études s'imposent.

Aucune association n'a été signalée entre le nitrate dans l'eau potable et le risque de cancer du pancréas (Weyer et coll., 2001; Coss et coll., 2004). Une étude de cohorte effectuée par Knekt et coll. (1999) n'a mis au jour aucune association entre le nitrate alimentaire et les cancers de la tête et du cou, mais une étude cas/témoins menée par Rogers et coll. (1995) a fait état d'une association inverse significative entre l'apport alimentaire en nitrate et le cancer de la cavité buccale et du larynx.

Des associations négatives ont été relevées entre l'exposition au nitrate dans l'eau potable et le risque de cancer du pancréas (Weyer et coll., 2001; Coss et coll., 2004). Aucune association n'a été établie entre le nitrate alimentaire et les cancers de la tête et du cou (étude de cohorte : Knekt et coll., 1999). Une association inverse significative a cependant été enregistrée entre

l'apport alimentaire en nitrate et le cancer de la cavité buccale et du larynx (étude cas/témoins : Rogers et coll., 1995).

Nitrite

Coss et coll. (2004) ont observé un risque légèrement élevé de cancer du pancréas chez les sujets classés dans le quartile supérieur pour la consommation de nitrite alimentaire. Lorsque les sources de nitrite d'origine animale ont été évaluées séparément, les risques étaient toutefois plus élevés et statistiquement significatifs.

Aucune association entre le cancer du nasopharynx et les apports en nitrite n'a été détectée chez des adultes taïwanais, mais une association positive a été observée chez des enfants dans une analyse basée sur les données de rappel fournies par les mères (Ward et coll., 2000).

L'apport alimentaire en nitrite n'était pas associé avec les cancers de la tête et du cou dans une étude de cohorte (Knekt et coll., 1999) ni avec les cancers de la cavité buccale et du larynx dans une étude cas/témoins (Rogers et coll., 1995).

9.1.4 Toxicité pour la reproduction et le développement

Les données semblent indiquer que les concentrations de nitrate supérieures à 45 mg/L dans l'eau potable sont associées à la méthémoglobinémie (voir section 9.1.1), mais les données à l'appui d'une association avec la mortalité fœtale, la restriction de croissance fœtale ou les malformations congénitales sont limitées. Il existe cependant d'importantes lacunes dans les données, notamment en ce qui concerne l'évaluation de l'exposition individuelle, la co-exposition à d'autres contaminants et l'exposition au nitrate provenant de sources alimentaires, cette dernière étant probablement plus pertinente que l'exposition au nitrate dans l'eau potable.

Les effets sur la reproduction et le développement associés à l'exposition au nitrate/nitrite dans l'eau potable ont été révisés par Manassaram et coll. (2006) ainsi que dans une publication d'un symposium parrainé par la Société internationale d'épidémiologie environnementale (Ward et coll., 2005a). Manassaram et coll. (2006) ont conclu que les études actuelles ne fournissent pas de preuve suffisante d'une relation causale entre l'exposition au nitrate dans l'eau potable et des effets indésirables sur la reproduction et le développement; les données épidémiologiques sont rares et n'offrent au mieux que des indications. Les résultats concernant la surincidence de malformations congénitales qui ont été obtenus dans certaines des études révisées indiquent cependant que cette question mérite d'être approfondie. Ward et coll. (2005a) ont conclu que les résultats de quelques études publiées sur le nitrate dans l'eau et les effets sur la reproduction étaient non concordants, mais que des risques élevés de malformations du tube neural avaient été observés après la consommation de nitrate. Les conclusions de Manassaram et coll. (2006) et de Ward et coll. (2005a) étaient basées sur des revues de la mortalité fœtale, de la restriction de la croissance fœtale et des malformations congénitales. Selon ces revues, aucune augmentation significative du risque de mortalité fœtale (avortements spontanés et mortinaissances) n'était associée aux concentrations de nitrate dans l'eau potable ≤ 55 et entre 43 et 123 mg/L (Gelperin et coll., 1975; Super et coll., 1981; Aschengrau et coll., 1989, 1993); mais le risque augmentait entre 5 et 45 mg/L (Scragg et coll., 1982; CDC, 1996). En outre, trois cas d'avortement spontané ont été signalés à des concentrations de nitrate de 19,0, 26 et 19,2 mg/L sous forme d'azote de nitrate dans des puits auxquels s'alimentaient des femmes enceintes; d'autres facteurs étiologiques et le fait du hasard ne pouvaient toutefois être écartés (CDC, 1996). La restriction de croissance (prématurité, retard de croissance intra-utérin et petit poids de naissance) était associée à des concentrations de nitrate $\geq 3,1$ et entre 8 et 54 mg/L (Tabacova et coll., 1997, 1998; Bukowski et coll., 2001), mais non à des concentrations de > 20 mg/L (Super et coll., 1981). Des rapports de cas de malformations congénitales (système nerveux central et cœur) n'étaient pas significativement associés à des concentrations de nitrate dans l'eau potable de 0,2-4,5, > 2 , $> 3,5$,

5, 26 et > 45 mg/L (Arbuckle et coll., 1988; Ericson et coll., 1988; Aschengrau et coll., 1993; Croen et coll., 2001; Cedergren et coll., 2002; Brender et coll., 2004). Une augmentation du risque d'anencéphalie était néanmoins associée à une concentration de nitrate supérieure à 45 mg/L (Croen et coll., 2001), et le risque d'une malformation quelconque était plus élevé lorsque la concentration de nitrate dans l'eau dépassait de > 5 mg/L (Dorsch et coll., 1984).

Depuis la parution des revues ci-dessus, une étude intéressante a été publiée. Une corrélation potentielle entre les concentrations maximales de nitrate dans l'eau potable et l'incidence du syndrome de mort subite du nourrisson y a été signalée (George et coll., 2001), mais à cause des nombreuses limites de cette étude, il est impossible de tirer une conclusion.

9.2 Effets sur les animaux de laboratoire

9.2.1 Toxicité aiguë

La toxicité orale aiguë est généralement faible chez les animaux de laboratoire, la dose létale médiane (DL₅₀) étant supérieure à 3 100 mg/kg pc/jour. Le nitrite est plus toxique, la DL₅₀ étant de 120 mg/kg pc/jour (Boink et coll., 1999). Ainsi, les valeurs pour la toxicité orale aiguë du nitrite chez les animaux de laboratoire se situent à l'intérieur de la plage signalée pour les humains (33-250 mg/kg pc/jour, voir la section 9.1.1).

9.2.2 Exposition de courte durée

9.2.2.1 Méthémoglobinémie

Il importe de se rappeler que les rats sont 10 à 100 fois plus résistants à la méthémoglobinémie aiguë que les humains, car la conversion de nitrate en nitrite est limitée chez cette espèce (Boink et coll., 1999). Les études sur le nitrite sont donc préférables aux études sur le nitrate pour évaluer la méthémoglobinémie chez les rats. Shuval et Gruener (1972) ont fait état de taux élevés de méthémoglobine (5 %, 12 % et 22 %) chez des rats (âgés de < 3 mois; huit par traitement) exposés à 1 000, 2 000 et 3 000 mg/L de nitrite de sodium (équivalant à 667, 1 334 ou 2 001 mg NO₂⁻/L) pendant 24 mois, respectivement, mais les taux n'étaient pas accrus chez les rats exposés à 100 mg/L de nitrite de sodium (équivalant à 66,7 mg NO₂⁻/L). Dans une étude de détermination de la plage des doses (Maekawa et coll., 1982) portant sur 240 rats F344 des deux sexes, la dose maximale tolérée de nitrite de sodium était de 0,25 % dans l'eau potable et celle de nitrate était de 5 % dans les aliments administrés pendant 6 semaines. Parmi les rats (10 mâles et 10 femelles par dose) qui avaient reçu 20 mL d'eau potable contenant 0,06 %, 0,125 %, 0,25 %, 0,5 % ou 1 % de nitrite de sodium, quatre femelles dans le groupe à 1 % sont mortes, alors qu'un mâle et une femelle dans le groupe à 0,5 % sont morts. Dans le groupe de rats (10 mâles et 10 femelles par dose) qui avaient reçu 1,25 %, 2,5 %, 5 %, 10 % ou 20 % de nitrate de sodium dans leurs aliments, toutes les femelles et sept mâles auxquels on avait administré 20 % de nitrate de sodium sont morts. Dans les deux études, la coloration anormale du sang et de la rate causée par la méthémoglobine était marquée chez les rats dans les groupes ayant reçu les deux plus fortes doses.

Des taux plus élevés de méthémoglobine ont également été mesurés par Til et coll. (1988). Des rats Wistar sevrés (10 de chaque sexe par dose) ont reçu 0, 1, 100, 300, 1 000 ou 3 000 mg/L de nitrite de potassium (équivalant à 0, 0,5, 54, 162,3, 541 ou 1 623 mg NO₂⁻/L) dans leur eau potable pendant 13 semaines. Le pourcentage d'hémoglobine qui était méthylée était accru chez les rats exposés à 3 000 mg/L (femelles, *P* < 0,05; mâles, *P* < 0,01). Dans une étude subséquente (1997), Til et coll. ont signalé des taux significativement élevés de méthémoglobine chez des rats Wistar sevrés (10 de chaque sexe par dose) ayant reçu 100 ou 3 000 mg de nitrite de potassium/L (équivalant à 54 ou 1 623 mg NO₂⁻/L), mais non chez les rats ayant reçu 0, 12,5, 25, 50 mg de

nitrite de potassium/L (équivalent à 0, 6,8, 13,5 ou 27 mg NO_2^- /L) dans l'eau potable pendant 13 semaines.

Dans une étude étalée sur 14 semaines (NTP, 2001), 10 paires de rats mâles et femelles ont été exposées à 0, 375, 750, 1 500, 3 000 ou 5 000 mg/L de nitrite de sodium dans l'eau potable (équivalent à 0, 250, 500, 1 000, 2 001 ou 3 335 mg NO_2^- /L). Une femelle exposée à 3 000 mg/L (équivalent à 2 001 mg NO_2^- /L) est morte avant la fin de l'étude. Parmi les résultats cliniques recueillis figuraient une décoloration brune des yeux et une cyanose de la bouche, de la langue, des oreilles et des pieds chez les mâles aux deux doses les plus fortes et chez les femelles aux trois doses les plus fortes. Les taux de méthémoglobine étaient significativement élevés dans tous les groupes exposés de femelles et chez les mâles exposés à 750 mg/L (500 mg NO_2^- /L) pendant les 14 semaines de l'étude; les effets sont survenus après le 5^e jour et ont persisté durant toute l'étude (NTP, 2001). Une décoloration brunâtre et une cyanose n'ont cependant pas été observées chez les souris exposées au même schéma posologique que les rats de l'étude ci-dessus, peut-être à cause de la plus forte activité de la méthémoglobine réductase dans les érythrocytes chez les souris que chez les rats (NTP, 2001). La méthémoglobinémie était faible dans les échantillons de sang prélevés chez les rats qui avaient reçu 20 mmol/L de nitrite dans l'eau potable, alors qu'elle avait augmenté par un facteur de 5 chez les rats qui avaient bu de l'eau contenant 36 mmol/L de nitrite. Après une prolongation subséquente de l'exposition, les taux de méthémoglobine avaient diminué de façon étonnante, ce qui évoque une adaptation métabolique à une exposition prolongée importante au nitrite (Boink et coll., 1999).

Comme le montrent les études ci-dessus, les concentrations de nitrate testées chez les animaux étaient élevées, et la concentration de nitrite la plus faible qui augmentait significativement les taux de méthémoglobine s'établissait à 250 mg/L.

9.2.2.2 Effets sur la thyroïde

Les données indiquent que l'exposition au nitrate altère le fonctionnement de la thyroïde chez les animaux de laboratoire. Des groupes de 10 rats femelles Wistar (âgées de 3 mois) ont reçu 0, 50, 100, 250 ou 500 mg/L de nitrate de sodium dans leur eau potable sur une période de 30 semaines (équivalent à 0, 36,5, 72,9, 182,3 ou 364,5 mg NO_3^- /L; Eskiocak et coll., 2005). Le poids de la thyroïde était significativement accru dans tous les groupes de traitement par rapport aux témoins, mais l'absorption par la thyroïde de l'iode radiomarké était moins grande dans le groupe ayant reçu 50 mg/L et ne différait pas significativement par rapport à ce qui a été observé chez les témoins jusqu'à ce que les doses atteignent 250 ou 500 mg/L; l'absorption de l'iode a alors augmenté, peut-être s'agissait-il d'un mécanisme de compensation ($P < 0,05$ et $P < 0,01$, respectivement). Les effets sur les concentrations sériques des hormones variaient selon la dose (aussi faible que 50 mg/L), mais des effets constants indiquant une hypothyroïdie évidente ont été observés à des doses de 250 et 500 mg/L (c.-à-d. réduction du taux sérique de la T_3 totale [$P < 0,01$ et $P < 0,05$, respectivement], réduction de la T_3 libre [les deux $P < 0,01$] et réduction de la T_4 libre [$P < 0,01$ et $P < 0,05$, respectivement]). Des modifications histopathologiques ont également été constatées aux deux doses les plus élevées. Bien que l'étude n'ait pas tenu compte de l'apport en iode ni mesuré les concentrations de nitrate dans de l'eau témoin, ces résultats semblent indiquer que le nitrate altèrent le fonctionnement de la thyroïde en faisant intervenir l'axe HPT.

De même, une diminution des taux d'hormones thyroïdiennes, des modifications histologiques et une augmentation du poids de la thyroïde ont été signalées par Zaki et coll. (2004). Des rats mâles Wistar (12 par groupe) ont reçu à volonté du nitrate de potassium dans l'eau du robinet à des concentrations de 13,55 (témoin), 50, 100, 150 ou 500 mg/L (équivalent à 8,3, 30,7, 61,4, 92,1 ou 307 mg NO_3^- /L) pendant 5 mois. Des doses de 150 mg/L de nitrate de potassium réduisaient les taux plasmatiques de T_3 de 34 % ($P < 0,05$) et les taux de T_4 de 12 %,

mais les baisses n'étaient pas statistiquement significatives. L'exposition à 500 mg/L de nitrate de potassium a abaissé les taux de T_3 et de T_4 de 44 % et de 30 %, respectivement ($P < 0,05$). L'exposition à 100, 150 et 500 mg/L de nitrate de potassium a accru le poids de la thyroïde en fonction de la dose (21 %, 45 % et 77 %; $P < 0,05$). L'examen histologique a révélé une vacuolisation et une augmentation de la taille des follicules de la thyroïde chez les rats exposés à 150 ou 500 mg/L de nitrate de potassium. Une corrélation négative entre le poids de la thyroïde et les taux plasmatiques de T_3 ($r = -0,31$; $P < 0,05$) a été observée, de même qu'entre le poids de la thyroïde et les taux plasmatiques de T_4 ($r = -0,37$; $P < 0,05$). Les auteurs ont tenté de tenir compte de l'apport en iode en administrant une diète contrôlée. Les effets observés confirment que le nitrate altère la fonction thyroïdienne par le biais de l'axe HPT.

Une étude menée en Inde (Mukhopadhyay et coll., 2005) a montré que des rats qui avaient reçu une diète contenant 3 % de nitrate de potassium pendant 4 semaines ont présenté les effets suivants : augmentation du poids de la thyroïde ($P < 0,001$), élévation des taux de TSH ($P < 0,001$) et excrétion légèrement accrue d'iode ($P < 0,001$) comparativement aux témoins. Par contre, l'activité de la thyroïde peroxydase ($P < 0,01$), les taux sériques de T_4 ($P < 0,01$) et les taux sériques de T_3 ($P < 0,001$) étaient tous réduits. Cette étude vient corroborer le rôle du nitrate dans l'altération de la fonction thyroïdienne. Une diminution de l'absorption d'iode par la thyroïde de même que des concentrations de T_3 et de T_4 ont également été signalées chez des rats après qu'ils eurent reçu une diète contenant 3 % de nitrate de potassium pendant 6 semaines (Jahreis et coll., 1991). Aucune différence significative dans la fonction thyroïdienne (mesurée par les taux de T_3 et de T_4) n'a cependant été observée chez des chiens beagle adultes qui avaient reçu 0, 300, 600 ou 1 000 mg/L de nitrite de sodium dans leur eau potable (équivalent à 0, 218,7, 437,4 ou 729 mg NO_3^-/L) pendant 1 an ni chez aucun des chiots dont la mère avait été exposée aux doses ci-dessus (Kelley et coll., 1974).

Même si ces études présentent certaines lacunes (p. ex. l'examen histologique de la thyroïde—en général, la mesure la plus probante de la perturbation de la thyroïde—a été mal effectué), elles fournissent des arguments à l'appui du rôle du nitrate dans l'altération de la fonction thyroïdienne par l'intermédiaire de l'axe HPT.

9.2.2.3 Effets sur le système vasculaire et les surrénales

Des données montrent que le nitrite joue un rôle dans l'induction de l'hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales en réduisant la pression artérielle et en stimulant l'axe rénine-angiotensine. Shuval et Gruener (1972) ont détecté des effets pulmonaires et coronariens après avoir exposé des rats (âgés de < 3 mois; huit par traitement) pendant 24 mois à de l'eau potable contenant 1 000 à 2 000 mg/L de nitrite de sodium (équivalent à 667-1 334 mg NO_2^-/L). Une étude ultérieure a révélé que l'exposition au nitrite entraînait une vasodilatation, un relâchement des muscles lisses, un abaissement de la pression artérielle (Gangolli et coll., 1994) et une hypotension transitoire chez les rats (Boink et coll., 1999). Chez deux rats Wistar se déplaçant librement, le nitrite de potassium a réduit la pression artérielle moyenne et accru la fréquence cardiaque; le chlorure de potassium n'a exercé aucun effet (Vleeming et coll., 1997). L'administration par voie intraveineuse de nitrite à des rats anesthésiés a entraîné une diminution immédiate, en fonction de la dose, de la pression artérielle, qui a précédé une élévation du taux de méthémoglobine, ce qui semble indiquer que l'hypotension est l'effet primaire du nitrite; une seule dose de 30 $\mu\text{mol/kg pc}$ a causé une baisse de 10 à 20 % de la pression artérielle (Vleeming et coll., 1997). L'abaissement de la pression artérielle n'est pas nécessairement un effet indésirable, mais peut en fait être bénéfique (Lundberg et coll., 2004, 2008).

Les surrénales régulent la pression artérielle par l'intermédiaire de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone. Des rats Wistar sevrés des deux sexes (10 de chaque sexe par dose) exposés à 1, 100, 300, 1 000 ou 3 000 mg/L de nitrite de potassium dans l'eau potable

(équivalant à 0,5, 54, 162, 541 ou 1 623 mg NO₂⁻/L) pendant 13 semaines ont présenté une hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales à toutes les doses (Til et coll., 1988). L'incidence et la gravité de l'hypertrophie de la zone glomérulée étaient proportionnelles aux concentrations de nitrite dans l'eau potable. On pense qu'il existe un lien entre les modifications des surrénales et les propriétés vasodilatatrices bien connues du nitrite et la dilatation et l'amincissement des vaisseaux sanguins après l'administration de nitrite. La vasodilatation réduit la pression artérielle, ce qui stimule l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et accroît ainsi la production d'aldostérone par la zone glomérulée des surrénales (Til et coll., 1988). D'autres études sur des rongeurs ont montré que l'hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales à la suite d'un traitement était un effet indirect de l'exposition au nitrite, car des changements correspondants dans le nitrite plasmatiques ou la fonction rénale n'ont pas été observés (Til et coll., 1997). Une étude ultérieure laisse entendre que l'hypertrophie bénigne était une adaptation physiologique à la vasodilatation induite par le nitrite plutôt qu'une lésion pathogène (Boink et coll., 1999). L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine indique que les effets ont été produits indirectement par suite de la stimulation de l'axe rénine-angiotensine (Vleeming et coll., 1997; Boink et coll., 1999). L'administration de nitrite dans l'eau potable à des rats cause donc probablement des baisses à répétition de la pression artérielle, activant de façon répétée l'axe rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui peut avoir entraîné une hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales.

9.2.2.4 Effets sur le rein

Des rats Wistar sevrés (10 de chaque sexe par dose) ont reçu 1, 100, 300, 1 000 ou 3 000 mg/L de nitrite de potassium dans leur eau potable (équivalant à 0,5, 54, 162, 541 ou 1 623 mg NO₂⁻/L) pendant 13 semaines. Les poids absolus et relatifs de la rate et des reins chez les femelles et le poids relatif des reins chez les mâles étaient accrus à la dose la plus élevée. L'augmentation du poids relatif des reins n'était pas cependant accompagnée de modifications histopathologiques des reins induites par le traitement (Til et coll., 1988). Dans une étude de contrôle effectuée par Til et coll. (1997), des rats Wistar sevrés (10 de chaque sexe par dose) ont reçu 0, 12,5, 25, 50, 100 ou 3 000 mg de nitrite de potassium/L (équivalant à 0, 6,8, 13,5, 27, 54 ou 1 623 mg NO₂⁻/L) dans l'eau potable pendant 13 semaines. Comme dans l'étude précédente, le poids relatif des reins était significativement plus élevé dans les deux groupes exposés à la plus forte dose (Til et coll., 1997).

9.2.3. Exposition prolongée et cancérogénicité

9.2.3.1 Nitrate ingérés

Des études où du nitrate de sodium a été administré à des rongeurs soit dans leur eau potable ou leur diète ont montré que la toxicité chronique du nitrate est faible.

Dans une étude s'étendant sur 18 mois, des souris NMRI femelles (100 par groupe) ont reçu du nitrate de calcium à raison de 0, 100 ou 1 000 mg/L (équivalant à 0, 61 ou 608 mg NO₃⁻/L) par jour dans leur eau potable (équivalant à 0, 30 ou 300 mg/kg pc/jour de nitrate de calcium, ou 0, 18 ou 182 mg NO₃⁻/kg pc/jour). Les souris dans le groupe le plus fortement exposé ont perdu du poids et sont mortes prématurément. Il n'y avait aucune augmentation de l'incidence de tumeurs dans les groupes auxquels on avait administré du nitrate (Mascher et Marth, 1993).

Dans une étude d'une durée de 2 ans sur la cancérogénicité, des rats F344 (50 de chaque sexe par groupe) ont consommé à volonté des diètes contenant 0 %, 2,5 % ou 5 % (0, 25 ou 50 g/L) de nitrate de sodium (équivalant à 0, 1 250 ou 2 500 mg/kg pc/jour ou 0, 910 ou 1 820 mg/kg pc/jour d'ions nitrate). Le taux de survie des animaux ayant reçu du nitrate était significativement plus élevé ($P < 0,05$) que celui des témoins. À une dose de 2 500 mg/kg pc/jour, une réduction légère à modérée du gain de poids corporel a été observée. Il n'y avait aucune

différence dans l'incidence de tumeurs dans cette étude où l'incidence des tumeurs spontanées était élevée. Le seul résultat significatif était la réduction de l'incidence de leucémies à cellules mononucléées ($P < 0,01$) dans les groupes expérimentaux (Maekawa et coll., 1982).

D'autres études effectuées chez des rats (Lijinsky et coll., 1973a) et des souris (Greenblatt et Mirvish, 1973; Sugiyama et coll., 1979) ont montré que le nitrate n'avaient aucune activité cancérogène.

9.2.3.2 Nitrite ingérés

Études sur l'alimentation de rats

Aoyagi et coll. (1980) ont fait état d'une augmentation significative des tumeurs du foie ($P < 0,05$) chez des rats Wistar mâles non consanguins qui avaient reçu pendant environ 20 mois du nitrite de sodium à une concentration de 1 600 ppm dans des aliments granulés. Ces résultats positifs étaient probablement dus aux CNN (NDMA et à la *N*-nitrosopyrrolidine [NPYR]) détectés dans les granules à des concentrations qui étaient corrélées avec celles du nitrite de sodium ajouté.

Dans une autre étude, une augmentation significative de l'incidence de tumeurs du foie a été observée chez des rats F344 femelles qui avaient reçu 2 000 mg/kg de nitrite de sodium dans leur nourriture (équivalant à 1 334 mg NO_2^- /kg) durant 2 ans (Lijinsky et coll., 1983; Lijinsky, 1984). En plus des tumeurs au foie, Lijinsky et coll. (1983) ont également observé une baisse de l'incidence de la leucémie monocyttaire chez les rats des deux sexes dans chacun des groupes traités par du nitrite. Un groupe de travail du CIRC (2010) a toutefois indiqué qu'il manquait des données sur les paramètres vitaux dans cette étude, notamment sur la courbe de croissance et la consommation d'aliments de même que sur l'apport en nitrite de sodium; il était donc impossible de mesurer l'effet des conditions nutritionnelles sur la réduction de l'incidence de la leucémie.

Dans une étude d'alimentation portant sur une longue période qui a été effectuée chez des rats F344 (50 par groupe) exposés soit à 0,2 % ou à 0,5 % de nitrite de sodium par poids (p/p) pendant jusqu'à 115 semaines, rien n'indiquait que le nitrite de sodium avait une activité cancérogène. On observait plutôt une réduction, liée à la dose, de l'incidence des lymphomes, de la leucémie et des tumeurs à cellules de Leydig du testicule (Grant et Butler, 1989).

Dans une étude de grande envergure parrainée par la Food and Drug Administration des É.-U. (Newberne, 1979), des rates Sprague-Dawley gravides ont reçu du nitrite de sodium à des concentrations de 0, 250, 500, 1 000 ou 2 000 mg/kg dans une diète à base de gélose à la caséine, de 0, 1 000 ou 2 000 mg/L dans l'eau potable, de 0, 1 000 ou 2 000 mg/kg dans une nourriture commerciale, et de 1 000 mg/kg dans une forme sèche de la gélose à la caséine. L'exposition a débuté 5 jours avant la mise bas et s'est poursuivie pendant toute la vie (jusqu'à 26 mois) des mères et des petits. L'incidence de lymphomes malins a augmenté dans tous les groupes ayant reçu du nitrite (l'incidence générale combinée était de 10,2 % vs 5,4 % chez les rats témoins). La présence de nitrosamines a été recherchée dans les échantillons d'aliments, mais n'a pas été détectée; il semble donc peu probable que des nitrosamines préformées aient été responsables de l'effet observé sur le système lymphatique. Des résultats similaires (27 % des tumeurs dans le système lymphoréticulaire vs 6 % chez les témoins) ont été enregistrés fortuitement par Shank et Newberne (1976) dans une étude où des générations F_1 et F_2 de rats de la même souche ont été exposées, de leur conception à leur mort, à une concentration de 1 000 mg/kg de nitrite de sodium dans leurs aliments. Un groupe de travail interagences du gouvernement américain (FDA, 1980a, 1980b) a cependant tiré des conclusions différentes de celles de Newberne (1979), après avoir examiné les mêmes préparations histologiques. Le groupe de travail a diagnostiqué que seul un petit nombre de lésions étaient des lymphomes et a estimé l'incidence à environ 1 % tant chez les sujets traités que chez les sujets témoins. L'écart tient à la distinction entre les lymphomes

diagnostiqués par Newberne (1979) et l'hématopoïèse extra-médullaire, la plasmacytose ou les sarcomes histiocytaires diagnostiqués par le groupe de travail. Ces dernières tumeurs ne surviennent jamais chez les humains. L'incidence d'autres types de tumeurs n'était pas accrue.

Études sur l'administration d'eau potable à des rats

Des rats Wistar mâles exposés à 0,2 % (2 g/L) de nitrite de sodium dans l'eau potable durant 9 mois ont présenté une augmentation de l'activité des enzymes suivantes : la lipoperoxydase dans les microsomes hépatiques, la phosphatase et la cathepsine dans les lysosomes hépatiques, et la superoxyde dismutase dans le cytosol (Darad et coll., 1983). Dans cette étude, les activités enzymatiques tant dans les lysosomes que dans le cytosol indiquaient une atteinte des membranes cellulaires et subcellulaires médiée par les radicaux libres chez les rats.

Chow et coll. (1980) ont administré 2 g/L de nitrite de sodium dans l'eau potable (équivalent à 1,33 g NO₂⁻/L) à des rats Sprague-Dawley mâles pendant 14 mois. En plus d'une diminution du poids du foie, les animaux ont présenté une augmentation du poids des poumons et de l'incidence de lésions pulmonaires. La mesure de certains paramètres sanguins a révélé une baisse des concentrations plasmatiques de vitamine E et des taux plus élevés de glutathion réduit dans les globules rouges.

Dans une étude de cancérogénicité, des rats F344 (50 de chaque sexe par groupe) ont reçu du nitrite de sodium dans l'eau potable à une concentration de 0, 1 250 ou 2 500 mg/L (équivalent à 0, 834 ou 1 667 mg NO₂⁻/L) durant 2 ans (Maekawa et coll., 1982). Dans le groupe de femelles exposées à la plus forte dose, le poids corporel moyen a diminué de plus de 10 % comparativement à celui des témoins après 40 semaines. Le taux de survie après 100 semaines était significativement plus élevé dans les groupes de mâles. Aucun effet cancérogène n'a été observé dans cette étude, où les animaux ont présenté une forte incidence de tumeurs spontanées. Toutefois, une diminution significative de l'incidence de leucémies à cellules mononucléées (tumeur spontanée très courante chez les rats F344) a été observée dans les groupes expérimentaux par rapport aux témoins. Une baisse similaire de l'incidence de la leucémie monocyttaire a été par la suite signalée chez des rats F344 des deux sexes exposés soit à 2 g/L de nitrite de sodium dans l'eau de boisson (1,33 g NO₂⁻/L) ou à 2 g/kg dans leur alimentation (1,33 g NO₂⁻/kg) (Lijinsky et coll., 1983) et seulement chez les rats F344 mâles (50 par groupe) exposés à des concentrations de nitrite de sodium dans les aliments de 2 000 ou 5 000 mg/kg (1 334 ou 3 335 mg NO₂⁻/kg) pendant une période allant jusqu'à 115 semaines (Grant et Butler, 1989).

Plus récemment, une étude de cancérogénicité s'étalant sur 2 ans a été effectuée sur le nitrite de sodium chez des rats F344/N dans le cadre du National Toxicology Program (NTP, 2001). Dans cette étude, des rats F344/N (50 de chaque sexe par groupe) ont reçu de l'eau potable contenant des concentrations de nitrite de sodium de 0, 750, 1 500 ou 3 000 mg/L, soit des doses moyennes de 0, 35, 70 et 130 mg/kg pc/jour chez les mâles (équivalent à 0, 23, 47 et 87 mg NO₂⁻/kg pc/jour) et de 0, 40, 80 et 150 mg/kg pc/jour chez les femelles (équivalent à 0, 27, 53 et 100 mg NO₂⁻/kg pc/jour) durant 2 ans. Le taux de survie des groupes traités était similaire à celui des témoins. Une diminution du poids corporel moyen et de la consommation d'eau a été observée chez les rats mâles et femelles exposés à la plus forte dose, et la consommation d'eau des autres groupes traités était généralement plus faible uniquement après la semaine 14. L'incidence des fibroadénomes dans différents organes était accrue chez les femelles, en particulier dans les glandes mammaires. L'incidence naturelle de ces fibroadénomes est toutefois élevée, et aucune augmentation n'a été relevée à la dose la plus forte. L'incidence de l'hyperplasie de l'épithélium du préestomac était significativement plus élevée chez les mâles et les femelles à la dose la plus forte que chez les témoins. Le NTP (2001) a conclu qu'il n'y avait aucune donnée indiquant que le nitrite de sodium était cancérogène dans les conditions de l'étude.

Une augmentation significative de l'incidence (18 % vs 2 % dans le groupe témoin constitué 11 mois plus tôt, $P < 0,002$) de papillomes spinocellulaires du préestomac a également été observée chez des rats MRC Wistar des deux sexes exposés à une forte dose de nitrite de sodium (3 000 mg/L dans l'eau potable pendant au moins 1 an) et suivis pendant toute leur vie (Mirvish et coll., 1980).

Lijinsky (1984) a relevé une augmentation significative de l'incidence des tumeurs du foie chez des rats F344 femelles (mais non mâles) qui avaient reçu 2 000 mg/L de nitrite de sodium dans leur eau potable (1 334 mg NO_2^-/L) durant 2 ans. Chose intéressante, l'incidence de tumeurs n'a pas augmenté chez des rats Sprague-Dawley également exposés à 2 000 mg/L (1 334 mg NO_2^-/L) de nitrite de sodium pendant une période similaire (Taylor et Lijinsky, 1975).

Étude sur l'alimentation et le gavage de souris

Des souris ICR exogames des deux sexes (30 de chaque sexe) ont reçu du nitrite de sodium à raison de 70 mg/kg pc (47 mg NO_2^-/kg) une fois par semaine par gavage pendant 10 semaines, puis ont vécu sans traitement jusqu'à 18 mois; elles n'ont pas présenté une incidence significativement accrue de tumeurs (lymphomes, tumeurs pulmonaires, hépatiques) (Yoshida et coll., 1993). De même, dans une étude d'alimentation, des souris C57BL/6 mâles et femelles qui avaient reçu du nitrite de sodium (5 000 mg/kg ou 3 335 mg NO_2^-/kg) dans leur nourriture pendant 1 an n'ont pas présenté une incidence plus forte de tumeurs comparativement aux témoins (Krishna Murthy et coll., 1979). Aucune étude d'alimentation d'une durée de 2 ans chez des souris n'a été publiée.

Étude sur l'administration d'eau potable à des souris

Des souris suisses (40 de chaque sexe) exposées 5 jours/semaine pendant 28 semaines à 1 000 mg/L de nitrite de sodium dans l'eau potable (dose chronique maximale tolérée dans cette étude) (667 mg NO_2^-/L) qui avaient ensuite bu de l'eau de robinet jusqu'à la semaine 40 n'ont pas présenté de tumeurs du poumon (Greenblatt et coll., 1971). Des résultats négatifs ont également été obtenus pour des souris mâles de la souche A (40 par groupe) exposées à 1 000 ou 2 000 mg/L de nitrite de sodium dans l'eau potable (667 ou 1 334 mg NO_2^-/L), 5 jours par semaine pendant 20 à 25 semaines et euthanasiées 10 à 13 semaines plus tard (Greenblatt et Mirvish, 1973).

L'exposition à vie de souris de souche VM (connues pour leur susceptibilité à la formation spontanée de gliomes) à 2 000 mg/L de nitrite de sodium dans leur eau potable tant *in utero* que durant le reste de leur vie n'a pas accru l'incidence de gliomes cérébraux (Hawkes et coll., 1992).

L'exposition à vie de souris C57BL/6 femelles (avant et durant la grossesse, la lactation et jusqu'à la mort naturelle) et de la progéniture femelle de souris (C57BL/6 \times BALB/c) F_1 (ci-après appelées B6CF₁) à 184 ou 1 840 mg/L de nitrite de sodium dans l'eau potable (équivalent à 30,7 ou 310 mg/kg pc/jour; 20,5 ou 205 mg $\text{NO}_2^-/\text{kg pc/jour}$) n'a pas entraîné d'augmentation de l'incidence de tumeurs (Anderson et coll., 1985). À noter que des hausses significatives des lymphomes ($P = 0,029$) et des tumeurs pulmonaires ($P < 0,05$) ont été observées uniquement chez les souris B6CF₁ mâles exposées dès la conception à la dose plus faible de 184 mg/L, mais non à la dose plus élevée de 1 840 mg/L.

Afin de vérifier le pouvoir tumorigène possible du nitrite de sodium, une étude de toxicité chronique a été effectuée chez des souris ICR (50 de chaque sexe par groupe), qui avaient reçu pendant plus de 18 mois de l'eau de boisson contenant 0, 1 250, 2 500 ou 5 000 mg/L de nitrite de sodium (la dose la plus élevée étant la dose maximale tolérée) (équivalent à 0, 834, 1 667 ou 3 335 mg NO_2^-/L) (Inai et coll., 1979). Aucune différence dans l'incidence de tumeurs, le temps de développement de chaque tumeur classée histologiquement ni dans le type de tumeur n'a été observée chez les groupes exposés par rapport aux témoins.

Dans une étude de cancérogénicité s'étalant sur 2 ans (NTP, 2001), des souris B6C3F₁ (50 de chaque sexe par groupe) ont été exposées chaque jour à de l'eau potable contenant des concentrations de nitrite de sodium de 0, 750, 1 500 ou 3 000 mg/L (égales à des doses moyennes de 0, 60, 120 et 220 mg/kg pc/jour [0, 40, 80 et 147 mg NO₂⁻/kg pc/jour] dans le cas des mâles et de 0, 45, 90 et 165 mg/kg pc/jour [0, 30, 60 et 110 mg NO₂⁻/kg pc/jour] dans le cas des femelles). Dans l'ensemble, il n'y avait aucune différence dans le taux de survie entre les groupes exposés et les témoins, bien que le poids corporel moyen ait été plus faible chez les femelles exposées à la plus forte dose. Les groupes exposés ont généralement consommé moins d'eau que les groupes témoins. L'incidence de papillomes spinocellulaires ou de cancers (combinés) du préestomac chez les souris femelles suivait une « tendance positive liée à la dose » (non statistiquement significative), les fréquences respectives étant les suivantes : 1/50, 0/50, 1/50 et 5/50 à 0, 45, 90 et 165 mg/kg pc/jour (équivalant à 0, 30, 60 et 110 mg NO₂⁻/kg pc/jour). L'incidence de l'hyperplasie de l'épithélium glandulaire de l'estomac était significativement plus élevée chez les mâles exposés à la plus forte dose. À partir des résultats globaux de l'étude, le NTP (2001) a conclu qu'on disposait de données équivoques à l'appui de l'activité cancérogène du nitrite de sodium compte tenu de la tendance positive dans l'incidence des papillomes spinocellulaires et des cancers (combinés) du préestomac.

Promotion du cancer

Le rôle du nitrite dans la promotion du cancer a été étudié. Dans un modèle multi-organes où un effet a été initié au moyen de divers agents cancérogènes à des rats F344 (15 par groupe), une forte dose de nitrite de sodium dans l'eau potable (3 000 mg/L, équivalant à 2 000 mg NO₂⁻/L) a fortement favorisé le développement de lésions du préestomac mais a inhibé l'apparition de lésions de l'épithélium glandulaire de l'estomac lorsque ces animaux ont reçu des antioxydants phénoliques (catéchol, 3-méthoxycatéchol ou hydroxyanisole butylé) avant ou sans exposition antérieure à des substances cancérogènes. De plus, les effets de promotion de la cancérogenèse exercés par le catéchol dans cette étude étaient évidents uniquement en association avec le nitrite de sodium (Hirose et coll., 1993). La promotion de la cancérogenèse du préestomac par le nitrite de sodium a également été observée dans une étude où des rats Fischer mâles prétraités par la *N*-méthyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine ont été exposés à 0,3 % de nitrite de sodium dans leur eau potable (Yoshida et coll., 1994).

L'exposition de souris Balb/c à des doses plus faibles de nitrite de sodium dans l'eau potable (0, 5, 50, 500 et 2 000 mg/L, équivalant à 0, 3, 33, 333 et 1 334 mg NO₂⁻/L) a également accéléré le développement d'une leucémie induite par les virus leucémogènes de Rauscher, Mazurenko et Gross (Ilnitsky et Kolpakova, 1997).

Conclusion

En général, dans la plupart des études examinant le potentiel tumorigène du nitrite de sodium (également les expériences de cancérogenèse transplacentaire) chez des rats (Newberne, 1979; Mirvish et coll., 1980; Maekawa et coll., 1982; Lijinsky et coll., 1983) ou des souris (Inai et coll., 1979; Hawkes et coll., 1992), on n'a observé aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs chez les sujets comparativement à des témoins non traités. Les résultats des études n'ont pas fourni des preuves systématiques de la cancérogénicité du nitrite en soi, parce que les tumeurs signalées dans le tissu lymphatique (Shank et Newberne, 1976; Newberne, 1979), le préestomac (Mirvish et coll., 1980; NTP, 2001) et le foie (Aoyagi et coll., 1980; Lijinsky et coll., 1983; Lijinsky, 1984) n'ont pas été confirmées dans d'autres études (Inai et coll., 1979; Maekawa et coll., 1982; Lijinsky et coll., 1983; Grant et Butler, 1989). Le potentiel cancérogène du nitrite de sodium chez les rongeurs demeure donc controversé.

9.2.4 Administration simultanée de nitrate/nitrite et de composés nitrosables

En soi, le nitrate et le nitrite n'étaient pas cancérogènes chez les animaux de laboratoire dans la plupart des études où seules ces substances ont été administrées (Mirvish et coll., 1980; Lijinsky et coll., 1983; OMS, 2007). Quand du nitrite était administré en même temps que des composés *N*-nitrosables (ci-après appelés composés nitrosables), soit des amines ou des amides, des tumeurs, un effet mutagène ou d'autres effets toxiques similaires à ceux induits par les CNN cancérogènes (nitrosamines et nitrosamides) ont cependant été enregistrés, ce qui témoigne d'une formation endogène. Ce n'était pas le cas pour l'administration simultanée de nitrate et de composés nitrosables à des rongeurs.

Un vaste éventail d'essais de toxicité, de mutagénicité et de cancérogénicité ont été effectués pour évaluer les effets biologiques de l'administration de composés nitrosables soit avec du nitrate ou avec du nitrite.

La co-administration de nitrate et de composés nitrosables à des rongeurs a donné des résultats négatifs (Greenblatt et Mirvish, 1973; Friedman et Staub, 1976). On dispose toutefois de données suffisantes indiquant que le nitrate doivent être réduits initialement en nitrite, un des précurseurs de la réaction endogène de nitrosation, pour participer à ce processus (CIRC, 2010). Une étude a également montré que les rongeurs (rats et souris) comptaient moins de bactéries dans leur bouche que les humains et sont incapables de réduire le nitrate oraux en nitrite (Mirvish, 1994). En effet, lorsque Fong et coll. (1980) ont exposé des rats Sprague-Dawley (50 mâles par groupe) chroniquement infectés par des souches connues d'*E. coli* à des doses fixes de nitrate (1 000 mg/L) et d'aminopyrine (1 000 mg/L) dans l'eau potable pendant 1,5 an, ils ont découvert des tumeurs qui n'étaient pas observables chez les rats non infectés. Les auteurs ont laissé entendre que les infections bactériennes jouent un rôle important dans l'induction subséquente de tumeurs chez les animaux dont la nourriture contient de fortes concentrations de nitrate et d'amines. Ainsi, la réduction de nitrate en nitrite par *E. coli* chez les rats pourrait expliquer les résultats positifs obtenus dans l'étude ci-dessus.

La co-administration de nitrite et de composés nitrosables dans l'eau potable ou la nourriture à des hamsters, des souris et des rats a entraîné des effets toxiques caractéristiques des CNN apparentés (nitrosamines ou nitrosamides). Au nombre de ces effets figuraient des effets généraux, une modification du matériel génétique (réduction de la synthèse d'acide désoxyribonucléique [ADN], méthylation des acides nucléiques) et une augmentation de l'incidence de tumeurs. Le nitrite et les composés nitrosables sont tous deux des précurseurs connus de la formation de CNN. En revanche, l'administration exclusive de précurseurs de CNN n'a pas causé de tels effets (Asahina et coll., 1971; Lijinsky et Greenblatt, 1972; Astill et Mulligan, 1977). Parmi les composés nitrosables étudiés, citons des médicaments, des pesticides et des composés alimentaires (aliments).

Après l'administration orale de précurseurs nitrosables (p. ex. amines secondaires [DMA, méthylbenzylamine] ou des amines tertiaires [aminopyrine]) en même temps que de fortes doses de nitrite de sodium (dans la nourriture ou l'eau potable ou dans diverses combinaisons), des effets toxiques caractéristiques des CNN apparentés ont été observés chez des souris, des rats et des hamsters, notamment : inertie progressive, anorexie, ascite, perte de poids, décès et nécrose hépatique. L'administration de nitrite de sodium ou du précurseur nitrosable seul n'a pas entraîné ces effets (Asahina et coll., 1971; Lijinsky et coll., 1973b; Astill et Mulligan, 1977; Lin et Ho, 1992).

Les auteurs ont laissé entendre que le nitrite peuvent réagir *in vivo* avec des substances nitrosables pour former des CNN cancérogènes, ce qui pourrait accroître le risque de cancer (Lijinsky et Taylor, 1977; Lijinsky, 1984). Comme il est bien établi que l'estomac est le siège de la réaction de nitrosation, on a présumé, dans la plupart des études, que les CNN avaient été formés à l'intérieur de l'estomac et non dans les aliments, bien que des analyses chimiques des

CNN dans les aliments n'aient pas été effectuées. De nombreux composés nitrosables dans l'environnement, notamment des composés alimentaires, des médicaments et des produits chimiques agricoles et industriels ont induit des tumeurs par suite de la formation endogène de CNN lorsqu'ils étaient administrés à des animaux de laboratoire en même temps que du nitrite (Yamamoto et coll., 1989). Dans un certain nombre d'études de toxicité chronique, l'administration orale de nitrite de sodium dans l'eau potable en même temps que certains composés nitrosables dans la nourriture (ou vice versa) ou des deux substances soit dans l'eau potable ou la nourriture a causé diverses tumeurs chez des rats, des souris et des hamsters. Les deux précurseurs (le nitrite de sodium et la substance nitrosable) ont été habituellement administrés séparément ou mélangés juste avant leur administration aux animaux, afin d'éviter toute réaction chimique avant l'ingestion. La plupart de ces combinaisons ont contribué à accroître l'incidence des tumeurs, peu importe la durée de l'exposition (voir les tableaux 2 et 3 ci-dessous).

Comme l'a montré l'étude de Mirvish (1975b), les amines et les amides qui augmentent l'incidence des tumeurs sont nombreuses : *n*-dibutylamine, diméthylurée, *n*-méthylaniline, pipérazine, morpholine, butylurée, éthylurée, éthylthio-urée, méthylurée, aminopyrine, bis(2-hydroxypropyl)amine, diphénylamine, heptaméthylèneamine, *N*-méthylbenzylamine, *N*-méthylaniline, imidazolidinone et diverses substances chimiques dans l'environnement et médicaments, notamment oxytétracycline, disulfirame, diméthylododécylamine-*N*-oxyde, chlorhydrate de diphénylhydramine, *N*-méthylcyclohexylamine, imidazoline, *N*-méthyl-*N'*-nitroguanidine et *N*⁶-méthyladénosine. Aucune tumeur n'a été induite par l'administration de nitrite en plus des amines fortement basiques (diéthylamine, DMA et pipéridine) ou de nitrite en plus des amides *N*-méthylacétamide, *N*-méthyluréthane, *N*-éthyluréthane, phénylurée, 1-méthyl-3-acétylurée ou hydantoïne, bien que les dérivés nitroso correspondants soient des agents cancérogènes connus.

Dans certains cas, des extraits d'aliments ont été utilisés comme sources de précurseurs nitrosables, condition qui se rapproche davantage de l'exposition humaine réelle.

Les organes cibles du cancer étaient également variés, notamment le foie, le poumon, le système lymphatique, le préestomac, la vessie et l'utérus (voir les tableaux 2 et 3 ci-dessous). La plupart du temps, les tumeurs qui se développaient présentaient les mêmes caractéristiques que celles induites par les dérivés nitroso présumés des composés nitrosables, ce qui évoque une formation endogène.

9.2.4.1 Exposition de courte durée au cancer

Le tableau 2 donne un aperçu sommaire de certaines des études où l'administration de nitrite avec des amines ou des amides à des animaux de laboratoire pendant moins de 1 an (habituellement 10 à 28 semaines) a provoqué un cancer.

Tableau 2. Études de courte durée sur les effets sur le cancer de l'administration concomitante de nitrite et d'amines/amides

CN	Concentration de CN		Concentration de nitrite		Souche, nombre par sexe	Durée d'exposition (semaines)	Résultats
	EP (mg/L)	Aliments (mg/kg)	EP (mg/L)	Aliments (mg/kg)			
Rats à des taux significativement plus faibles de TSH							
AMP	0, 250, 1000		0, 250, 1000		SD, F et M	30–50	Tumeurs malignes du foie ^A
DSF		0, 1000		0, 2000	F344, 20/sexe	78	Tumeurs de l'œsophage, de la langue, tumeurs spinocellulaires de l'estomac et tumeurs de la cavité nasale ^B
HMI	0, 2000		0, 2000		SD, 15/sexe	28	Tumeurs gastro-œsophagiennes, de la langue, de l'oropharynx, du poumon et de la cavité nasale ^{A, C}
Souris							
DMA		5900	1000		Su, 20–40/sexe	28	Aucune tumeur ^D
EU			0, 1000		Su, 31–144 A	28	Adénomes pulmonaires ^E
MAni		1950	1000		Su, 20–40/sexe	28	Adénomes pulmonaires ^D
Mor		0, 6250, 6330	500–2000		Su, 20–40/sexe	10–28	Adénomes pulmonaires ^{D, F}
MU		0, 2680, 5360	500–2000		Su, 31–144 A	10–28	Tumeurs pulmonaires ^{E, F}
Pip		690–18 750	50–2000		Souche A, 40 M	20–25	Tumeurs du foie ^G
Pip		0–6330	500–2000		Su, 20–40/sexe	10–28	Tumeurs pulmonaires ^{D, F}

Abréviations : A, animaux; AMP, aminopyrine; CN, composé nitrosable; DMA, chlorhydrate de diméthylamine; DSF, disulfirame : EP, eau potable; EU, éthylurée; F, femelles; HMI, heptaméthylèneimine; M, mâles; MAni, méthylaniline; Mor, morpholine; MU, méthylurée; Pip, pipérazine; SD, Sprague-Dawley; Su, Suisse.

Références : A, Lijinsky et coll. (1973b); B, Greenblatt et coll. (1971); C, Lijinsky et Reuber (1980); D, Mirvish et coll. (1972); E, Taylor et Lijinsky (1975); F, Mirvish et coll. (1975); G, Greenblatt et coll. (1973).

Le 2-acétyl aminofluorène (AAF) est l'un des composés modèles le plus intensément utilisée pour étudier le métabolisme et la cancérogénicité des arylamides et des amines. Dans une étude de longue durée, Hsu et coll. (1997) ont examiné l'effet du nitrite de sodium sur le pouvoir tumorigène de l'AAF chez des rats Wistar auxquels on avait administré de l'AAF et du nitrite de sodium pendant 12 semaines. Les rats ont été divisés en cinq groupes : le groupe I a servi de témoin; le groupe II a reçu 0,3 % de nitrite de sodium; le groupe III a reçu 0,02 % d'AAF exclusivement; et les groupes IV et V ont reçu de l'AAF et du nitrite de sodium (0,2 % et 3 %, respectivement) dans leur nourriture. À la fin de l'expérience, tous les rats dans les groupes III, IV et V ont développé un carcinome hépatocellulaire débutant, notamment une hépatomégalie avec des foyers et des nodules néoplasiques de taille variable. Une atteinte grave a été observée chez les rats qui avaient reçu de l'AAF et du nitrite de sodium. L'administration d'AAF pendant

3 mois a élevé les concentrations des protéines c-Fos, c-Jun et c-Myc dans le foie des rats; ces élévations étaient amplifiées significativement ($P < 0,001$) par le nitrite de sodium.

L'effet sur l'induction du cancer de l'ingestion de poissons et fruits de mer, en particulier le populaire calmar qui contient de fortes concentrations d'amines présentes à l'état naturel, comme la DMA, la triméthylamine (TMA) et l'oxyde de *N*-triméthylamine (OTMA), a également été examiné. Les rats qui avaient reçu 10 % de calmar (quantité correspondant à 0,19 % de DMA) avec ou sans 0,3 % de nitrite de sodium pendant 10 mois sont devenus languissants et ont présenté une réduction marquée de leur poids corporel et du poids de leur foie. À la fin de cette expérience, une élévation significative des concentrations sériques de l'enzyme hépatique gamma-glutamate transférase a été observée dans les groupes qui avaient reçu à la fois du nitrite de sodium et une espèce nitrosable (calmar ou DMA pur), avec ou sans vitamine C ($0,01 < P < 0,02$). Deux des 12 rats (16 %) qui avaient ingéré 10 % de calmar seulement ont développé un cancer du foie. L'administration simultanée de 10 % de calmar et de 0,3 % de nitrite de sodium a augmenté l'incidence du cancer du foie à 33 % (4/12); une splénomégalie a également été constatée. L'ajout de 0,3 % de vitamine C à l'alimentation des rats a réduit l'incidence du cancer de 18 % (2/11). Toutefois, l'administration de 0,19 % de DMA seule ou en association avec le nitrite de sodium n'a pas induit de tumeurs chez les rats. Les auteurs ont conclu que certains constituants du calmar autres que la DMA peuvent jouer un rôle dans la cancérogenèse. En effet, d'autres tests ont révélé qu'en plus de la DMA (0,19-0,2 %), le calmar acheté de diverses sources dans cette expérience renfermait des concentrations extrêmement élevées de OTMA (4 %), qui peut également interagir *in vivo* pour former de la NDMA cancérogène (Lin et Ho, 1992).

L'éthylénethio-urée (ETU) est une des principales impuretés ainsi qu'un produit de la dégradation et du métabolisme des éthylène-bis-dithiocarbamates, fongicides utilisés pour le traitement global des légumes, des plantes et des fruits. Pour examiner sa biotransformation dans l'estomac et l'augmentation résultante de l'incidence des tumeurs, Yoshida et coll. (1993) ont administré par voie orale pendant 10 semaines des doses concomitantes d'ETU (25, 50 et 100 mg/kg pc) et de nitrite de sodium (17,5, 35 et 70 mg/kg pc) par gavage à des souris ICR (30 de chaque sexe par groupe), qu'on a laissées vivre ensuite sans traitement jusqu'à 18 mois après la première dose. Par la suite, ils ont étudié l'effet tumorigène sur certains tissus cibles. Ces traitements ont entraîné un développement plus précoce de tumeurs ou des augmentations proportionnelles à la dose de l'incidence de tumeurs du tissu lymphatique, du poumon, du préestomac, des glandes de Harder et de l'utérus, alors que l'administration exclusive soit d'ETU, soit de nitrite de sodium n'a pas causé d'activité cancérogène.

Dans leur étude quantitative, Greenblatt et Mirvish (1973) ont constaté que le nombre d'adénomes pulmonaires par souris était à peu près proportionnel à la concentration de pipérazine dans les aliments et au carré de la concentration de nitrite dans l'eau potable. Dans cette étude, l'effet tumorigène était très dépendant de la dose; par exemple, si on réduisait la dose des deux substances réagissantes par un facteur de 10, la production de mononitrosopipérazine diminuerait de 1 000 fois.

L'effet de l'administration concomitante de nitrite et d'acides aminés à des rats et à des souris (Garcia et Lijinsky, 1973; Greenblatt et coll., 1973) ou de nitrite et de triméthylamine à des rats (Mirvish, 1975b; Mirvish et coll., 1975) n'était cependant pas significatif.

Dans toutes les études ci-dessus, l'administration exclusive à des animaux de laboratoire de nitrite, d'amines ou d'amides n'entraînait pas la formation de tumeurs.

9.2.4.2 Exposition prolongée menant au cancer

Certaines des études examinées sont résumées au tableau 3.

Tableau 3. Études de longue durée des effets sur le cancer de l'administration concomitante de nitrite et d'amines/amides

CN	Concentration de CN		Concentration de nitrite		Souche, nombre par sexe	Durée d'exposition	Résultats
	EP	Aliments	EP	Aliments			
Composés de synthèse							
CAIn, CPM, DPH		0,2 g/L		0,2 g/L	Rats F344, 20–24 M	À vie	Tumeurs du foie (carcinomes hépatocellulaires et nodules néoplasiques) ^A
DDAO	2 g/L		2 g/L				
BHPA		10 000 mg/kg	0, 1500, 3000 mg/L		Rats Wistar, 20 M	À vie	Tumeurs de la cavité nasale, du poumon, de l'œsophage, du foie et de la vessie ^B
Cim					Souris B6CF ₁ ^a , 40–80 M	À vie	Tumeurs du poumon et du système hématopoïétique ^C
DEA	0, 2000, 4000 mg/L		0, 400, 800 mg/L		Cobayes, 20 M	2,5 ans	Aucune tumeur ^D
EU, MU	0,01 %, 0,03 %			0,3 %	Rat SD, 10/sexe	2 ans	Tumeurs neurogènes et lymphoïdes ^E
Mor		1000 mg/kg		1000 mg/kg	Rats SD, 94–172/sexe	125 semaines	Carcinome hépatocellulaire ^F
Mor	0, 3000 mg/L		0, 3000 mg/L		Rats Wistar, 40 M	2 ans	Tumeurs du foie ^G
Mor		10 000 mg/kg	2 g/L		Rats Wistar, 40 M	À vie	Carcinome hépatocellulaire ^H
Mor		1000 mg/kg		1000 mg/kg	Hamster S, 24–55/sexe	110 semaines	Carcinomes du foie ^F
Extraits d'aliments							
Poisson		8 %, 32 %, 64 %		0,12 %	Rats F344, 50/sexe	104 semaines	Adénomes et carcinomes à cellules rénales, proportionnel à la dose ^I
Viande		40 %		200, 5000 mg/kg	Rats Wistar, 30/sexe	À vie	Aucune tumeur ^J
Viande		45 %		200–4000 mg/kg			Aucune tumeur ^K

Abréviations : Aln, allantoïne; BHPA, bis(2-hydroxypropyl)amine; Cim, cimétidine; CN, composé nitrosable; DDAO, *N*-oxyde de *N*, *N*-diméthylododécylamine; DEA, diéthylamine; DPH, chlorhydrate de diphenhydramine; EP, eau potable; EU, éthylurée; M, mâles; MCP, maléate de chlorphéniramine; Mor, morpholine; MU, méthylurée; S, syrien; SD, Sprague-Dawley.

^a Un croisement entre des souris C57BL/6 femelles et des souris BALB/c mâles.

Références : A, Lijinsky (1984); B, Yamamoto et coll. (1989); C, Anderson et coll. (1985); D, Sen et coll. (1975); E, Koestner et Denlinger (1975); F, Shank et Newberne (1976); G, Mirvish et coll. (1976); H, Mirvish et coll. (1983); I, Furukawa et coll. (2000); J, van Logten et coll. (1972); K, Olsen et coll. (1984).

9.2.4.3 Études des interactions avec les antioxydants

Certaines études ont montré que l'incidence de tumeurs est réduite par certaines substances alimentaires, telles que la vitamine C (Mirvish et coll., 1975, 1976, 1983; Chan et Fong, 1977; Mokhtar et coll., 1988), l'acide gallique (Mirvish et coll., 1975), le soja (Mokhtar et coll., 1988) ou l'extrait de thé (Xu et Chi, 1990). La capacité de ces diverses substances de réduire les tumeurs dépendrait de certains facteurs comme la dose administrée, le moment de l'administration (efficacité nulle si le CN est déjà formé) de même que la présence d'autres substances durant l'administration.

9.2.4.4 Conclusion

Dans la plupart des études susmentionnées, des doses incroyables de nitrite et d'amines ou d'amides ont été utilisées, qui n'ont rien à voir avec l'exposition humaine normale (Lijinsky, 1984; Bartsch et coll., 1988); rares sont les enquêtes où on s'est servi de faibles doses (Mirvish, 1975b). En outre, les résultats indiquent que l'organe cible des tumeurs dépend non seulement de l'espèce et de la souche de l'animal testé, mais également de la nature du composé nitrosable étudié et probablement de sa dose. Enfin, un des plus importants aspects de l'exposition combinée au nitrite et à des composés nitrosables est le vaste éventail d'organes cibles (tableaux 1 et 2).

Les résultats de ces études évoquent l'existence d'un rôle de la nitrosation endogène dans la tumorigenèse, parce que les auteurs ont parfois constaté que les tumeurs observées présentaient des caractéristiques similaires à celles induites par les dérivés nitroso des composés nitrosables testés (Yamamoto et coll., 1989).

9.2.5 Génotoxicité de l'administration concomitante de nitrite et de composés nitrosables

9.2.5.1 In vivo

Il a été établi que l'administration concomitante de nitrite et de composés nitrosables était mutagène, induisait des modifications génétiques soit par réduction de la synthèse de l'ADN ou par méthylation des acides nucléiques (Montesano et Magee, 1971; Friedman et Staub, 1976).

Après l'administration par gavage de [¹⁴C]méthylurée en plus de nitrite à des rats, de la 7-[¹⁴C]méthylguanidine a été détectée dans les acides nucléiques de l'estomac, de l'intestin et du foie, présence qui a été attribuée à la formation de [¹⁴C]méthylnitroso-urée (Montesano et Magee, 1971). De même, après l'administration par gavage de DMA en plus de nitrite à des souris, une méthylation en position 7 de la guanine (7-[¹⁴C]méthylguanidine) et une inhibition de la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN) et des protéines ont été observées dans le foie et imputées à la formation de NDMA (Friedman et coll., 1972). Gombar et coll. (1983) ont également pu détecter de la 7-[¹⁴C]méthylguanidine dans l'urine de rats Wistar mâles qui avaient reçu par gavage de très faibles doses de [¹⁴C]aminopyrine et de nitrite de sodium : 0,3 et 0,053 mg/kg pc (équivalent à 0,035 mg NO₂⁻/kg pc), respectivement.

Friedman et Staub (1976) ont évalué l'effet mutagène de l'administration combinée par voie orale de méthylurée (2 000 mg/kg pc) et de nitrite de sodium (0, 100 ou 150 mg/kg pc, équivalent à 0, 67 ou 100 mg NO₂⁻/kg pc) dans l'eau potable en mesurant l'absorption de la [³H]thymidine dans l'ADN testiculaire de souris suisses mâles (synthèse de l'ADN testiculaire). La synthèse de l'ADN a été quantifiée 3,5 heures après l'administration du médicament en calculant l'absorption dans l'ADN d'une perfusion pendant 30 minutes de 0,37 MBq de [³H]thymidine. L'administration par voie orale à des souris suisses (quatre par groupe) de combinaisons de 2 000 mg/kg pc de méthylurée et de 150 mg/kg pc de nitrite de sodium (équivalent à 100 mg NO₂⁻/kg pc) a entraîné la synthèse gastrique de nitrosométhylurée et a inhibé la synthèse de l'ADN testiculaire de 83 %. Les combinaisons de 1 000 mg/kg pc de

méthylurée et de 100 mg/kg pc de nitrite de sodium (équivalent à 67 mg NO₂⁻/kg pc) a inhibé de 75 % la synthèse de l'ADN. Lorsqu'on combinait la DMA et le nitrite de sodium, ce qui provoquait la synthèse gastrique de NDMA, des inhibitions de 65 % et de 57 % ont été observées à des concentrations de DMA de 2 000 mg/kg pc et de nitrite de sodium de 150 mg/kg pc (équivalent à 100 mg NO₂⁻/kg pc) ainsi qu'à des concentrations de 1 000 mg/kg pc de DMA et de 100 mg/kg pc de nitrite de sodium (équivalent à 67 mg NO₂⁻/kg pc), respectivement. Dans des expériences distinctes, la NDMA (50 mg/kg pc, par voie orale) et la *N*-nitrosodiéthylamine (100 mg/kg pc, par voie intrapéritonéale) ont inhibé l'absorption de thymidine de 30 % et de 89 %, respectivement.

La synthèse non programmée de l'ADN (UDS) était significativement accrue dans les leucocytes de six des 10 sujets après divers repas consistant en viande salaisonnée ou en poisson et légumes (renfermant diverses quantités de nitrate, de nitrite et de nitrosamines), bien qu'aucune corrélation n'ait pu être établie avec les concentrations de nitrate, de nitrite ou de nitrosamines alimentaires ni avec les taux sanguins de nitrosamines (Kowalski et coll., 1980). Dans une autre étude, Miller (1984) a découvert que le nitrite ingérés (contenus dans la salade) n'avaient aucun effet sur le niveau d'UDS dans les leucocytes en circulation après la consommation par des sujets humains (10 hommes, 10 femmes) d'un repas renfermant des amines. L'auteur a conclu que bien que l'UDS parfois observée après un repas puisse être associée à une lésion de l'ADN induite par des CNN formés *in vivo*, le nitrite alimentaire n'est pas en soi directement responsables.

9.2.5.2 *In vitro*

Dans des tests sanguins avec cellules hôtes chez la souris, l'administration combinée de nitrite et de DMA, de morpholine ou d'aminopyrine a induit une activité mutagène dans les micro-organismes testés, *Salmonella typhimurium* dans le cas de la DMA et de la morpholine et *Schizosaccharomyces pombe* dans le cas de l'aminopyrine (Edwards et coll., 1979; Whong et Ong, 1979; Whong et coll., 1979; Barale et coll., 1981).

Inui et coll. (1978, 1980) ont exposé des hamsters syriens à diverses doses de nitrite de sodium et de morpholine ou d'amidopyrine *in utero* en administrant par voie orale ces substances aux mères. Des mutations génétiques, objectivées par la formation de micronoyaux et la transformation morphologique ou maligne des cellules, ont été observées dans des cellules embryonnaires cultivées, fort probablement à cause de l'activité transplacentaire des nitrosamines formées par voie endogène chez les mères. Il n'y avait aucune augmentation des aberrations chromosomiques.

Gatehouse et Tweats (1982) ont effectué le test NAP (*nitrosation assay procedure*) en ajoutant 40 mmol de nitrite de sodium par litre au suc gastrique normal à l'état de jeûne de volontaires humains en santé non traités. Les données montrent clairement qu'un tel traitement provoque la formation de dérivés ayant une activité mutagène spécifique pour *S. typhimurium* TA1537 (la souche recommandée pour le test NAP), mais non pour *S. typhimurium* TA1535 ou TA98. Une telle activité peut résulter de la nitrosation de phénols, de carbazoles et d'indoles, qui sont présents à l'état naturel dans le suc gastrique. Dans ces expériences, la formation de concentrations détectables d'espèces mutagènes dans le suc gastrique à jeun n'était cependant détectable qu'à des doses de nitrite qui dépassaient de 2 000 fois les concentrations normalement attendues *in vivo* et de 300 fois celles obtenues après un repas riche en nitrite.

Le traitement de certains de ces produits alimentaires (poisson, haricots, borscht) au moyen de nitrite de sodium (1 000 et 5 000 mg/kg, équivalent à 667 et 3 334 mg NO₂⁻/kg) à un pH de 3,0 a entraîné l'apparition d'une activité mutagène dans *S. typhimurium* en présence et en l'absence d'un système d'activation métabolique. Les activités mutagènes de produits de nitrosation d'aliments japonais (après traitement par du nitrite à un pH de 4,2) ont également été

observées dans *S. typhimurium*, avec et sans activation métabolique (Marquardt et coll., 1977; Weisburger et coll., 1980).

On s'est beaucoup intéressé dans la presse scientifique à la capacité des médicaments contenant des amines de produire des CNN mutagènes par le processus de nitrosation. En effet, la plupart des CNN formés par des médicaments nitrosables ont produit une réponse positive dans un ou plusieurs tests de génotoxicité à court terme (Brambilla et Martelli, 2005, 2007). Andrews et coll. (1980) ont montré que les produits de la nitrosation de plusieurs médicaments (traitement par du nitrite de sodium dans un milieu acide) possédaient une activité mutagène dans un test sur bactérie faisant appel à *S. typhimurium*. Dans sa recension, Brambilla (1985) a noté que les produits de la nitrosation de plusieurs médicaments (après traitement par du nitrite en milieu acide) a causé une fragmentation de l'ADN dans des cellules d'ovaire de hamster chinois *in vitro*.

Dans une vaste recension, Brambilla et Martelli (2007) ont constaté que 173 des 182 (95 %) médicaments examinés dans diverses conditions expérimentales afin de mesurer leur capacité de réagir avec le nitrite ont formé des CNN ou d'autres espèces réactives. En outre, 136 médicaments administrés soit en association avec du nitrite, soit avec leur produit de nitrosation ont été étudiés dans des tests de génotoxicité à court terme ou dans des tests de cancérogenèse à long terme visant à établir leurs effets génotoxiques et cancérogènes, et 112 d'entre eux (82,4 %) ont produit au moins une réponse positive. Dans le cas des dérivés *N*-nitroso de 26 médicaments, il était possible de calculer le potentiel génotoxique correspondant à partir des résultats d'études sur leur capacité d'induire une fragmentation de l'ADN dans des cellules d'ovaire de hamster chinois cultivées ou dans des cultures primaires de rats et d'hépatocytes humains. Le potentiel estimatif de lésions de l'ADN a été mesuré dans cette recension : 12 des 23 médicaments (52 %) formaient des CNN qui exerçaient des effets nocifs plus puissants que la méthylnitroso-urée sur l'ADN de cellules d'ovaire de hamster chinois, et six des huit médicaments (75 %) ont produit des CNN qui altéraient plus fortement que la NDMA l'ADN d'hépatocytes primaires de rat. Il ressort donc qu'au moins dans les tests examinés, les CNN formés par certains médicaments se caractérisent par un potentiel génotoxique supérieur à celui des CNN classés par le CIRC (1987) comme probablement cancérogènes pour les humains (c.-à-d. NDMA, *N*-nitrosodiéthylamine et méthylnitroso-urée).

9.2.6 Génotoxicité du nitrate et du nitrite

La mutagénicité et la génotoxicité du nitrate et du nitrite ont été abondamment examinées dans une autre étude (CIRC, 2010). En général, les résultats ne sont pas constants pour le nitrate, mais les données dans le cas du nitrite militent pour la plupart en faveur d'un effet génotoxique.

9.2.6.1 In vivo

Nitrate

Un examen de cellules embryonnaires de hamsters syriens visant à détecter la formation de micronoyaux, les aberrations chromosomiques, la transformation morphologique ou maligne de cellules et une mutation pharmacorésistante n'a révélé aucune anomalie (Tsuda et coll., 1976). Le nitrate de sodium administré à des souris par intubation gastrique a produit des résultats négatifs pour l'UDS dans des spermatozoïdes précoces à intermédiaires et ne semblait pas produire d'anomalie dans les spermatozoïdes (Alavantić et coll., 1988).

Par contre, lorsque des rats ont reçu par voie intragastrique du nitrate de sodium, des augmentations de la fréquence d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse ont été signalées. Ces résultats étaient moins prononcés chez la souris (Alavantić et coll., 1988).

Nitrite

La transformation morphologique de cellules embryonnaires de hamster *in utero* a été observée après l'exposition à du nitrite (Inui et coll., 1979). Des résultats négatifs ont été obtenus lorsque la muqueuse pylorique de rats exposés par voie orale à du nitrite de sodium a été examinée pour détecter des cassures monocaténaires ou une synthèse non programmée de l'ADN. Il convient toutefois de noter qu'une anomalie de la tête des spermatozoïdes a été décelée après le traitement (Alavantić et coll., 1988; Ohshima et coll., 1989).

Des aberrations chromosomiques dans des cellules de moelle osseuse de rat, de souris et de chinchilla ont été signalées après une exposition au nitrite (El Nahas et coll., 1984; Luca et coll., 1987; Alavantić, 1988; Ohshima et coll., 1989) ainsi que dans des cellules de foie d'embryons après l'exposition de rates gravides (El Nahas et coll., 1984). À l'inverse, des résultats négatifs pour les aberrations chromosomiques ont été obtenus après une exposition *in utero* de hamsters (Inui et coll., 1979).

9.2.6.2 *In vitro*

Nitrate

Les tests de mutagénicité du nitrate de sodium et de potassium au moyen de la méthode d'Ames ont donné des résultats négatifs dans *S. typhimurium* (Ishidate et coll., 1984).

Les tests de détection d'aberrations chromosomiques ont produit des résultats variables pour le nitrate de sodium, car aucune cassure monocaténaire n'a été induite dans l'ADN de cellules V79 de hamster chinois (Gorsdorf et coll., 1990), mais des résultats positifs ont été obtenus dans des fibroblastes de hamster chinois (Ishidate et coll., 1984). Il importe toutefois de noter que le nitrate de potassium (et le chlorure de sodium) a donné des résultats négatifs dans la même étude, ce qui semble indiquer que les effets observés étaient dus à des changements dans l'osmolarité (CIRC, 2010).

Nitrite

Des résultats positifs au test d'Ames ont été obtenus tant pour le nitrite de sodium que pour le nitrite de potassium dans diverses souches de *S. typhimurium* (Ishidate et coll., 1984; Brams et coll., 1987; Prival et coll., 1991; Zeiger et coll., 1992; Balimandawa et coll., 1994). Le nitrite de sodium a également donné des résultats faiblement positifs dans le test UMU (Nakamura et coll., 1987). Des résultats positifs ont été enregistrés pour ce composé dans le SOS chromotest (CIRC, 2010).

Bien que des cassures monocaténaires de l'ADN n'aient pas été observées dans des cellules cultivées (carcinome mammaire de souris ou V79 de hamster chinois) traitées par du nitrite de sodium, ce dernier a induit des anomalies chromosomiques dans un certain nombre de lignées cellulaires de différentes espèces, y compris des cellules V79 de hamster chinois, les fibroblastes de hamster chinois, des cellules de carcinome mammaire de souris C3H, des cellules embryonnaires de hamster syrien et des hépatocytes fœtaux de singe vert africain (Kodama et coll., 1976; Tsuda et Kato, 1977; Ishidate et coll., 1984; Budayová, 1985; Luca et coll., 1987). Le nitrite de sodium a également induit des mutants résistant à la 6-thioguanine et à la 8-azaguanine dans des cellules V79 de hamster et des cellules de carcinome mammaire de souris, respectivement (Tsuda et coll., 1976; Tsuda et Hasegawa, 1990). Des résultats positifs ont été obtenus pour l'aneuploïdie dans des cellules embryonnaires de hamster syrien (Tsuda et coll., 1976).

9.2.7 Toxicité pour la reproduction et le développement

9.2.7.1 Effets sur la reproduction

Aucun effet sur les paramètres de la fertilité lié au traitement n'a été relevé dans des études sur des paires d'animaux exposés à du nitrite de sodium et du nitrite de potassium, mais aucune étude n'a suivi un protocole standard pour examiner la reproduction multigénérationnelle. Ces études ont évalué l'exposition au nitrate/nitrite de paires d'animaux avant leur accouplement jusqu'au sevrage chez des souris CD-1 (nitrite de sodium dans l'eau potable à des concentrations de 0, 125, de 260 et 425 mg/kg pc/jour, équivalent à 0, 83,4, 173,4 ou 283,5 mg NO₂⁻/kg pc/jour; NTP, 1990), chez des souris CD-1 et des rats Sprague-Dawley (mélange de 1×, 10× et 100× la concentration médiane de nitrate d'ammonium mesurée dans des enquêtes sur l'eau souterraine; Heindel et coll., 1994), chez des souris C57BL/6 (nitrite de sodium dans l'eau potable à des concentrations de 0, 30,7 ou 310 mg/kg pc/jour, équivalent à 0, 20,5, 206,8 mg NO₂⁻/kg pc/jour; Anderson et coll., 1985), chez des rats SD (nitrate de sodium dans les aliments à des concentrations de 0 %, 0,0125 %, 0,025 % ou 0,05 % p/p; Vorhees et coll., 1984), et chez des rats Wistar (nitrite de sodium dans les aliments à des concentrations de 0, 5, 25 ou 100 mg/kg pc, équivalent à 0, 3,3, 16,7 ou 66,7 mg NO₂⁻/kg pc/jour; Olsen et coll., 1984). Au nombre des paramètres examinés dans ces études figuraient le nombre moyen de portées par paires, le nombre de jours jusqu'à la mise bas, la taille moyenne des portées, la viabilité des petits, le cycle œstral après la mise bas, la durée de la gestation, le ratio mâles/femelles chez les petits, les malformations externes, le moment de l'ouverture vaginale chez la progéniture femelle, le poids moyen des petits et la survie des petits.

Les cycles œstraux des souris femelles étaient cependant significativement plus longs chez celles qui avaient été exposées à 1 500 et 5 000 mg/L de nitrite de sodium (équivalent à 1 000 et 3 334 mg NO₂⁻/L) mais n'étaient pas modifiés chez les souris exposées à 375 ou 750 mg/L de nitrite de sodium (équivalent à 250 ou 500 mg NO₂⁻/L) dans l'eau potable pendant 14 semaines; aucune différence significative dans les paramètres de la cytologie vaginale après 14 semaines d'exposition ni de modifications histopathologiques notables dans les organes reproducteurs après 2 ans d'exposition n'ont été signalées (NTP, 2001).

Certaines données obtenues à de fortes doses de nitrite de sodium et de nitrate de sodium confirmaient et d'autres infirmaient l'existence d'une dégénérescence testiculaire et d'une réduction de la motilité des spermatozoïdes chez les rats et les souris mâles. Une diminution significative de la motilité des spermatozoïdes a été observée chez des rats et des souris mâles exposés à 5 000 mg/L (3 334 mg/L de nitrite de sodium) et une dégénérescence testiculaire chez des souris mâles exposées à 3 000 ou 5 000 mg/L de nitrite de sodium (2 000 ou 3 334 mg NO₂⁻/L) dans l'eau potable pendant 14 semaines; aucune modification histopathologique notable des organes reproducteurs n'a été enregistrée chez l'une ou l'autre espèce exposée pendant 2 ans via l'eau potable (NTP, 2001). Le nombre et la motilité des spermatozoïdes de même que l'activité des marqueurs enzymatiques de la spermatogenèse étaient significativement réduits après l'exposition par voie orale de rats suisses albinos mâles à 50, 100 ou 200 mg/kg pc/jour de nitrate de sodium (équivalent à 36,45, 72,9 ou 145,8 mg NO₃⁻/kg pc/jour) pendant 60 jours, comparativement à des témoins; une diminution du poids testiculaire et des changements histopathologiques n'étaient significatifs qu'aux deux doses les plus élevées (Aly et coll., 2010). Une baisse du nombre et de la motilité des spermatozoïdes chez des souris exposées à 225-270 mg/kg pc/jour de nitrate de potassium (équivalent à 138-165,8 mg NO₃⁻/kg pc/jour) pendant 35 jours a également été signalée, mais aux concentrations de 175-210 mg/kg pc/jour (équivalent à 107,45-128,9 mg NO₃⁻/kg pc/jour), il n'y avait pas d'effets sur le poids des testicules, de l'épididyme ou des organes annexes (Pant et Srivastava, 2002). Grant et Butler (1989) ont souligné que plus la dose de nitrite de sodium était élevée (0,2 % ou 0,5 % p/p;

50 rats F344 par dose), plus l'hyperplasie des cellules testiculaires augmentait chez des rats exposés pendant 115 semaines par voie alimentaire comparativement aux témoins ($n = 20$); les résultats ne sont pas toutefois statistiquement significatifs et les auteurs ont indiqué que les résultats pourraient être influencés par les déséquilibres hormonaux chez les rats âgés.

9.2.7.2 Effets sur le développement

L'exposition *in utero* de souris à des doses de nitrite de sodium de 20 à 243 mg/kg pc/jour (équivalent à 13,3 à 162 mg NO_2^- /kg pc/jour) n'a pas donné des résultats clairs ou constants indiquant des effets indésirables sur des paramètres de la viabilité fœtale, le poids, le ratio mâles/femelles ou la fréquence de malformations externes ou internes (Globus et Samuel, 1978; Shimada, 1989). Des changements significatifs dans l'érythroïtose hépatique ont été observés, mais aucune altération persistante des globules rouges matures n'a été constatée; les conséquences sur le plan fonctionnel de ces résultats demeurent donc obscures (Globus et Samuel, 1978). Les trois études ont traité d'une partie importante de l'organogenèse (jours de gestation 6-18) et ont examiné l'exposition par voie orale (gavage ou eau potable).

L'exposition *in utero* de cobayes à 45, 50, 60 ou 70 mg/kg pc de nitrite de sodium (équivalent à 30, 33,3, 40, 46,7 mg NO_2^- /kg pc) par voie sous-cutanée a causé l'avortement spontané des portées; la co-administration de bleu de méthylène, un antagoniste de la méthémoglobine, a exercé un effet protecteur sur les fœtus (Kociba et Sleight, 1970; Sinha et Sleight, 1971). En outre, ni le nitrite de sodium (45 ou 50 mg/kg) en présence d'acide ascorbique ni le déficit en acide ascorbique à lui seul n'étaient associés à une surincidence d'avortements; combinés ensemble, ils ont toutefois entraîné un taux de mortalité de 83 % (Kociba et Sleight, 1970). Aucune anomalie macroscopique n'a été observée dans les fœtus vivants ou avortés. L'exposition prénatale à une dose de 300 à 10 000 mg de nitrite de potassium nitrite/L (équivalent à 162 à 5 410 mg NO_2^- /L) dans l'eau potable bue par la mère a provoqué 3 à 100 % de pertes fœtales à toutes les doses, le pourcentage augmentant par rapport à celui chez les témoins plus la dose était élevée (Sleight et Atallah, 1968).

Dans une série d'études où des rates gravides ont été exposées à 2 000 mg/L de nitrite de sodium dans l'eau potable (équivalent à 1 334 mg NO_2^- /L) à partir du 13^e jour de gestation jusqu'à la mise bas, on a relevé des altérations dans les paramètres neurocomportementaux (Nyakas et coll., 1990, 1994a, 1994b). Parmi les paramètres touchés, citons un trouble de l'apprentissage discriminant et la rétention durable de l'évitement passif, l'activité en champ libre, l'hyperréactivité à un choc aux pattes, une réponse prolongée au stress et la croissance de fibres nerveuses; les effets ont été prévenus ou atténués par l'administration de nimodipine (agent antihypoxique, neuroprotecteur). Dans d'autres études où du nitrite de sodium a été administré à des rates gravides et lactantes, aucun effet sur le poids de naissance n'a été observé, mais la taille moyenne de la portée était plus faible après que les rates gravides eurent été exposées à 2 000 ou 3 000 mg/L de nitrite de sodium dans l'eau potable (équivalent à 1 334 ou 2 000 mg NO_2^- /L); aucune statistique n'a cependant été fournie (Shuval et Gruener, 1972). L'exposition prénatale et postnatale à 0, 0,5, 1,0, 2,0 ou 3,0 g/L de nitrite de sodium dans l'eau potable (équivalent à 0, 0,22, 0,67, 1,33 ou 2 g NO_2^- /L) n'a eu aucun effet sur le poids prénatal des petits, mais on a signalé des effets indésirables sur la croissance postnatale des petits, une augmentation de la mortalité et une altération des paramètres hématologiques (teneur en hémoglobine, nombre de globules rouges et volume globulaire maximal) (Roth et coll., 1987; Roth et Smith, 1988). Les auteurs ont indiqué que ces effets indésirables résultaient d'une carence grave en fer, qui peut être atténuée ou éliminée par une supplémentation de fer (Roth et Smith, 1988). Aucun effet indésirable sur le poids des petits, aucune augmentation des malformations morphologiques ni hausse de la mortalité n'ont été observés chez des rats qui avaient reçu 0, 6, 47 ou 580 mg de nitrite de sodium (équivalent à 0, 4, 31, 387 mg NO_2^-) par kg de viande dans leur alimentation

(Olsen et coll., 1984). De plus, aucune malformation externe ni mortalité de leurs petits après le sevrage n'ont été relevées chez les rates qui avaient été exposées au nitrite de sodium dans leurs aliments (0 %, 0,0125 %, 0,025 % ou 0,05 % p/p) 14 jours avant l'accouplement et jusqu'à la lactation; le traitement était cependant associé à une augmentation de la mortalité des petits avant le sevrage et à une diminution de l'activité locomotrice en champ libre à la dose la plus forte (Vorhees et coll., 1984).

Une recension ancienne des études sur des animaux de laboratoire (Fan et coll., 1987) n'a pas démontré l'existence d'effets tératogènes attribuables à l'ingestion de nitrite et de nitrate. Des effets indésirables sur la reproduction et le développement sont survenus à des doses estimées comme étant 1 000 fois plus fortes que l'apport estimatif chez les humains. Les effets du nitrate et du nitrite de sodium et de potassium ont été évalués chez des rats, des souris, des lapins, des cobayes et des hamsters. Dans une recension des études animales, Manassaram et coll. (2006) ont conclu que l'exposition à de fortes doses de nitrate et de nitrite entraîne des effets indésirables sur la reproduction et le développement.

9.3 Formation endogène de composés *N*-nitroso

Des agents nitrosants (AN; forme N_xO_y) peuvent réagir dans certaines conditions avec des composés nitrosables (CN) pour former des *N*-nitrosamines et des *N*-nitrosamides (ci-après appelées nitrosamines et nitrosamides), regroupées sous le terme composés *N*-nitroso (CNN) :



Cette réaction est appelée *N*-nitrosation ou simplement nitrosation. Les êtres humains sont exposés à divers types d'agents nitrosants via les aliments, l'eau potable et la fumée de tabac. Ces substances peuvent aussi être synthétisées par voie endogène à partir de nitrate et nitrite ingérés (Bartsch et coll., 1988; Brambilla et Martelli, 2005).

La cancérogénicité d'environ 300 CNN a été testée; 85 % des 209 nitrosamines et 92 % des 86 nitrosamides examinés induisaient le cancer (Montesano et Bartsch, 1976). Dans diverses études portant sur différents CNN, l'effet cancérogène a été démontré dans 36 espèces différentes de poissons, de reptiles, d'oiseaux et de mammifères, dont cinq espèces de primates (Montesano et Bartsch, 1976; Gangolli et coll., 1994; Brown, 1999; Vermeer et Van Maanen, 2001). Chez les rongeurs, les nitrosamines causaient surtout des tumeurs du foie, du rein, de l'œsophage, de la cavité buccale, de la cavité nasale, du poumon, de la trachée, de la vessie, du pancréas et de la thyroïde, alors que les nitrosamides provoquaient des tumeurs du système lymphatique (leucémie myélocytaire aiguë et lymphome à cellules T et B) et du système nerveux (lorsqu'elles étaient administrées par voie orale), des tumeurs glandulaires de l'estomac, des tumeurs de l'intestin grêle, des os et de la peau (Mirvish, 1991, 1995). Les CNN représentent donc une classe versatile d'agents cancérogènes (NAS, 1981; Shephard et coll., 1987; Bartsch et coll., 1988), car aucun autre groupe de substances cancérogènes n'induit une telle diversité de tumeurs (Mirvish, 1995).

Comme l'ont montré Mirvish (1975b) et Shephard et coll. (1987), des nitrosamines peuvent être formées à partir de différents composés amino, notamment des amines secondaires (dialkyles, alkylaryles, diaryles ou amines cycliques secondaires), et des nitrosamides peuvent être formés à partir d'amides secondaires et tertiaires (urées substituées en position *N*, *N*-alkylurées, *N*-alkylcarbammates, uréthanes et *N*-alkylamides simples). Durant la réaction de nitrosation, tous ces composés amino agissent comme des composés nitrosables.

Les amines secondaires constituent des substrats importants des CNN, car elles sont abondantes dans les aliments. Le poisson, par exemple, contient des quantités relativement importantes de l'amine secondaire DMA. Comme la TMA, la DMA est un produit de dégradation courant de l'OTMA, un produit final du métabolisme de l'azote dans le poisson (Zeisel et coll.,

1985). Des amines secondaires peuvent également se former dans l'estomac après la digestion d'aliments contenant des alkylamines, tels que la viande ou d'autres protéines (Addiscott et Benjamin, 2004). Enfin, comme c'est le cas des amines tertiaires, plusieurs amines secondaires sont utilisées comme médicaments et pesticides.

Les amines tertiaires peuvent également subir une nitrosation dans des conditions légèrement acides, par exemple dans l'estomac de mammifères durant la digestion d'un repas (Mirvish, 1975b; Lijinsky et Reuber, 1980; Lijinsky, 1984; Bartsch et coll., 1988). Mirvish (1975b) a indiqué que cette nitrosation *in vivo* d'amines tertiaires simples ne se révélera pas probablement importante sur le plan biologique, car leur taux de réaction est habituellement plus faible. Néanmoins, sur le seul plan quantitatif, elles pourraient demeurer une source importante de nitrosamines, parce que de nombreux médicaments sont des amines tertiaires (Lijinsky et Reuber, 1980). Les amines tertiaires revêtent donc un intérêt particulier.

La nitrosation des urées et des carbamates peut aussi jouer un rôle important, car bon nombre de ces composés sont utilisés comme médicaments et comme insecticides (Mirvish, 1975b).

Certaines amines primaires, telles que la tyramine (présente dans le fromage), semblent également réagir avec le nitrite pour donner des composés diazo, qui se sont révélés mutagènes et cancérigènes (Bartsch et coll., 1988).

Il existe d'autres composés nitrosables et sources possibles de CNN, notamment les amidines, les cyanamides, les guanidines, les hydroxylamines, les hydrazines, les hydrazones et les hydrazides (Crespi et Ramazzotti, 1991).

Les composés amino qui peuvent interagir avec les agents nitrosants pour former des CNN se retrouvent partout dans l'environnement humain. Les aliments, les médicaments, les cosmétiques, les pesticides et les produits du tabac sont tous des sources importantes de composés amino nitrosables (Kamm et coll., 1975; Montesano et Bartsch, 1976; Brambilla et Martelli, 2005). En plus des sources exogènes, certaines espèces nitrosables (p. ex. DMA, pipéridine, pyrrolidine) sont synthétisées dans le corps (Montesano et Bartsch, 1976; Tannenbaum et coll., 1991). Les humains sont donc exposés à des sources omniprésentes (exogènes et endogènes) de divers composés contenant des amines, qui peuvent potentiellement réagir avec des agents nitrosants pour produire des CNN (Shephard et coll., 1987; Bartsch et coll., 1988).

Les personnes peuvent être exposées soit à des CNN préformés (par voie exogène) soit à des CNN endogènes (via la nitrosation endogène) (Crespi et Ramazzotti, 1991). L'exposition humaine à des CNN préformés survient habituellement par le biais des aliments (viandes et poissons conservés, bière), de certains milieux professionnels et de l'utilisation de produits de consommation et du tabac (Brambilla et Martelli, 2005; Ward et coll., 2005a). Nous ne traiterons pas dans le présent document des CNN préformés.

La nitrosation endogène emprunte plusieurs mécanismes, notamment la formation catalysée par un acide (en particulier dans le milieu acide de l'estomac) et médiée par des cellules (bactéries et cellules immunitaires; à un pH neutre) (Ohshima et Bartsch, 1994; Mirvish, 1995; CIRC, 2010).

Ainsi, les CNN peuvent être formés dans plusieurs conditions à l'intérieur des produits alimentaires ou du corps. Nous n'aborderons cependant dans le présent document que la nitrosation endogène, par réaction du nitrite à des composés nitrosables.

9.3.1 Chimie de la N-nitrosation endogène

Bien que la contribution relative de la nitrosation endogène (catalysée par des acides et médiée par des cellules) à l'exposition totale aux CNN n'ait pas été encore parfaitement élucidée, la synthèse endogène de CNN a été citée comme la plus grande source d'exposition aux CNN dans la population générale (Shephard et coll., 1987; Bartsch et coll., 1988; Crespi et Ramazzotti,

1991; NRC, 1995; Fristachi et Rice, 2007). Deux mécanismes de nitrosation endogène sont responsables d'environ 40 à 75 % de l'exposition humaine totale aux CNN, même si la plupart des facteurs en cause n'ont pas encore été bien caractérisés (Crespi et Ramazzotti, 1991; Tricker, 1997; Jakszyn et coll., 2006).

9.3.1.1 Nitrosation catalysée par un acide

La chimie de la formation de CNN a été étudiée à fond, et un certain nombre de recensions ont été publiées (Mirvish, 1975b; Shephard et coll., 1987; Bartsch et coll., 1988). Il semble que l'interaction de composés nitrosables (également appelés précurseurs nitrosables) avec le nitrite dans l'estomac humain pourrait donner naissance à des CNN cancérigènes, dont la formation pourrait accroître le risque de cancer (Lijinsky, 1984).

Pour qu'une nitrosation survienne chez des humains en santé, il faut habituellement que le nitrite avalés avec la salive soient convertis d'abord en acide nitreux (HNO_2 , pK_a 3,37) dans les conditions acides de l'estomac (Mirvish, 1975b; Brambilla et Martelli, 2007). La nitrosation catalysée par un acide dans l'estomac, qui est une réaction non enzymatique, a donc généralement été considérée comme la voie la plus importante de formation endogène de CNN (Leaf et coll., 1989).

L'acide nitreux est instable et se transforme spontanément en une espèce nitrosante active, l'anhydride nitreux (N_2O_3). L'anhydride nitreux, formé à partir de deux molécules d'acide nitreux, est un puissant agent nitrosant capable de donner NO^+ à des amines secondaires et tertiaires pour former des nitrosamines (Mirvish, 1975b; Leaf et coll., 1989). Cette réaction subséquente de nitrosation se produit particulièrement rapidement avec les amines secondaires faiblement basiques (p. ex. morpholine, pipérazine, *N*-méthylaniline; Mirvish, 1975b).

Certains composés nitrosables (p. ex. amides, guanidines, carbamates, alkylurées, urées) ne sont pas assez réactifs pour être facilement nitrosés par l'anhydride nitreux. Il se peut aussi que l'acide nitreux soit protoné en ion de l'acide nitreux (H_2NO_2^+ , acide nitreux protoné), qui réagit directement avec les amides neutres pour former du nitrosamides. Habituellement, ces réactions sont assez lentes à un pH supérieur à 3, mais elles s'accroissent progressivement plus l'acidité augmente (Mirvish, 1975b). Pour la plupart des amides, la vitesse de réaction augmente par un facteur d'environ 10 chaque fois que le pH baisse de 1 unité à partir de 3 jusqu'à 1. Le taux de formation de nitrosamides est ensuite proportionnel aux concentrations d'amides et de H_2NO_2^+ , la concentration de ce dernier étant proportionnelle à celle du nitrite (Mirvish, 1975b).

La nitrosation n'est pas influencée uniquement par le pH intragastrique (c.-à-d. l'acidification dans l'estomac), mais également par la présence de catalyseurs (Bartsch et coll., 1988), notamment des enzymes bactériennes et plusieurs anions nucléophiles (thiocyanates [SCN^-] et halides) (Crespi et Ramazzotti, 1991). La réaction d'amines avec l'anhydride nitreux peut être considérée comme une attaque nucléophile par les amines à l'endroit de l'azote des nitrosyles de l'anhydride nitreux. Plusieurs espèces, comme le NO-SCN , le NO-Cl , le NO-I et le NO-Br , réagissent de façon similaire avec les amines et agissent par conséquent comme catalyseurs lorsqu'ils sont présents dans le système de réaction (Mirvish, 1975b; Leaf et coll., 1989). La nitrosation des amines catalysée par les thiocyanates et les halides compétitionneront en général favorablement avec le mécanisme de l'anhydride nitreux (Mirvish, 1975b).

Les résultats d'études *in vitro* montrent que la catalyse se fait dans l'ordre suivant : $\text{SCN}^- > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{phosphate ou carboxylate}$. La plupart de ces catalyseurs (SCN^- , I^- , Cl^-) sont présents dans certains liquides physiologiques (p. ex. salive, suc gastrique) et revêtent donc un intérêt sur le plan biologique lorsqu'il est question des réactions endogènes de nitrosation (Mirvish, 1975b, 1991; Leaf et coll., 1989; Addiscott et Benjamin, 2004). Par exemple, il y a des thiocyanates dans la salive, en particulier dans la salive de fumeurs (où la concentration de thiocyanates est d'environ 6 mmol/L) et dans le suc gastrique (concentration de 0,2 à 0,7 mmol/L)

(Mirvish, 1975b; Licht et Deen, 1988; Krul et coll., 2004). Il convient de noter que la formation de nitrosamides n'est pas catalysée par ces catalyseurs (Licht et Deen, 1988).

On a également signalé que la nitrosation endogène peut être catalysée par des alcools, des aldéhydes, l'hème et la caféine (Crespi et Ramazzotti, 1991). La caféine accroît la sécrétion d'acide dans l'estomac, à tout le moins chez les humains, et peut ainsi augmenter la nitrosation intragastrique catalysée par un acide et stimuler l'induction d'adénomes par des amines combinées au nitrite de sodium (Mirvish, 1975b). En revanche, des données montrent que l'hème (contenu dans les viandes rouges) peut oxyder l'oxyde nitrique en divers oxydes d'azote (donc des agents nitrosants), ce qui entraîne par la suite la formation de CNN (Bingham et coll., 1996; Cross et coll., 2003; Mirvish et coll., 2008). Cela peut expliquer pourquoi le risque de cancer du côlon augmente plus l'apport en nitrate dans l'eau et dans les viandes rouges est élevé (Mirvish et coll., 2008).

9.3.1.2 Nitrosation médiée par des cellules

On reconnaît en outre maintenant qu'il peut exister d'autres voies (non gastriques) de nitrosation endogène, y compris celles catalysées par des bactéries et des cellules de mammifères. Cette nitrosation non gastrique peut survenir à bien des endroits dans le corps (Brambilla et Martelli, 2005). On avance donc l'hypothèse que la nitrosation endogène peut être stimulée par des conditions inflammatoires et d'autres conditions pathologiques ou pharmacologiques qui entraînent une élévation du pH gastrique et, par voie de conséquence, la prolifération de bactéries réductrices de nitrate (Brambilla et Martelli, 2007).

Helicobacter pylori est un facteur de risque connu de cancer de l'estomac qui a été classé comme un agent cancérigène du groupe 1 par le CIRC (Vermeer et coll., 2002; Shiotani et coll., 2004). L'infection par *H. pylori* est considérée comme une des principales causes de gastrite chronique (affection responsable de l'élévation du pH du suc gastrique et partant, de l'hypochlorhydrie) et de métaplasie intestinale, deux problèmes qui sont associés à une augmentation du risque de cancer de l'estomac (Vermeer et coll., 2002; Kodama et coll., 2003). Des données montrent que *H. pylori* peut jouer un rôle indirect dans la formation de CNN en empruntant les deux mécanismes ci-dessus (nitrosation médiée par des cellules bactériennes par des cellules et de mammifères). Premièrement, *H. pylori* stimule une réponse inflammatoire qui entraîne la formation de CNN par la catalysation médiée par des cellules de mammifères. Deuxièmement, l'infection à *H. pylori* cause une gastrite chronique, entraînant une atrophie et une hypochlorhydrie (hypoacidité, causant une hausse des concentrations de nitrite dans le suc gastrique) et par la suite un déficit en vitamine C, un inhibiteur de la nitrosation (Sobala et coll., 1991; Vermeer et coll., 2002; Shiotani et coll., 2004).

9.3.2 Inhibiteurs de la N-nitrosation (catalysée par un acide)

De nombreux composés naturels et de synthèse, notamment les polyphénols, le soufre et divers composés, les vitamines et d'autres mélanges complexes ont inhibé la réaction de nitrosation dans des études *in vitro* (Bartsch et coll., 1989, 1990). Ces composés compétitionnent habituellement avec des composés nitrosables pour les agents nitrosants qu'ils réduisent en azote ou en oxyde nitrique (question examinée par Bartsch et coll., 1988; Leaf et coll., 1989). Toutefois, en présence d'oxygène, d'anions et de certains sels métalliques, l'oxyde nitrique est facilement oxydé dans la puissante espèce nitrosante, et la capacité nitrosante est rétablie (Bartsch et coll., 1988). Une recension détaillée effectuée par Bartsch et coll. (1988) décrit ces composés et leurs mécanismes d'action de même que leur capacité d'inhiber la formation endogène de CNN chez les animaux de laboratoire et chez les humains. On retrouve parmi ces composés de nombreuses substances alimentaires, notamment les vitamines C et E, et les polyphénols (Crespi et Ramazzotti, 1991).

9.3.2.1 Vitamine C (ascorbate + acide déhydroascorbique)

Les inhibiteurs de la nitrosation sont nombreux, mais on s'est surtout intéressé à la vitamine C, qui est considérée comme pratiquement non toxique. La vitamine C s'est révélée être un inhibiteur efficace de la formation de CNN catalysée par des acides, tant *in vivo* qu'*in vitro* (Brambilla et Martelli, 2007).

Des études *in vivo* ont montré que l'ascorbate était l'un des inhibiteurs les plus efficaces de la nitrosation intragastrique. Lorsqu'il a été administré à des animaux en même temps que des agents nitrosants et une variété d'amines secondaires, d'acides aminés, d'alkylurées et de médicaments nitrosables, la formation de CNN et leurs effets toxiques, mutagènes et cancérigènes étaient significativement réduits (question examinée par Bartsch et coll., 1988).

L'inhibition de la formation de CNN dépend de la réduction du nitrite en oxyde nitrique par la vitamine C, qui compétitionne avec l'amine ou l'amide pour le nitrite ou, plus précisément, les agents nitrosants. Cela explique pourquoi la vitamine C est appelée un piègeur de nitrite; cette propriété a été attribuée à sa réaction relativement rapide avec le nitrite, alors que le nitrite réagissent plus lentement avec les amines secondaires (Mackerness et coll., 1989).

Vu qu'il est hydrosoluble, l'ascorbate ne peut pas être un inhibiteur efficace de la nitrosation dans les milieux lipophiles. On a démontré récemment que dans des systèmes aérobies fermés (p. ex. estomac), l'oxyde nitrique produit à partir de la réaction ascorbate-nitrite peut migrer à la phase lipide (p. ex. muqueuse gastrique), où il est oxydé par l'oxygène moléculaire en dioxyde d'azote, qui réagit avec l'eau pour régénérer des quantités équimolaires d'acide nitreux et d'acide nitrique (Bartsch et coll., 1988; Mirvish, 1991, 1994). En présence de lipides, la vitamine C peut donc promouvoir la nitrosation (Mirvish, 1986).

Bien que des données montrent que chez les humains, l'ascorbate est un facteur qui limite les réactions de nitrosation (Tannenbaum et coll., 1991), cette conclusion demeure ambiguë, car les résultats diffèrent d'une étude à l'autre. Selon un modèle théorique *in vitro* (Brambilla et Martelli, 2007) utilisé pour prédire les taux de formation de nitrosamines et de nitrosamides dans l'estomac humain, 500 mg d'acide ascorbique pris lors de chaque repas peuvent réduire la formation de nitrosamines à partir d'amines alimentaires de 99 % et la formation de nitrosamides de 74 %. L'effet est moindre (environ 50 %) sur les CNN préformés, qui peuvent être présents dans les sécrétions gastriques ou salivaires.

Kyrtopoulos et coll. (1991) ont fait état pour leur part d'une inhibition *in vivo* de seulement 50 à 63 %. La vitamine C semble donc être un inhibiteur efficace des réactions de nitrosation *in vitro* (Licht et Deen, 1988), mais il est moins efficace lorsque le lieu de réaction est l'estomac. Il convient de noter que de fortes doses (1-2 g) de cette vitamine sont habituellement utilisées dans ces expériences d'inhibition *in vitro*. Même si l'on tient compte de la sécrétion gastrique quotidienne de vitamine C (qui s'élève à environ 60 mg), le besoin quotidien minimal en vitamine C est de seulement 60 mg/personne (intervalle de 30 à 90 mg; Rathbone et coll., 1989). Il faudrait ainsi des apports beaucoup plus importants pour prévenir la nitrosation intragastrique (L'hirondel et L'hirondel, 2002).

9.3.2.2 Vitamine E (tocophérol) et autres composés

Contrairement à la vitamine C, qui est hydrosoluble, l' α -tocophérol, principal constituant de la vitamine E, est très lipophile. Des données montrent que l' α -tocophérol libre réduit le nitrite en oxyde nitrique, comme le fait l'ascorbate, et constitue ainsi un excellent inhibiteur de la nitrosation dans les lipides et les émulsions dans l'eau (Mirvish, 1986; Bartsch et coll., 1988). Il s'ensuit que la vitamine sous sa forme commerciale habituelle (l'acétate) peut être hydrolysée *in vivo* en α -tocophérol libre par les estérases et ainsi inhiber la nitrosation endogène (Mirvish, 1986; Bartsch et coll., 1988). Comme les vitamines C et E semblent être complémentaires, une

combinaison de vitamines C et E serait particulièrement utile pour inhiber la formation de CNN dans des mélanges lipides-eau comme dans le compartiment gastrique ou les membranes cellulaires (Mirvish, 1986).

D'autres composés, notamment les polyphénols (catéchol, acide gallique, hydroquinones, acide tannique et tanins), les composés du soufre (cystéine, glutathion, dioxyde de soufre) et divers composés (alcool, caféine, glucides, hydrazine, hydroxylamine, urée), ont été examinés par Bartsch et coll. (1988) et ceux-ci ont découvert qu'ils inhibaient la nitrosation endogène en piégeant le nitrite et les agents nitrosants, tout comme le font les vitamines C et E.

On a également observé cette inhibition avec de nombreux aliments et boissons : des mélanges complexes, comme les extraits de noix de bétel, le thé, le café, les jus de fruits, le lait et les produits laitiers, le jus de radis, les produits à base de soja et les boissons alcooliques (Bartsch et coll., 1988; Brambilla et Martelli, 2007).

9.3.3 Observations in vitro et in vivo concernant la nitrosation endogène

La nitrosation endogène a été démontrée de différentes manières : 1) l'incubation *in vitro* de précurseurs dans des conditions salivaires ou gastriques simulées; ou 2) le dosage *in vivo* de CNN dans des liquides corporels et des excréments après l'administration de précurseurs (Walker, 1990; Gangolli et coll., 1994).

Ohshima et Bartsch (1981) ont décrit la méthode sensible faisant appel à la *N*-nitrosoproline (test NPRO). La détection et l'estimation de la NPRO excrétée dans l'urine (excrétion urinaire cumulative en plus de toute source externe) ont été largement utilisées comme mesure quantitative de la nitrosation *in vivo* (censée survenir pour une bonne part dans l'estomac), parce que la NPRO est soi-disant sûre (c.-à-d. non cancérigène) et est excrétée presque exclusivement et sous une forme pratiquement inchangée dans l'urine (chez les humains et les rats) (Licht et Deen, 1988; Gangolli et coll., 1994; Mirvish, 1996).

Certaines associations ont été établies entre la concentration de nitrate dans l'eau potable et la formation de NPRO (Moller et coll., 1989; Mirvish et coll., 1992). Dans la plupart des cas, des expositions plus fortes à des CNN ont également été associées à un risque élevé de développer des cancers de l'estomac, de l'œsophage, de la cavité buccale et de la vessie (Bartsch et coll., 1990; Gangolli et coll., 1994).

Le moment où les apports se font (composante cinétique de la nitrosation endogène) constitue un autre facteur important qui influe sur la nitrosation endogène chez les sujets humains. Mirvish et coll. (1995) ont constaté qu'une dose de nitrate produisait le plus de NPRO lorsqu'elle était administrée 1 heure avant le repas contenant de la proline. Dans cette étude, la formation de NPRO était 3 à 4 fois plus importante lorsque le nitrate et la proline étaient consommés à jeun que lorsque la proline était prise avec un repas et elle atteignait son maximum lorsque le nitrate (500 mg) étaient administrés 1 heure avant un repas contenant de la proline, plutôt qu'en même temps ou 2 heures avant. Ce laps de temps de 1 heure reflète la période de 1 à 2 heures qu'il faut pour que le nitrite salivaire atteigne son niveau maximal après l'administration d'une dose de nitrate.

L'ascorbate a complètement inhibé la formation de [¹⁵N]NPRO à partir de [¹⁵N]nitrate chez des humains et des furets, mais n'a pas influencé l'excrétion de NPRO non marquée (26 nmol/jour), probablement à cause de la NPRO alimentaire ou de la nitrosation *in vivo* à l'extérieur de l'estomac (Tannenbaum et coll., 1991). Dans une autre étude, des volontaires ont reçu 325 mg de nitrate dans l'eau potable 2 à 4 h après le repas du midi et, 30 min plus tard, ont pris 550 mg de proline et 1 à 6 doses d'ascorbate dans l'eau. Dans cette étude, une dose de 466 mg d'ascorbate administrée 5 heures auparavant, en même temps que la dose de proline ou 0,5-1 heure après et 2 heures après, a réduit de 44 %, 77 %, 39 % et 0 %, respectivement l'excrétion de 42 nmol/jour de NPRO en l'absence d'ascorbate (Mirvish, 1994).

Mirvish (1991) a également obtenu des résultats similaires, quoique dans des conditions d'étude quelque peu différentes. Dans cette expérience, les volontaires ont pris un repas standard contenant de la proline ajoutée, 1 heure après la prise de nitrate. Lorsque 1 g d'ascorbate était administré soit 2 heures avant, en même temps, 1 heure après ou 2 heures après le repas du test, l'excrétion nette de NPRO était inhibée de 94 %, 100 %, 87 % et 25 %, respectivement. Pour évaluer si l'inhibition de la nitrosation *in vivo* par les légumes/fruits est due uniquement à leur teneur en ascorbate, Helser et coll. (1992) ont effectué le test NPRO, mais au lieu d'utiliser l'ascorbate, ils ont administré 100 mL de jus de légumes ou de fruits auxquels ils avaient ajouté de l'ascorbate, soit 46 mg d'ascorbate en tout. Les jus de carottes, de fraises, d'ananas et de poivrons verts (par ordre décroissant d'efficacité) ont inhibé la formation de NPRO de 41 à 63 %, comparativement à 24 % lorsque 46 mg d'ascorbate était administré dans 100 mL d'eau (les inhibitions sont calculées après soustraction de la NPRO utilisée comme « blanc »). Ces résultats montrent que certains légumes/fruits renferment d'autres composés que l'ascorbate qui inhibent la nitrosation endogène. Les associations négatives entre la consommation de légumes/fruits et le cancer sont donc probablement non attribuables uniquement à l'ascorbate, même si seulement l'inhibition de la formation de CNN est en cause. Une étude a également montré que l'ascorbate inhibe la nitrosation *in vivo* grâce à l'oxyde nitrique (Mirvish, 1994).

Le test NPRO est tout au plus un indicateur raisonnable de la formation de nitrosamines cancérigènes dans l'estomac et peut-être d'autres CNN (Bartsch et coll., 1988; Gangolli et coll., 1994). Licht et Deen (1988) ont cependant constaté que la NPRO n'est pas un indicateur exact de la nitrosation gastrique dans des conditions physiologiques (faible dose), même après correction pour tenir compte de l'apport alimentaire en NPRO. Les études sur la NPRO semblent donc utiles uniquement pour mettre au jour des tendances (Licht et Deen, 1988). En fait, le test NPRO ne peut estimer avec exactitude la dose réelle de CNN, parce que la NPRO n'est pas métabolisée, comme c'est le cas d'autres CNN; elle est plutôt excrétée presque entièrement dans l'urine.

Plusieurs études expérimentales chez les humains ont mis en évidence une relation directe entre l'apport en nitrate et la formation endogène de CNN. En effet, pour étudier la formation de CNN à partir de constituants alimentaires normaux, Vermeer et coll. (1998) ont effectué une enquête sur 25 volontaires humains qui avaient ingéré 3,65 mg de nitrate/kg pc/jour (0,84 mg/kg pc/jour sous forme d'azote de nitrate) via leur eau potable ou des légumes, en association avec un repas de poisson riche en amines (comme précurseurs nitrosables). Ils ont observé une augmentation significative de l'excrétion urinaire de NDMA (0,64-0,87 µg/24 h) chez les volontaires humains. Les analyses d'urine ont également révélé la présence de quantités détectables de *N*-pipérazine et de NPYR. Une autre étude sur des populations humaines exposées à diverses concentrations de nitrate dans leur eau potable est venue confirmer la formation *in vivo* de NPYR (Van Maanen et coll., 1998). Dans les deux études ci-dessus, il y avait une corrélation significative entre l'excrétion urinaire sur 24 heures de nitrosamines volatiles (NDMA et NPYR) et l'excrétion urinaire sur 24 heures de nitrate ($P = 0,02$) (Van Maanen et coll., 1998; Vermeer et coll., 1998). Il n'existait cependant aucune relation entre les doses de nitrate dans l'eau potable et l'excrétion urinaire de nitrosamines dans une population canadienne exposée à des concentrations de nitrate inférieures à 10 mg/L sous forme d'azote de nitrate (Levallois et coll., 2000).

Vermeer et coll. (1999) ont évalué les effets de l'acide ascorbique et du thé vert sur l'excrétion urinaire de NDMA et de *N*-pipérazine cancérigènes chez 25 volontaires en santé de sexe féminin qui avaient consommé un repas de poisson riche en amines (comme précurseurs nitrosables) de même que de l'eau potable contenant 3,65 mg de NO_3^- /kg pc/jour (0,84 mg/kg pc/jour $\text{NO}_3\text{-N}$) pendant 7 jours consécutifs. La consommation quotidienne de 250 mg et 1 000 mg d'acide ascorbique par jour a entraîné une baisse significative de l'excrétion urinaire de NDMA au cours des 4 à 7 derniers jours ($P = 0,0001$), mais non durant les jours 1 à 3 de l'expérience. De même, la consommation quotidienne de quatre tasses de thé vert (équivalent à

2 g par jour de thé) a augmenté significativement l'excrétion de NDMA durant les jours 4 à 7 ($P = 0,0035$), mais non durant les jours 1 à 3. Chose étonnante, la consommation de huit tasses de thé vert par jour (équivalent à 4 g par jour de thé) a accru significativement l'excrétion de NDMA pendant les jours 4 à 7 ($P = 0,0001$), mais encore une fois pas pendant les jours 1 à 3.

9.4 Mode d'action

9.4.1 Effets non cancérogènes

9.4.1.1 Effets sur la méthémoglobinémie

L'action du nitrate et nitrite mise en cause dans la méthémoglobinémie chez les humains et les animaux de laboratoire comporte les événements clés suivants :

1. Réduction du nitrate en nitrite : Comme nous l'avons décrit à la section 8.3, des micro-organismes dans la salive et le tube digestif réduisent le nitrate exogène en nitrite chez les humains et la plupart des animaux de laboratoire, sauf les rats, où ce processus est déficient. En outre, des changements élevant le pH intestinal à un niveau plus neutre favorisent la croissance de micro-organismes et, partant, la réduction du nitrate en nitrite. Chez les nourrissons, le pH variable de l'estomac (2-5) peut permettre la croissance de bactéries réductrices de nitrate (Zeman et coll., 2002) et ainsi accroître le risque chez le nourrisson de former de la méthémoglobine.
2. Oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine : L'action essentielle dans la formation de méthémoglobine est l'oxydation de l'ion ferreux de l'hémoglobine en ion ferrique, qui peut se faire par l'action directe d'oxydants, l'action de donneurs d'hydrogène en présence d'oxygène ou d'une auto-oxydation. En présence de nitrite, l'oxydation est directe (Gupta et coll., 1999). La formation de méthémoglobine était évidente tant chez les humains ($> 100 \text{ mg NO}_3^-/\text{L}$; section 9.1.1) que chez les animaux de laboratoire ($250 \text{ mg NO}_2^-/\text{L}$; section 9.2.2.1). À l'origine, on avait indiqué qu'une plus forte proportion de l'hémoglobine chez le nourrisson se transforme plus rapidement en méthémoglobine, ce qui contribue à accroître la susceptibilité de ces sujets. L'hémoglobine fœtale a cependant le même potentiel d'oxydation/réduction et la même vitesse d'auto-oxydation que l'hémoglobine des adultes; elle ne contribue donc pas probablement à accroître la susceptibilité des nourrissons (Avery, 1999).
3. Réduction insuffisante de la méthémoglobine : Normalement, la méthémoglobine (Hb^{3+}) qui se forme peut être réduite en hémoglobine (Hb^{2+}) par la réaction suivante : $\text{Hb}^{3+} + \text{cytochrome b5 réduit} \rightarrow \text{Hb}^{2+} + \text{cytochrome b5 oxydé}$, où le cytochrome b5 réduit est produit par la NADH-cytochrome b5-méthémoglobine réductase (Gupta et coll., 1999). Une comparaison de l'activité NADPH-méthémoglobine réductase chez les rats et les humains a révélé que cette activité est 10 fois plus importante dans le sang de fœtus de rat que dans le sang de rate gravide ou le sang de cordon humain; cette activité était 1,5 fois plus grande dans le sang de femmes enceintes que dans le sang de cordon humain (NAS, 1981). De plus, le développement du système NADH-méthémoglobine réductase du nourrisson est incomplet; ce n'est que vers l'âge de 6 mois que le nourrisson commence à atteindre le taux propre aux adultes pour cette enzyme (Avery, 1999; Gupta et coll., 1999; Knobeloch et coll., 2000; Sanchez-Echaniz et coll., 2001). Ainsi, une quantité et une activité relativement plus faibles de la NADPH-méthémoglobine réductase chez les nouveau-nés humains contribuent probablement à leur susceptibilité à la méthémoglobinémie.
4. Pourcentage accru d'hémoglobine sous forme de méthémoglobine dans le sang : Dans des conditions normales, moins de 2 % de l'hémoglobine circule dans le sang sous forme de méthémoglobine (Fan et coll., 1987). Comme la méthémoglobine ne peut se lier à l'oxygène, des symptômes de méthémoglobinémie apparaissent tant chez les humains (voir la section 9.1) que chez les animaux de laboratoire (section 9.2) à mesure que le pourcentage

d'hémoglobine augmente (> 10 % dans le sang). La méthémoglobinémie clinique est définie par un taux supérieur à 2 % de méthémoglobine dans le sang. Les symptômes cliniques ne se manifestent cependant que lorsque le taux de méthémoglobine dans le sang atteint 3 à 15 % de l'hémoglobine totale (Avery, 1999; Zeman et coll., 2002). Selon le taux de méthémoglobine, divers systèmes et appareils peuvent être atteints : taux entre 10 et 20 %, cyanose centrale des membres/du tronc (coloration bleue de la peau); entre 20 et 45 %, dépression du système nerveux central (céphalées, étourdissements, fatigue et léthargie), dyspnée et cyanose; entre 45 et 55 %, coma, arythmies, état de choc, convulsions, cyanose, dyspnée, désorientation et hypoxie tissulaire; plus de 60 %, risque élevé de décès (Knobeloch et coll., 2000; Fewtrell, 2004).

5. Production d'oxyde nitrique : Un autre mode d'action a été proposé dans certaines études : la formation endogène de nitrite entraînée par la surproduction d'oxyde nitrique par les tissus qui sont enflammés à la suite d'une infection bactérienne peut être une cause notable de méthémoglobinémie chez les nourrissons, plus importante en fait que l'ingestion de nitrate (Hegesh et Shiloah, 1982; Avery, 1999). Les nourrissons souffrant d'une diarrhée et d'une méthémoglobinémie (sans exposition à de l'eau contaminée par du nitrate) excrètent chaque jour jusqu'à 10 fois plus de nitrate qu'ils en ingèrent dans les aliments et l'eau (Hegesh et Shiloah, 1982; Avery, 1999). Le mode d'action proposé est le suivant : de l'oxyde nitrique est formé par plusieurs tissus en réponse à une infection bactérienne et à l'inflammation. Le métabolisme de l'oxyde nitrique produit du nitrite et accroît l'expression de l'ARN messager codant l'oxyde nitrique synthase inductible qui se traduit par la présence de nitrate et de nitrite dans les selles et le plasma. Cette production de nitrite peut être suffisante pour surcharger le système de réduction de la méthémoglobine sous-développé chez les nourrissons, ce qui entraîne une élévation des taux de méthémoglobine et par la suite des signes cliniques de méthémoglobinémie à des taux de méthémoglobine plus élevés. La méthémoglobinémie est apparemment un effet secondaire bien connu du traitement par l'oxyde nitrique contre le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'hypertension pulmonaire persistante chez les nouveau-nés (Avery, 1999).

9.4.1.2 Effets sur la thyroïde

La perturbation des hormones thyroïdiennes peut provoquer de nombreux effets indésirables, notamment des tumeurs de la thyroïde et des malformations congénitales. Les humains ne développent pas cependant de carcinomes de la thyroïde par suite d'une diminution des taux de T₃ et de T₄ parce qu'ils sont moins susceptibles que les rongeurs aux effets de la TSH sur la prolifération des cellules thyroïdiennes (Crofton, 2008). Attardons-nous donc sur les événements clés du processus par lequel le nitrate et le nitrite causent des effets sur la thyroïde et, par la suite, des malformations congénitales chez les humains et les animaux de laboratoire :

1. Inhibition de l'absorption de l'iode par la thyroïde : Le nitrate ingéré inhibe l'absorption par la thyroïde de l'iodure en circulation dans le sang en se fixant au NIS à la surface des cellules folliculaires de la thyroïde (Greer et coll., 2002). L'organification est un processus complexe sous dépendance enzymatique dans lequel l'iodure est oxydé et fixé aux résidus tyrosyl à l'intérieur de la thyroglobuline, pour former en bout de ligne les hormones thyroïdiennes T₃ et T₄. Si l'absorption de l'iodure est suffisamment inhibée, la formation des hormones thyroïdiennes est réduite. Le NIS transporte également l'iodure à travers les membranes de certains tissus non thyroïdiens; par exemple, dans la glande mammaire durant la lactation, l'iodure peut être transféré de la mère au nourrisson (Kirk, 2006). La cinétique de l'inhibition par le nitrate/nitrite de l'absorption de l'iodure chez les humains et les animaux de laboratoire n'a pas été décrite.

D'autres contaminants de l'eau potable sont également des inhibiteurs de l'absorption de l'iode. La puissance relative du perchlorate pour inhiber l'absorption de l'iode radioactif par le NIS humain est de 15 fois celle du thiocyanate, 30 fois celle de l'iode et 240 fois celle du nitrate, sur une base de concentration molaire (Tonacchera et coll., 2004). Il importe de noter que Tonacchera et coll. ont signalé une simple interaction compétitive comme mode d'action de ces ions, plutôt qu'une synergie ou un antagonisme. Le nitrite ne sont pas transportés par le NIS (Eskandari et coll., 1997) et n'interviennent donc pas dans cet effet toxique sur la thyroïde. Se basant sur ces puissances molaires relatives, De Groef et coll. (2006) ont calculé que le nitrate et les thiocyanates, ingérés dans l'eau potable ou les aliments, sont responsables d'une beaucoup plus grande part de l'inhibition de l'absorption de l'iode que les perchlorates. Seule une étude sur l'absorption de l'iode par la thyroïde après une exposition au nitrate a cependant été publiée (Hunault et coll., 2007) et elle n'a relevé aucun effet significatif sur l'absorption thyroïdienne chez 10 volontaires humains qui avaient reçu une dose de nitrate de sodium de 15 mg/kg pc (équivalant à 10,9 mg de nitrate/kg pc) dans 200 mL d'eau potable pendant 28 jours.

2. Changements de la T₃ et de la T₄ dans le sérum : La réduction de la formation d'hormones thyroïdiennes, secondaire à l'inhibition de l'absorption de l'iode par la thyroïde entraîne une diminution de la sécrétion des hormones thyroïdiennes dans la circulation. De plus faibles concentrations d'hormones thyroïdiennes dans le sérum peuvent activer le mécanisme de rétroaction sur l'axe HPT, ce qui provoque une augmentation de la sécrétion de TSH, qui à son tour signale à la thyroïde de produire plus d'hormones thyroïdiennes. Lorsque l'absorption d'iode est inhibée, la production d'hormones thyroïdiennes peut être insuffisante. On ignore à quels niveaux la synthèse d'hormones thyroïdiennes doit être réduite pour qu'il y ait un impact sur les taux d'hormones thyroïdiennes dans le sérum et que des effets indésirables apparaissent chez les humains ou les animaux de laboratoire. Ce qu'on sait, c'est que des rats qui reçoivent la même dose du composé antithyroïdien propylthio-uracile présentent une réduction importante des taux d'hormones thyroïdiennes en circulation plus tôt que les humains; la demi-vie sérique de la T₄ est de 7 à 10 jours chez les humains (Vulsma et coll., 1989; Greer et coll., 2002), mais seulement de un jour chez les rats (Zoeller et Crofton, 2005). En outre, la thyroïde chez les humains adultes emmagasine une grande quantité d'hormones thyroïdiennes, peut-être une provision de plusieurs mois (Greer et coll., 2002). Chez le nouveau-né humain, la demi-vie sérique de la T₄ est d'environ 3 jours (Vulsma et coll., 1989), et les réserves intrathyroïdiennes de T₄ équivalent, selon les estimations, à moins de 1 jour (Zoeller et Crofton, 2005). Comme la demi-vie des hormones thyroïdiennes (HT) est plus courte chez les nouveau-nés et les rats, ceux-ci doivent produire une plus grande quantité d'HT et doivent donc absorber une plus grande quantité d'iode. Les nouveau-nés et les rats sont ainsi plus sensibles aux inhibiteurs de l'absorption que les humains adultes. D'autre part, la conversion de nitrate en nitrite chez les rats étant limitée, ces derniers ont plus de nitrate pour inhiber le NIS. L'effet indésirable ultime sera néanmoins similaire chez les humains et les rats.

Bien que la TSH soit un biomarqueur bien établi de l'hypothyroïdie, un certain nombre de xénobiotiques altèrent les taux d'hormones thyroïdiennes en circulation, mais non les taux de TSH. Le biomarqueur le plus couramment utilisé de l'effet de l'exposition à des perturbateurs thyroïdiens chimiques est la concentration sérique de T₄ totale (De Vito et coll., 1999; Zoeller et coll., 2007). Les hormones thyroïdiennes sont des molécules qui ont été conservées au cours de l'évolution et qui sont présentes chez tous les vertébrés (Heyland et Morez, 2005). Aucune différence selon l'espèce dans les taux sériques de T₄ totale et aucun effet indésirable qui pourrait en résulter n'ont cependant été signalés.

Chez les humains, très peu d'études ont mesuré les taux d'hormones thyroïdiennes dans le plasma après une exposition au nitrate. L'étude la plus pertinente a fait état d'une augmentation de 4 % des concentrations de TSH et n'a signalé aucun changement dans les taux de T_4 totale ou de T_3 libre chez 324 enfants exposés à 51-274 mg/L de nitrate comparativement à 168 enfants exposés à moins de 2 mg/L de nitrate dans leur eau potable (Tajtakova et coll., 2006; Radikova et coll., 2008). Par ailleurs, Hunault et coll. (2007) n'ont relevé aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes chez 10 volontaires humains qui avaient reçu 15 mg/kg pc/jour de nitrate de sodium dans 200 mL d'eau potable (équivalent à 10,9 mg NO_3^- /kg pc/jour) pendant 28 jours. Comme les humains peuvent emmagasiner une provision de plusieurs mois d'hormones thyroïdiennes, il se peut cependant que l'étude de Hunault et coll. (2007) ne porte pas sur une période assez longue pour qu'on puisse détecter des changements dans les taux d'hormones thyroïdiennes. Chez des rats, l'exposition à 150 mg/L de nitrate de potassium (équivalent à 92,1 mg NO_3^- /L) dans l'eau potable pendant 5 mois a réduit les taux plasmatiques de T_3 de 34 % et ceux de T_4 de 12% (la réduction était proportionnelle à la dose; se reporter à la section 9.2.3).

Le point de réglage, c'est-à-dire le niveau auquel s'effectue la régulation des hormones thyroïdiennes est très personnel, et les différences dans le point de réglage sont en grande partie déterminées par la génétique (Anderson et coll., 2002, 2003; Hansen et coll., 2004). La variation dans les taux sériques de T_3 , de T_4 et de TSH chez les individus équivaut à environ la moitié de la variance dans la population (Anderson et coll., 2002). Des études ont mis en évidence un risque élevé de maladies cardiovasculaires chez les patients ayant des taux élevés de TSH et des taux normaux de T_4 ; à l'inverse, d'autres études ont fait ressortir une association entre les perturbateurs thyroïdiens et des diminutions des taux de T_4 sans élévations des taux de TSH (Miller et coll., 2009). Une valeur située à l'intérieur des « normales » standard n'est donc pas nécessairement normale pour une personne, et un taux élevé de TSH (réponse logarithmique à des changements mineurs dans les taux de T_3 et de T_4) devrait être interprété comme une indication que les taux sériques de T_3 et de T_4 ne sont pas normaux pour cette personne (Anderson et coll., 2002). Il peut donc être difficile d'identifier d'autres sous-populations sensibles et des associations entre les perturbateurs thyroïdiens et les effets indésirables du fait qu'on peut repérer un risque chez des personnes ayant des taux de T_4 qui se situent dans la fourchette normale pour la population mais qui ne sont pas normaux pour elles. Toute exposition qui entraînerait une altération de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes dans une population mériterait donc d'être évaluée plus à fond (Miller et coll., 2009).

3. Changements de la T_3 dans les tissus : Les tissus périphériques contiennent des déiodinases, qui convertissent la T_4 en T_3 . Les activités biologiques des hormones thyroïdiennes sont influencées par la T_3 qui se lie aux récepteurs nucléaires, lesquels agissent ensuite comme transducteurs de signaux et comme facteurs de transcription pour exercer leurs divers effets biologiques. Les hormones thyroïdiennes régulent la transcription de nombreuses protéines et contrôlent la migration, la différenciation et la modélisation du processus apoptotique des neurones (Kirk, 2006). Les mécanismes par lesquels les hormones thyroïdiennes agissent par l'intermédiaire des récepteurs nucléaires pour altérer l'expression génétique sont très conservés d'une espèce à l'autre (études signalées dans Miller et coll., 2009).

La stimulation chronique de la thyroïde par la THS peut entraîner des changements prolifératifs dans les cellules folliculaires et aboutir à une hypertrophie, à une hyperplasie et à une hypothyroïdie (Capen, 1997; Tonacchera et coll., 2004; De Groef et coll., 2006; Vanderpas, 2006). Les animaux de laboratoire et les humains adultes sont relativement résistants aux effets indésirables de l'altération de la production d'hormones thyroïdiennes, car l'axe HPT peut compenser dans une très grande mesure une réduction de production. Si

l'exposition au nitrate/nitrite est suffisamment forte pour surmonter ce mécanisme de compensation, si elle persiste assez longtemps pour épuiser les réserves d'hormones thyroïdiennes dans la thyroïde ou si elle est combinée à une exposition à d'autres perturbateurs thyroïdiens chimiques, en même temps qu'il y a des carences alimentaires en iode, une hypothyroïdie ou une hypertrophie de la thyroïde risquent de survenir. En outre, la grossesse mobilise davantage les ressources de la thyroïde, et l'hypothyroïdie est deux fois plus fréquente chez les femmes enceintes (Aoki et coll., 2007).

Chez les humains, l'exposition au nitrate dans l'eau potable à des concentrations égales ou supérieures à 50 mg/L a résulté en une augmentation du volume de la thyroïde, des taux de thyroperoxydase et de l'incidence du goitre (se reporter à la section 9.1.2.1). Chez des rats, l'exposition à des doses de 50 mg/L de nitrate de sodium (équivalent à 36,45 mg NO₃⁻/L) et plus pendant 30 semaines a été associée à une augmentation du poids de la thyroïde (se reporter à la section 9.2.3).

4. Altération du développement et malformations congénitales : Un déficit modéré ou même transitoire en hormones thyroïdiennes peut causer certains troubles du développement chez les rongeurs et les humains. Par exemple, de petites différences dans des estimations ponctuelles des taux maternels de T₄ au début de la période fœtale sont associées à des issues défavorables (p. ex. réduction des scores pour le quotient intellectuel), même si ces déficits ne constituent pas une hypothyroïdie clinique (de nombreuses références dans Miller et coll., 2009). Il importe de noter que les effets sur l'organisme en développement résultent de baisses dans les taux tissulaires de T₄ ou de T₃, indépendamment du taux de TSH (Crofton, 2008). Outre le degré d'insuffisance thyroïdienne, la période de développement où s'est produit cette insuffisance et la durée de la perturbation jouent un rôle important (Kirk, 2006; Miller et coll., 2009).

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement neurologique, à la croissance du squelette et au fonctionnement normal du système pulmonaire, du métabolisme, du rein, de l'appareil cardiovasculaire et des lipides sériques (Kirk, 2006; De Escobar et coll., 2008; Woodruff et coll., 2008; Miller et coll., 2009). Une hypothyroïdie bénigne entraîne, entre autres, un malaise général, une inertie ainsi qu'une baisse de la fréquence cardiaque et de la capacité thermique du corps. Par contre, même une perturbation transitoire de la synthèse des hormones thyroïdiennes peut induire des effets indésirables persistants sur les capacités cognitives et sensorielles si elle survient durant des périodes critiques du développement fœtal et postnatal (Howdeshell, 2002; Kirk, 2006). Des voies moléculaires de signalisation empruntées par les hormones thyroïdiennes pour influencer sur le développement, l'équilibre énergétique et le métabolisme sont conservées dans tous les groupes taxonomiques (Miller et coll., 2009).

Des études structurées sur les relations dose-réponse n'ont pas été effectuées pour déterminer à quel point les taux plasmatiques d'hormones thyroïdiennes doivent baisser pour que le développement du cerveau soit altéré chez les animaux de laboratoire ou chez les humains. Il existe cependant un vaste corpus d'études publiées établissant une corrélation entre les réductions des taux d'hormones thyroïdiennes en circulation et des déficits cognitifs chez les humains, soit chez l'enfant (en l'absence d'hypothyroïdie patente à la naissance ou plus tard) dont la mère présentait des taux réduits d'hormones thyroïdiennes ou chez les adultes qui ont reçu un diagnostic d'hypothyroïdie congénitale durant l'enfance (nombreuses références citées dans Zoeller et Crofton, 2005).

Des anomalies du développement et des malformations congénitales ont été associées à des concentrations de nitrate supérieures à 45 mg/L dans l'eau potable chez les humains (se reporter à la section 9.1.4). En outre, une concentration de 2 000 mg/L de nitrate de sodium (équivalent à 1 458 mg NO₃⁻/L) dans l'eau potable chez des animaux exposés de la

13^e journée de la gestation à la mise bas a entraîné une altération des paramètres neurologiques (se reporter à la section 9.2.7). D'autres études sur le rôle des HT et sur la validité de ces paramètres doivent cependant être effectuées avant qu'on puisse tirer des conclusions probantes.

L'absence de connaissances sur les différences dans le mode d'action nous empêche d'effectuer des extrapolations d'une espèce à l'autre. Une analyse de la pertinence portant sur d'autres perturbateurs thyroïdiens chimiques (biphényles polychlorés, propylthio-uracile et perchlorates) semble indiquer que la concordance entre les modes d'action chez les rongeurs et les humains dépend du moment dans la vie où l'exposition survient; il y a un bon degré de concordance en ce qui concerne les effets neurotoxiques sur le développement lorsqu'on utilise l'altération des concentrations d'hormones thyroïdiennes comme événement clé (Zoeller et Crofton, 2005). Pour que la pertinence de ce mode d'action soit plus fiable, les lacunes suivantes dans les données doivent être comblées : données comparatives sur les taux d'hormones thyroïdiennes dans le sérum et le tissu cérébral, études comparatives sur les effets d'une hypothyroxinémie modérée et légère sur le développement du système nerveux et caractérisation claire de la relation dose-réponse entre le degré de changement des concentrations d'hormones thyroïdiennes et les effets indésirables (Crofton, 2008).

Des études de haute qualité sur les effets du nitrate sur la fonction thyroïdienne chez les populations vulnérables sont clairement nécessaires. De telles études devraient idéalement être menées dans des régions où l'apport en iode est suffisant, tenir compte de l'exposition aux autres inhibiteurs du NIS, mesurer la fonction thyroïdienne ainsi que le statut des anticorps contre l'enzyme peroxydase thyroïdienne et utiliser des biomarqueurs individuels pour l'exposition au nitrate (urine ou salive), plutôt que d'utiliser une méthodologie écologique.

9.4.2 Effets cancérigènes

Des données montrent que les effets cancérigènes possibles du nitrate/nitrite ingérés dépendent directement de la formation endogène de CNN génotoxiques/cancérigènes qui, dans le cas du nitrate, doivent être précédés de leur réduction en nitrite. La formation endogène de CNN porte également le nom de nitrosation endogène. En fait, les agents nitrosants qui dérivent du nitrite réagissent facilement avec les composés nitrosables, en particulier les amines secondaires et les alkylamides, pour produire des CNN. De nombreux CNN sont cancérigènes (CIRC, 2010).

En général, la façon dont le nitrate ingérés contribuent au cancer peut être résumée par quatre événements clés, à savoir : 1) la réduction de nitrate en nitrite; 2) la nitrosation endogène (abordée en détail dans la section 9,3); 3) la conversion de CNN en espèces très réactives (alkylantes); 4) l'alkylation de macromolécules intracellulaires (ADN, ARN et protéines), qui est responsable de la formation subséquente de tumeurs. Ces événements clés sont décrits ci-dessous.

1. Réduction du nitrate en nitrite

Des études sur le bilan du nitrate et l'analyse des liquides corporels ont montré que, dans le corps humain, la cavité buccale constitue le siège principal de la réduction du nitrate en nitrite (Gangolli et coll., 1994). On dispose donc de données probantes indiquant que chez les humains en santé, environ 25 % du nitrate ingéré (y compris le nitrate dans l'eau potable) est activement sécrété et concentré dans les glandes salivaires par un système de transport anionique, dont 20 % environ est réduit en nitrite par la microflore buccale (Spiegelhalder et coll., 1976; Tannenbaum et coll., 1976). Finalement, environ 5 % (intervalle de 4 à 7 % de la dose globale) du nitrate ingéré est réduit en nitrite dans la salive (Walker, 1990; Gangolli et coll., 1994). Comme une bonne partie de la salive est avalée, le nitrite salivaire constitue la principale source de nitrite gastrique (Eisenbrand et coll., 1980; Mirvish et coll., 2000; McColl, 2007). Si on compare avec la quantité de nitrite présente dans la viande et le poisson et d'autres aliments traités par du nitrite, on estime

que la majorité du nitrite dans l'estomac acide normal sont issus de la réduction orale du nitrate ingérés (environ 80 %), (Mirvish, 1983; Knight et coll., 1987; Bos et coll., 1988); pour ces raisons, le nitrite gastriques sont considérés comme la principale source d'exposition au nitrite chez les humains (Eisenbrand et coll., 1980; Forman et coll., 1985).

Des données montrent que la réduction du nitrate en nitrite est modulée par plusieurs facteurs, comme l'ampleur de la colonisation bactérienne de la bouche, l'âge des sujets et les facteurs liés à la circulation entérosalivaire du nitrate, notamment le débit salivaire, le potentiel d'oxydoréduction dans la bouche (pH optimal d'environ 8) et l'estomac, les valeurs de pH dans l'estomac, l'absorption du nitrate dans l'intestin grêle, la synthèse endogène dans les tissus et le transport actif du sang jusqu'aux glandes salivaires (Eisenbrand et coll., 1980; Duncan et coll., 1995, 1997). Tous ces facteurs contribuent à la grande variabilité de la réduction du nitrate en nitrite chez les humains.

Chez les personnes en santé, la réduction de nitrate en nitrite est due à l'action de différentes souches de bactéries contenant de la nitroréductase, et cette réduction est concentrée à l'arrière de la région dorsale de la langue. Doel et coll. (2005) ont identifié en tout 132 isolats de colonie positive pour la nitrate réductase dans la cavité buccale, y compris la salive, chez 10 sujets (4 femmes et 6 hommes) âgés en moyenne de 29 ans. Selon Suzuki et coll. (2005) et McColl (2007), ces bactéries convertissent de 10 à 30 % du nitrate salivaire en nitrite.

L'activité nitrate réductase des bactéries dans la cavité buccale a été quantifiée dans plusieurs études *in vitro* (Shapiro et coll., 1991; Xu et coll., 2001) et *in vivo* (Spiegelhalder et coll., 1976; Bartholomew et Hill, 1984; Granli et coll., 1989; Van Maanen et coll., 1994). En effet, des variations interindividuelles et diurnes marquées dans la conversion du nitrate salivaire en nitrite ont été observées *in vitro* (Walker, 1990) et *in vivo* (Bos et coll., 1988; Xu et coll., 2001; Doel et coll., 2005). Ces variations interindividuelles semblent être particulièrement influencées par l'âge. Des données montrent donc que chez les personnes en santé, les concentrations de nitrite augmentent avec l'âge et sont particulièrement élevées chez les jeunes enfants et les personnes âgées (Eisenbrand et coll., 1980; Forman et coll., 1988; Siddiqi et coll., 1992; Mirvish et coll., 2000).

Ces variations interindividuelles s'ajoutent aux variations intra-individuelles plus petites (Bos et coll., 1988; Walker, 1990; Mirvish et coll., 2000; Xu et coll., 2001; Doel et coll., 2005). En plus d'avoir relevé des concentrations élevées de nitrite chez des personnes âgées, Mirvish et coll. (2000) ont constaté que les concentrations salivaires de nitrite augmentaient la nuit, mais que les taux salivaires de nitrate et de nitrite variaient peu d'une journée à l'autre.

De façon générale, ces augmentations des concentrations de nitrite semblaient correspondre à l'accroissement relatif de la microflore buccale. Kang et coll. (2006) ont souligné d'ailleurs que la salive d'un jeune enfant et d'une personne âgée présentait une plus grande diversité bactérienne que celle des jeunes adultes, et des auteurs ont indiqué que les bactéries qui colonisent le dos de la langue convertissent environ 30 % du nitrate en nitrite (Bos et coll., 1988; Mirvish et coll., 2000; Xu et coll., 2001; Suzuki et coll., 2005; McColl, 2007).

Enfin, l'activité nitrate réductase dans la cavité buccale semble être influencée par des facteurs saisonniers (c.-à-d. la température). Xu et coll. (2001) ont constaté que l'activité nitrate réductase moyenne mesurée en juin chez 10 sujets ($3,43 \pm 1,75 \mu\text{g NO}_3\text{-N}$ par personne par minute) était significativement plus forte que celle mesurée en novembre chez 10 autres sujets ($1,54 \pm 0,46 \mu\text{g NO}_3\text{-N}$ par personne par minute). Les proportions de nitrite par rapport au nitrate/nitrite totaux dans des populations en Allemagne s'élevaient à 17,4 %, comparativement à 25,2 % en Égypte, où la température est beaucoup plus chaude (Siddiqi et coll., 1992).

2. Nitrosation endogène

Une des explications possibles de la façon dont le nitrate et le nitrite ingérés pourraient jouer un rôle dans le cancer est le mécanisme de nitrosation endogène. Des détails sur ce processus ont été fournis à la section 9.3.

3. Conversion des composés N-nitroso en espèces alkylantes

De nombreuses données tirées d'études sur des animaux de laboratoire montrent que les CNN sont cancérogènes parce qu'ils produisent des agents alkylants électrophiles puissants dans le corps, qui sont formés soit par décomposition spontanée (comme dans le cas des nitrosamides et des composés apparentés) soit par activation métabolique (comme dans le cas des nitrosamines) (Archer, 1989) :



Les nitrosamides et les composés apparentés (nitroso-urées, nitrosoguanidines, nitroso-uréthanes, nitrosocyanamides) (agissant directement) réagissent chimiquement et sont très instables dans des solvants aqueux, dans des milieux basiques et neutres, et même dans un milieu où le pH est physiologique. Dans l'acide, ils se décomposent pour donner naissance à d'importantes quantités de nitrite (Mirvish, 1975b). En dehors de la décomposition acide, il y a aussi une décomposition non enzymatique en intermédiaires alkylants électrophiles réactifs (Montesano, 1976; Archer, 1989; Mirvish, 1991; Gangolli et coll., 1994; Vermeer et Van Maanen, 2001). Cette décomposition survient par hydrolyse catalysée par une base et varie selon le pH et la structure des résidus acyl et alkyl (Montesano, 1976). Les intermédiaires énumérés sont très instables, et les plus stables d'entre eux, les α -hydroxynitrosamines, ont une demi-vie physiologique de 1 à 10 secondes. Les nitrosamides sont donc probablement surtout activés dans les organes où les tumeurs se développent (Mirvish, 1995) et sont par conséquent connus comme des mutagènes/cancérogènes à action directe (Walker, 1990; Mirvish, 1991; Gangolli et coll., 1994; Vermeer et Van Maanen, 2001).

Pour leur part, les nitrosamines sont chimiquement stables (même dans des conditions physiologiques), elles se décomposent lentement à la lumière ou dans des solutions aqueuses acides (Brown, 1999) et sont habituellement volatiles, à moins qu'elles ne possèdent d'autres groupements fonctionnels (Mirvish, 1995). Elles doivent être activées métaboliquement *in vivo* pour exercer des effets mutagènes et cancérogènes. Elles persistent en général dans le corps pendant de plus longues périodes que les nitrosamides chimiquement réactifs (Montesano, 1976; Archer, 1989; Mirvish, 1991; Gangolli et coll., 1994). Cette différence explique pourquoi le nitrosamides ont tendance à induire des tumeurs là où ils sont appliqués ou à proximité et dans les organes ayant une grande vitesse de renouvellement, alors que les nitrosamines produisent des tumeurs dans les tissus éloignés du site d'administration (Montesano, 1976; Archer, 1989; Vermeer et Van Maanen, 2001). Une autre particularité des nitrosamines est l'organotropisme étonnant (affinité pour des organes spécifiques) de leurs effets, peu importe la voie d'administration (Mirvish, 1995; Vermeer et Van Maanen, 2001; Dietrich et coll., 2005).

Des expériences préliminaires (Druckrey et coll., 1967; Magee et Barnes, 1967) sur la pharmacocinétique et le métabolisme *in vivo* et *in vitro* des nitrosamines ont fait ressortir deux voies de biotransformation : α -hydroxylation et dénitrosation (Archer, 1989). Les effets des nitrosamines sont toutefois attribués à la voie d' α -hydroxylation; la dénitrosation toxicologique ne semble pas jouer un grand rôle dans les effets toxiques globaux de ces composés (IPCS, 2002).

4. Formation d'adduits d'ADN

Les espèces alkylantes électrophiles réactives produites par décomposition chimique du nitrosamides et des composés apparentés ou par activation métabolique des nitrosamines réagissent par la suite avec les constituants cellulaires tels que l'ADN, l'ARN et les protéines (Montesano, 1976; Archer, 1989; Crespi et Ramazzotti, 1991). L'attention a surtout porté sur les réactions avec l'ADN, parce qu'on considère généralement qu'il s'agit de la cible cellulaire critique des agents cancérogènes durant l'initiation d'une tumeur (Montesano, 1976; Archer, 1989); nous nous attarderons donc principalement sur les interactions avec cette macromolécule.

Les espèces réactives (p. ex. les cations alkylidiazonium) alkylent les bases de l'ADN, en particulier dans les positions N⁷ (66,8 %) et O⁶ (6,1 %) de la guanine et la position O⁴ (traces) de la thymine (les chiffres entre parenthèses représentent les proportions relatives des produits par rapport à l'ensemble des produits de la méthylation de l'ADN par la NDMA dans le foie de rat (Archer, 1989; Mirvish, 1995). De plus, on a montré que la position O⁶ revêtait une grande importance tant dans l'initiation des mutations que dans les activités cytotoxiques des agents alkylants, car c'est la position où s'effectue l'appariement des bases (Sedgwick, 1997).

D'autres sites d'alkylation de l'ADN ont été proposés comme pouvant être à l'origine d'erreurs de codage : N³-alkyladénine, N³-alkylguanine et O⁴-alkylthymine (Montesano, 1976). L'ampleur de l'alkylation aux divers sites dans l'ADN dépend de l'espèce alkylante : les cations méthylcarbonium dérivés des CNN sont très réactifs et moins sélectifs et produisent ainsi une vaste gamme de produits (Montesano, 1976; Brown, 1999).

10.0 Classification et évaluation

Il n'existe pas de preuves concluantes que le nitrate ou le nitrite comme tels soient cancérogène chez l'être humain. Par conséquent, les sections 10.1 and 10.2 traitent des effets non cancérogènes du nitrate et du nitrite. La section 10.3 examine le risque de cancer qui peut toutefois exister dans des conditions qui favorisent la nitrosation endogène du nitrate et (ou) du nitrite ingéré.

10.1 Nitrate

La méthémoglobinémie a longtemps été perçue comme étant le seul effet cible préoccupant chez l'être humain lié à l'exposition au nitrate dans l'eau potable. Des études scientifiques démontrent des cas de méthémoglobinémie chez les nourrissons alimentés au biberon, qui sont la population vulnérable pour ces effets. Des données probantes récentes provenant d'études chez les animaux et chez les humains suggèrent que les effets sur la fonction de la glande thyroïde sont aussi un effet cible préoccupant. Bien que de nombreuses études épidémiologiques aient examiné la relation entre l'exposition au nitrate dans l'eau potable et la survenue de cancers, l'ensemble des données disponibles n'appuie pas clairement une association entre le cancer et l'exposition au nitrate comme tel. Cette observation concorde avec les conclusions du CIRC (2010), qui estime qu'on ne dispose pas de suffisamment de données chez les humains démontrant la cancérogénicité du nitrate comme tel suite à une exposition par les aliments ou l'eau potable. Cependant, les données scientifiques actuelles suggèrent une association entre le cancer et l'exposition au nitrate dans l'eau potable lorsque les conditions supportent la nitrosation dans le corps humain (voir la section 10.3).

Les études scientifiques publiées depuis les années 1950 ont ciblé la méthémoglobinémie comme l'effet toxicologique préoccupant du nitrate chez les humains. Ces études ont établi une association entre la méthémoglobinémie infantile et l'ingestion de nitrate dans l'eau potable à des concentrations dépassant 100 mg NO₃⁻/L (Walton et coll., 1951; Shuval et Gruener, 1972; Fan et Steinberg, 1996; Zeeman et coll., 2002). Une revue de la science (Fan et Steinberg, 1996) n'a

rapporté aucune augmentation de l'incidence de méthémoglobinémie infantile reliée à l'exposition au nitrate dans l'eau potable à des niveaux inférieurs à 45 mg/L. Cependant, la majorité des études ne tenait pas compte de certains facteurs de confusion comme la contamination bactérienne de l'eau potable. Cette contamination peut causer une inflammation intestinale chez les nourrissons, ce qui accroît la conversion endogène de nitrate en nitrite et entraîne une méthémoglobinémie (Avery, 1999).

Les données actuelles suggèrent aussi que l'exposition au nitrate dans l'eau potable peut modifier la fonction de la glande thyroïdienne chez l'humain. Bien que des études aient trouvé une faible association entre l'exposition à des concentrations de nitrate supérieures à 50 mg/L et une fonction thyroïdienne modifiée, les résultats sont limités, contradictoires et proviennent d'études avec d'importantes limites méthodologiques (Van Maanen et coll., 1994; Zaki et coll., 2004; Eskiocak et coll., 2005; Tajtakova et coll., 2006; Gatseva and Argirova, 2008a; 2008b; Radikova et coll., 2008). Les données sur le mode d'action laissent croire que la population sensible serait les femmes enceintes et les nourrissons, suite à l'importance d'hormone thyroïdienne adéquate pour le développement neurologique du fœtus et du nourrisson et au renouvellement thyroïdien accru pendant ces périodes de vie. Cependant, les résultats de la seule étude ayant examiné les effets du nitrate dans l'eau potable sur la fonction thyroïdienne des femmes enceintes n'étaient pas concluants (Gatseva et Argirova, 2008b). Une fonction thyroïdienne réduite a seulement été observée chez des enfants d'âge scolaire exposés à des niveaux de nitrate dans l'eau potable variant de 50 à 264 mg/L lors d'études effectuées en Bulgarie et en Slovaquie. Un effet a été observé lors d'études chez les enfants d'âge scolaire, mais aucune étude n'a examiné l'effet du nitrate sur la fonction thyroïdienne des nourrissons. Même si le renouvellement de l'iode thyroïdien est plus faible chez les nourrissons que chez les enfants d'âge scolaire, leur consommation moyenne d'eau potable est aussi plus faible. Le manque de données scientifiques appropriées ne permet pas le calcul d'un facteur de conversion allant des enfants d'âge scolaire aux nourrissons. Cependant, on anticipe que les niveaux qui sont considérés protecteurs pour les enfants d'âge scolaire le seront aussi pour les nourrissons.

Bien qu'il n'existe aucune étude-clé qui, à elle seule, soit suffisante pour établir une recommandation pour le nitrate dans l'eau potable, l'ensemble des données scientifiques actuelles disponibles ne démontre aucun effet nocif (que ce soit la méthémoglobinémie ou les effets sur la glande thyroïde) chez des populations exposées à des concentrations de nitrate dans l'eau potable inférieures à 45 mg/L. Les nourrissons sont identifiées comme étant les populations les plus sensibles à ces effets du nitrate sur la santé. Par conséquent, une valeur basée sur la santé (VBS) de 45 mg/L est établie pour le nitrate dans l'eau potable.

10.2 Nitrite

Les études scientifiques publiées depuis les années 1950 montrent systématiquement que la méthémoglobinémie chez les nourrissons constitue l'effet toxicologique préoccupant du nitrate ou du nitrite chez les humains. Compte tenu de leur mode d'action, le nitrite représente la fraction toxique préoccupante. Le nitrite, ingéré directement dans l'eau potable ou formé par voie endogène à la suite d'une exposition au nitrate, se lie à l'hémoglobine pour causer une méthémoglobinémie. Les études sur l'exposition au nitrate sont donc importantes pour évaluer la méthémoglobinémie induite par le nitrite. L'étude originale de Walton et coll. (1951) a mis au jour des cas aigus de méthémoglobinémie infantile clinique associés à l'ingestion de nitrate dans l'eau potable à des concentrations supérieures à 100 mg de nitrate/L. Une recension des données scientifiques n'a relevé aucun cas de méthémoglobinémie à des concentrations inférieures à 45 mg/L de nitrate dans l'eau potable chez les nourrissons alimentés au biberon âgés de moins de 6 mois (Fan et Steinberg, 1996). La majorité des études publiées depuis l'étude de Walton et coll. (1951) sur les associations entre la méthémoglobinémie infantile et l'ingestion de nitrate dans

l'eau potable ont également fait état de taux de nitrate dépassant 100 mg/L (Shuval et Gruener, 1972; Fan et Steinberg, 1996; Zeeman et coll., 2002).

La plupart des études sur la méthémoglobinémie n'ont cependant pas tenu compte de certains facteurs de confusion comme la contamination bactérienne de l'eau potable, qui peut causer une inflammation de l'intestin chez les nourrissons et accroître la conversion endogène de nitrate en nitrite et entraîner par la suite une méthémoglobinémie (Avery, 1999). À la lumière des données ci-dessus sur les humains et du mode d'action toxique du nitrite, les nourrissons constituent la sous-population la plus sensible. Les nourrissons sont plus susceptibles à la méthémoglobinémie car 1) le pH de leur estomac est moins acide, ce qui favorise la croissance de bactéries qui convertissent le nitrate en nitrite, le nitrite se liant à l'hémoglobine pour causer une méthémoglobinémie, et 2) l'enzyme qui réduit la méthémoglobine n'est pas présente en quantité suffisante chez les nourrissons jusqu'à l'âge d'environ 6 mois. Ainsi, une CMA pour les effets induits par le nitrite chez les nourrissons protégera l'ensemble de la population.

Il n'existe pas de données concluantes démontrant le pouvoir cancérogène direct du nitrite comme tel chez des animaux de laboratoire exposés par différentes voies (OMS, 2007; CIRC, 2010). Dans la plupart des études où des souris ou des rats ont été exposés uniquement à du nitrite de sodium par gavage, dans leur nourriture ou dans l'eau potable, l'incidence des tumeurs n'était pas significativement plus élevée que chez les témoins. Des données récentes indiquent que le nitrite peuvent ne pas jouer un rôle direct comme cancérogènes chez les animaux (OMS, 2007; CIRC, 2010). À cause de leur potentiel mutagène dans des systèmes microbiens, de leur rôle possible dans l'induction du cancer de l'estomac et de l'œsophage chez les humains et de leur rôle dans l'induction du cancer chez les animaux de laboratoire (en présence de composés amino), le nitrite pourraient être considérés comme des promoteurs du cancer. Cependant, les données scientifiques actuelles suggèrent une association entre le cancer et l'exposition au nitrite dans l'eau potable lorsque les conditions supportent la nitrosation dans le corps humain (voir la section 10.3).

La valeur basée sur la santé (VBS) pour la méthémoglobinémie infantile induite par le nitrite a été calculée à partir des considérations suivantes : 1) il n'y a aucun cas de méthémoglobinémie à des concentrations inférieures à 45 mg/L de nitrate dans l'eau potable chez les nourrissons alimentés au biberon qui sont âgés de moins de 6 mois, 2) on convertit 45 mg/L de nitrate dans la concentration molaire correspondante de nitrite, 3) on multiplie par un facteur de 0,1 pour tenir compte du taux de conversion estimatif du nitrate en nitrite chez les nourrissons, le nitrite étant formés par voie endogène à partir du nitrate à un taux de 5 à 10 %, et 4) on multiplie par un facteur d'attribution de la source de 100 % ou de 1 pour l'eau potable, vu que l'exposition primaire au nitrite des nourrissons alimentés au biberon se fait par la consommation de préparations lactées reconstituées avec de l'eau potable contenant du nitrate ou du nitrite. Comme la VBS est basée sur le sous-groupe le plus sensible de la population (nourrissons alimentés au biberon âgés de moins de 6 mois), l'utilisation d'un facteur d'incertitude n'est pas jugée nécessaire. La VBS pour le nitrite est calculée de la façon suivante :

$$\begin{aligned} \text{VBS} &= \frac{45 \text{ mg/L} \times \text{poids moléculaire}_{\text{NO}_2} \times 0,1 \times 1}{\text{poids moléculaire}_{\text{NO}_3}} \\ &= \frac{45 \text{ mg/L} \times 46 \text{ g/mole} \times 0,1 \times 1}{62 \text{ g/mole}} \\ &= 3,3 \text{ mg/L, équivalant à 1 mg/L sous forme d'azote} \\ &\simeq 3 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

La VBS de 3 mg/L sous forme de NO₂ (ou de 1 mg/L sous forme de NO₂-N) assurera une protection contre la méthémoglobinémie due au nitrite formé par voie endogène et exogène chez les nourrissons alimentés au biberon et dans la population en général.

10.3 Risque de cancer lié à la nitrosation endogène

En raison de la plausibilité biologique de la nitrosation endogène du nitrate et du nitrite ingérés, il peut exister un risque de cancer. Le nitrate ou nitrite ingéré dans des conditions qui entraînent une nitrosation endogène ont été classés par le CIRC (2010) comme étant probablement cancérogènes pour les humains (groupe 2A).

Des données probantes montrent que le mélange de nitrite et de composés nitrosables a un effet cancérogène chez les animaux de laboratoire exposés par diverses voies, dont l'ingestion d'eau potable. Lorsque des doses extrêmement élevées de nitrite et de précurseurs nitrosables (amines ou amides) ont été administrées simultanément par voie orale, une augmentation de l'incidence de tumeurs a été observée (OMS, 2007). Ces types de tumeurs sont habituellement caractéristiques des CNN préformés et l'on présume par conséquent qu'ils sont dus aux CNN correspondants formés par voie endogène.

Bien qu'il existe plusieurs essais biologiques sur le cancer chez les rongeurs, il n'a pas été facile d'en arriver à une conclusion, parce que la plupart des études ont utilisé de fortes doses de précurseurs de la nitrosation (nitrite et précurseurs nitrosables) ainsi que différents précurseurs à différentes concentrations chez différentes espèces. En outre, le plan de la plupart des études était habituellement assez limité (p. ex. taille des groupes pas aussi grande que ce que recommandent les essais biologiques standard; doses maximales tolérées non déterminées pour les précurseurs nitrosables ou leurs combinaisons avec le nitrite; doses uniques utilisées; examen histopathologique limité).

De nombreuses données montrent que les produits de la nitrosation endogène par le nitrite et de composés nitrosables sont génotoxiques tant *in vitro* qu'*in vivo* (Brambilla et Martelli, 2007). L'administration concomitante de nitrite et de composés nitrosables à des rongeurs a induit des modifications génétiques, notamment une réduction de la synthèse de l'ADN et de la méthylation des acides nucléiques. De plus, les résultats d'études effectuées au cours des quatre dernières décennies indiquent clairement que les produits formés par nitrosation endogène de médicaments peuvent présenter un risque d'effet génotoxique/cancérogène chez les humains (Brambilla, 1985; Brambilla et Martelli, 2007).

10.3.1 Évaluation quantitative du risque

L'estimation des taux de formation de CNN dans l'estomac humain est une étape importante dans l'évaluation du rôle de la nitrosation endogène dans l'étiologie du cancer (Licht et Deen, 1988). Pour estimer le risque de cancer associé au nitrate/nitrite ingéré soumis au processus de nitrosation endogène, il faut quantifier la formation endogène de CNN qui, chez les humains, doit être précédée par la conversion de nitrate en nitrite. S'il est vrai que plusieurs essais biologiques sur l'exposition au nitrite et à des composés nitrosables ont été effectués chez des animaux de laboratoire, on ne dispose d'aucune étude fiable sur la relation dose-réponse où l'on a observé une induction accrue de tumeurs en fonction des doses de nitrite et de composés nitrosables administrées simultanément. Ces études corroborent toutes néanmoins l'existence d'une association positive entre l'exposition au nitrite combinés aux composés amino et l'induction du cancer.

Plusieurs expériences chez les humains ont tenté de caractériser la nitrosation endogène, mais l'exactitude de cette quantification demeure controversée. Les études publiées concluent toutes cependant que le risque de cancer associé à la formation endogène de nitrosamines est

influencé par quatre variables : 1) la quantité de nitrite ingérés ou formés à partir du nitrate, 2) la quantité de substances nitrosables ingérées, 3) le taux de nitrosation *in vivo* et 4) le potentiel cancérigène des nitrosamines résultantes. Dans ce contexte, les techniques de modélisation qui permettraient d'analyser la relation complexe entre le nitrate formés par voie exogène et endogène, le nitrite et les CNN sont actuellement considérées comme la meilleure façon de caractériser la nitrosation endogène (NAS, 1981).

Pour évaluer dans quelle mesure une population hollandaise était exposée à un risque de cancer associé à l'ingestion de nitrate alimentaire, Zeilmaker et coll. (2010) ont utilisé une méthodologie indirecte pour quantifier l'exposition gastrique *in vivo* à la NDMA provenant de la consommation d'un poisson et d'un repas de légumes. Ils ont appliqué un modèle gastro-intestinal *in vitro* dynamique pour simuler la formation de NDMA dans l'estomac. Les résultats de cette expérience ont été combinés à une modélisation statistique des données sur la consommation d'aliments aux Pays-Bas, ce qui a permis de prédire les expositions à la NDMA formée par voie endogène dans la population. Les données sur l'exposition ont été analysées au moyen d'un modèle d'exposition probabiliste, à partir duquel on a obtenu la distribution des expositions prolongées moyennes dans la population. Selon cette étude, le 95^e percentile de la distribution de l'exposition prolongée se situait à environ 4 ng/kg pc chez les jeunes enfants de 1 an et à 0,4 ng/kg pc chez les adultes. De plus, la distribution de l'exposition prolongée a été combinée avec une analyse dose-réponse (modèle multi-étapes linéarisé, utilisation de l'approche de la dose de référence) des données sur l'incidence du cancer provenant d'études sur des rats exposés à la NDMA (Peto et coll., 1991a, 1991b) en vue d'obtenir une distribution du risque de cancer dans la population humaine. Les auteurs ont présumé qu'une relation dose-réponse linéaire (modèle LVM-E4) constituerait le pire scénario. Le 95^e percentile de cette distribution a été estimé comme étant le risque supplémentaire couru par les enfants de 5 ans et les adultes. À partir de cette étude, on a conclu que la consommation combinée de poisson et de légumes riches en nitrate semblait entraîner des hausses marginales du risque additionnel de cancer.

Cette étude n'a pas utilisé l'eau potable comme voie d'exposition, mais plutôt des estimations de l'apport en nitrate en provenance des légumes. Bien que les légumes constituent la principale source de nitrate lorsque les concentrations de nitrate dans l'eau potable sont faibles, de nombreux légumes (comme ceux utilisés dans l'étude de Zeilmaker et coll., 2010) contiennent de la vitamine C ou d'autres inhibiteurs de la nitrosation endogène. Le nitrate tiré de ces sources peuvent entraîner une formation endogène moins importante de CNN comparativement au nitrate provenant de l'eau potable (CIRC, 2010).

Deux vastes projets de recherche ont été menés dans la province de Québec pour évaluer l'impact des activités agricoles intensives sur les sources d'eau souterraine dans certaines régions rurales. Un des deux projets, dirigé par l'Université Laval, a porté sur les sources publiques d'eau potable. L'autre projet, une étude conjointe par le ministère du Développement durable, de l'Environnement et des Parcs, le ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation, le ministère de la Santé et des Services sociaux et l'Institut national de santé publique, a évalué les puits privés. Les deux projets de recherche comportaient une évaluation quantitative probabiliste du risque, visant à estimer l'excès de risque de cancer chez les humains associé à la consommation d'eau potable contaminée par le nitrate (Phaneuf et coll., 2004; Chébékoué, 2008).

10.3.1.1 Estimation de la formation endogène de nitrosamines : modèle d'exposition

Ces projets de recherche (Phaneuf, 2004; Chébékoué, 2008) se sont servis d'un modèle mathématique simple provenant d'une publication revue par un comité de lecture (Shephard et coll., 1987) pour estimer les quantités de nitrosamines formées par voie endogène dans l'estomac humain après la consommation d'eau potable contenant des concentrations connues de nitrate. Le modèle calcule la dose journalière d'une amine spécifique formée *in vivo* comme étant

proportionnelle à la quantité de précurseurs d'amines ingérés et au carré de la concentration gastrique de nitrite généré en utilisant l'équation suivante (inspirée des travaux en cinétique effectués jusqu'à présent) :

$$DJ_{\text{nitros}} = \frac{[\text{NO}_2^-]^2 \times AQ_{\text{am}} \times K_{\text{am}} \times 3600 \times PM_{\text{nitros}}}{pc} \quad [1]$$

où :

- DJ_{nitros} = dose journalière d'une nitrosamine spécifique (mg/kg pc/jour);
 $[\text{NO}_2^-]$ = concentration gastrique de nitrite (mol/L), censée correspondre à la quantité entière de nitrite salivaire résultant de la réduction par la flore buccale du nitrite total provenant de l'eau potable contaminée. Cette variable est mise au carré parce que deux molécules de l'ion nitrite sont requises pour former une molécule de l'espèce nitrosante N_2O_3 ;
 AQ_{am} = Apport quotidien total d'amines (mol/jour);
 K_{am} = constante du taux de nitrosabilité ($\text{mol/L}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$), indiquant la facilité relative de nitrosation d'une amine spécifique;
3600 = 1 heure, mesurée en secondes; estimation du temps durant lequel les concentrations de précurseurs de nitrite et d'amines demeureraient constantes dans la région de l'œsophage et du cardia;
 PM_{nitros} = poids moléculaire de la nitrosamine spécifique (mg/mol);
pc = poids corporel moyen d'un adulte, estimé à 70 kg.

Afin de tenir compte de la variabilité à l'intérieur de la population étudiée, les distributions de la probabilité des paramètres d'entrée (c.-à-d. concentration gastrique de nitrite, apport quotidien total de l'amine spécifique) ont été estimées au moyen d'une analyse de Monte Carlo. La distribution de la quantité de nitrosamine individuelle formée dans l'estomac, telle que représentée par DJ_{nitros} , a été calculée à partir des résultats des simulations de Monte Carlo.

Estimation des concentrations gastriques de nitrite

$$[\text{NO}_2^-] = \frac{[\text{NO}_3^-] \times TT \times CE}{V_e} \quad [2]$$

où :

- $[\text{NO}_2^-]$ = concentration gastrique de nitrite (mol/L);
 $[\text{NO}_3^-]$ = concentration de nitrate (mol/L). Les concentrations en mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ ont été converties en utilisant un facteur de 4,429 (1/0,226; 0,226 mg $\text{NO}_3\text{-N/L}$ correspondant à 1 mg/L sous forme de NO_3^-) et le poids moléculaire de nitrate (62 g/mol);
TT = taux de transformation du nitrate en nitrite, obtenu en utilisant le taux maximal de 0,3. Les études publiées semblent indiquer que ce taux augmente avec l'âge chez les personnes en santé (Eisenbrand et coll., 1980; Forman, 1989; Siddiqi et coll., 1992) et des taux maximaux atteignant environ 30 % ont été signalés (Bos et coll. 1988; Mirvish, 2000; Xu et coll., 2001; Suzuki et coll., 2005; McColl, 2007);
CE = consommation quotidienne d'eau (L);

V_e = volume de l'estomac (L), estimé à 0,5 L. Le volume de l'estomac est en fait d'environ 1 L. Toutefois, la région de l'œsophage et du cardia, où le nitrite salivaire entre d'abord en contact avec le suc gastrique acide, échappe à l'effet tampon des aliments et demeure très acide après les repas. De même, la sécrétion active de l'acide ascorbique ayant un effet inhibiteur se fait en aval dans la région antrale. Par conséquent, cette région est le principal site permettant une nitrosation luminale maximale (McColl, 2007).

Estimation de l'apport quotidien en amines

La distribution a été ajustée à ce paramètre du modèle en utilisant des valeurs pour la moyenne et l'écart type obtenues à partir des statistiques calculées. L'apport quotidien en une amine secondaire alimentaire particulière a été estimé en multipliant le taux d'ingestion de chaque aliment qui en contenait par la concentration correspondante d'amines (Shephard et coll., 1987) et en additionnant les résultats pour tous les aliments de la façon suivante :

$$AQ_{am} = \frac{([am]_f \times TI_f)_i + ([am]_f \times TI_f)_j + \dots + ([am]_f \times TI_f)_n}{PM_{am}} \quad [3]$$

où :

- AQ_{am} = apport quotidien total d'une amine spécifique (mol/jour);
- $[am]_a$ = concentration d'amines dans un aliment particulier (mg/kg);
- TI_a = taux d'ingestion estimatif d'un certain aliment (kg/jour), d'après les données sur la consommation canadienne d'aliments (Chébékoué, 2008), la base de données américaine sur les aliments (Phaneuf et coll., 2004);
- PM_{am} = poids moléculaire de l'amine (mg/mol);
- i, j, \dots, n = aliments particuliers.

10.3.1.2 Estimation du risque de cancer

Un modèle sans seuil a été utilisé pour les estimations des risques de cancer, car il représente la pire relation dose-réponse à de faibles doses. Le modèle présume que le risque pour la santé est lié de façon linéaire tant au potentiel cancérigène qu'à la formation endogène quotidienne de chaque nitrosamine spécifique (Shephard et coll., 1987). En se basant sur les configurations ci-dessus, on a estimé la distribution générale du risque de cancer en calculant le risque de cancer pour chaque résultat individuel d'exposition (simulations de Monte Carlo) qui sous-tendait la distribution de l'exposition :

$$ER = DJ_{nitros} \times IPC_{humain} \quad [4]$$

où :

- ER = excès de risque de cancer associé à l'exposition à une dose quotidienne d'une nitrosamine particulière formée dans l'estomac après l'ingestion d'eau potable;
- DJ_{nitros} = dose journalière de nitrosamine (mg/kg pc/jour), d'après l'équation [1] ci-dessus;
- IPC_{humain} = indice de potentiel cancérigène pour les humains ((unité de dose/jour)⁻¹). C'est l'excès de risque de cancer associé à l'exposition à 1 unité de dose d'une nitrosamine donnée par jour.

Pour les estimations du risque de cancer, Chébékoué (2008) a utilisé « l'indice de potentiel cancérigène » pour l'humain (q_{humain}), estimé par l'OEHHA (2005) à partir de la limite supérieure

de l'intervalle de confiance à 95 % sur le coefficient linéaire q_1 (q_1^*), ce qui représente le modèle dose-réponse ajusté le plus prudent. Phaneuf et coll. (2004) ont employé le q_1^* de l'Integrated Risk Information System (IRIS) sans échelle. À cause du facteur d'échelle, les valeurs de l'OEHHA ($PC^{3/4}$ utilisé pour la comparaison interspécifique des doses) étaient environ 2 fois plus faibles que les valeurs dans le système IRIS ($PC^{2/3}$ utilisé), ce qui donne une estimation plus prudente.

Les limites supérieures de l'intervalle de confiance à 95 % pour les risques de cancer chez les humains associées à la NDMA, à la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA) et à la *N*-nitrosopyrrolidine (Phaneuf et coll., 2004; Chébékoué, 2008) étaient inférieures à 10^{-5} . Selon les estimations de l'excès de risque de cancer découlant d'une exposition endogène à ces nitrosamines dans une population humaine pendant 70 ans qui ont été calculées dans ces deux études, il est peu probable que l'excès de risque de cancer soit significatif.

10.3.2 Exemple de calcul pour la NDMA

Bien qu'on ne dispose pas de suffisamment de données relatives aux nitrosamines pour estimer les risques associés à leur formation endogène, l'évaluation récente du risque pour la santé effectuée pour la NDMA (Santé Canada, 2011) peut être utilisée pour calculer une estimation ponctuelle de l'ER. Les risques unitaires ont été calculés à partir des valeurs de la DT_{05} (c.-à-d. la dose associée à une augmentation de 5 % de l'incidence de tumeurs par rapport au niveau de fond) qui ont été obtenues en ajustant un modèle multi-étapes aux données des études sur la cancérogénicité de la NDMA chez le rat effectuées par Peto et coll. (1991a, 1991b). Les valeurs de la DT_{05} sont les doses auxquelles l'excès de risque de cystadénomes biliaires et de carcinomes hépatiques a augmenté de 5 % par rapport au niveau de fond. Un facteur d'échelle allométrique de $(0,35/70)^{1/4}$ permettant d'extrapoler les données des animaux de laboratoire aux humains a été appliqué aux risques unitaires résultants afin de tenir compte des différences interspécifiques dans la susceptibilité à la NDMA (Santé Canada, 2011).

La concentration de nitrite dans l'estomac est calculée au moyen de l'équation [2] de la section 10.3.1.1 :

$$[NO_2^-] = \frac{[NO_3^-] \times TT \times CE}{V_e} \quad [2]$$

$$[NO_2^-] = \frac{[45 \div (62 \times 10^3)] \times 0.3 \times 1.5}{0.5}$$

$$= 6,53 \times 10^{-4} \text{ moles/L}$$

où :

- [NO₃⁻] = concentration de nitrate dans l'eau potable de 45 mg/L exprimée en nitrate, convertie en moles/L (VBS, telle que définie dans la section 10.1);
- TT = taux de transformation du nitrate en nitrite de 30 %;
- CE = consommation d'eau; 1,5 L est le volume quotidien estimatif d'eau de robinet consommée par un adulte.

Nous avons ensuite calculé l'apport quotidien de l'amine particulière, en l'occurrence la DMA, en utilisant l'équation [3] ci-dessus :

$$AQ_{am} = \frac{([am]_f \times TI_f)_i + ([am]_f \times TI_f)_j + \dots + ([am]_f \times TI_f)_n}{PM_{am}} \quad [3]$$

$$AQ_{DMA} = \frac{0,123 \times 70}{45 \times 10^3}$$

$$= 1,91 \times 10^{-4} \text{ moles/jour}$$

où :

- ([am]_a × TI_a) = le produit de la concentration d'amines dans un aliment donné, multiplié par le taux estimatif d'ingestion de l'aliment donné et exprimé en mg/jour; la somme de ces produits peut aussi être calculée en multipliant le 95^e percentile de la valeur de distribution de l'apport quotidien de DMA (0,123 mg/kg pc/jour, selon Phaneuf et coll., 2004) par le poids corporel d'un adulte (70 kg);
- PM_{DMA} = poids moléculaire de la DMA (45 × 10³ mg/mol); et
- i, j, ..., n = aliments particuliers.

La dose journalière de NDMA formée par voie endogène est ensuite calculée à l'aide de l'équation [1] :

$$DJ_{nitros} = \frac{[NO_2^-]^2 \times AQ_{am} \times K_{am} \times 3600 \times PM_{nitros}}{pc} \quad [1]$$

$$DJ_{NDMA} = \frac{[6,53 \times 10^{-4}]^2 \times 1,91 \times 10^{-4} \times 0,002 \times 3600 \times 74 \times 10^3}{70}$$

$$= 6,21 \times 10^{-7} \text{ mg/kg pc/jour}$$

$$= 6,21 \times 10^{-4} \text{ µg/kg pc/jour}$$

où :

- [NO₂⁻] = concentration gastrique de nitrite (mol/L), calculée comme étant 6,53 × 10⁻⁴ moles/L;
- AQ_{am} = apport quotidien total en amines (mol/jour), calculé comme étant 1,91 × 10⁻⁴ moles/jour;
- K_{am} = constante du taux de nitrosabilité de 0,002 mol/L⁻²·s⁻¹;

3600	=	estimation de la durée pendant laquelle les concentrations de précurseurs aminés et de précurseurs de nitrite demeureraient constantes dans la région de l'œsophage et du cardia; mesurée en secondes;
PM _{nitros}	=	poids moléculaire de la nitrosamine spécifique (mg/mol), 74×10^3 pour la NDMA;
pc	=	poids corporel moyen d'un adulte, estimé comme étant 70 kg.

Enfin, l'excès de risque de cancer associé à la formation endogène de NDMA à partir de la DMA est calculé de la façon suivante :

$$ER = DJ_{\text{nitros}} \times IPC_{\text{humain}} \quad [4]$$

$$\begin{aligned} ER_{\text{NDMA}} &= 6,21 \times 10^{-4} (\mu\text{g/kg pc/jour}) \times 1,04 \times 10^{-2} (\mu\text{g/kg pc/jour})^{-1} \\ &= 6,46 \times 10^{-6} \\ &\approx 6,5 \times 10^{-6} \end{aligned}$$

où :

$$\begin{aligned} DJ_{\text{NDMA}} &= \text{dose journalière de NDMA formée par voie endogène qui a été calculée ci-dessus} \\ &\quad (6,21 \times 10^{-4} \mu\text{g/kg pc/jour}); \\ IPC_{\text{humain}} &= \text{limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 \% de la } DT_{05} \text{ pour les} \\ &\quad \text{carcinomes hépatiques } (1,04 \times 10^{-2} (\mu\text{g/kg pc/jour})^{-1}) \text{ (Santé Canada, 2011).} \end{aligned}$$

Dans le cas d'une exposition à une concentration de nitrate dans l'eau potable équivalant à la VBS de 45 mg/L, l'excès de risque à vie de cancer associé à la formation endogène de NDMA est estimé à $6,5 \times 10^{-6}$, ce qui se situe dans la plage de risque considérée comme essentiellement négligeable.

En théorie, l'ingestion de nitrate via l'eau potable pourrait accroître le risque de cancer chez les humains à un niveau considéré comme étant essentiellement négligeable. Zeilmaker et coll. (2010) en sont arrivés à la même conclusion pour le nitrate alimentaire, même après avoir tenu compte de l'inhibition de la nitrosation endogène.

10.3.3 Caractérisation du risque

L'évaluation quantitative du risque (EQR) décrite ci-dessus comporte plusieurs hypothèses et incertitudes inhérentes. Même si nous avons utilisé un certain nombre d'hypothèses représentant les pires scénarios, le risque théorique demeure faible. Ces valeurs numériques ne devraient cependant être utilisées que comme une estimation approximative du risque potentiel couru par la population exposée via l'eau potable.

Nous avons choisi la NDMA comme composé modèle dans l'EQR principalement parce qu'il s'agissait du composé pour lequel nous disposions du plus grand nombre de données pour notre évaluation. La NDMA ne devrait pas être considérée comme étant représentative de tous les CNN.

Plusieurs autres hypothèses ont été formulées dans le cadre de cette EQR, notamment l'hypothèse selon laquelle la NDMA est formée entièrement à partir de la diméthylamine, par le biais d'une relation directe. La nitrosation de la diméthylamine pourrait être plus complexe, et plusieurs autres dérivés nitrosés pourraient être formés, limitant ainsi la production de la NDMA. En outre, il a été établi que certains composés nitrosables peuvent donner naissance à divers types différents de CNN dans l'estomac, ce qui complique l'évaluation du risque (Mirvish, 1975a). La formation de composés C-nitroso (dont la plupart peuvent être non cancérogènes ou des cancérogènes plus faibles que les composés N-nitroso) peut compétitionner avec la N-nitrosation

pour le nitrite dans l'estomac. La formation de thionitrite instables pourrait également entrer en compétition avec la *N*-nitrosation (Crespi et Ramazzotti, 1991).

Malgré ces limites, le modèle utilisé pour cette évaluation quantitative du risque permet de cerner certaines lacunes importantes dans nos connaissances concernant les facteurs qui influent le plus sur la formation de nitrosamines : le taux de transformation du nitrate en nitrite et les niveaux d'exposition aux composés aminés.

L'exposition au nitrate peut être modifiée par la synthèse endogène. Bien que la majorité du nitrate dans l'organisme proviennent du nitrate ingéré, la synthèse endogène de nitrate est importante. Ce processus produirait, selon les estimations, 1 mmol de nitrate/jour (ce qui équivaut à 62 mg d'ions nitrate par jour) chez les adultes dans des conditions normales (Mensinga et coll., 2003; OMS, 2007). Cette synthèse endogène vient compliquer les études du métabolisme et de la pharmacocinétique du nitrate et du nitrite, bon nombre de ces études ne pouvant fournir que des données qualitatives ou semi-quantitatives sur l'inter-conversion *in vivo* de ces substances.

D'autres facteurs critiques pour lesquels il existe des lacunes sont les données concernant les concentrations de composés aminés (substrats amines ou amides) dans les aliments. Jusqu'à ce qu'on dispose de plus d'information sur les concentrations des précurseurs amines ou amides, il demeurera extrêmement difficile d'évaluer l'importance de la formation gastrique de composés *N*-nitroso dans l'étiologie du cancer. Des estimations exactes du taux d'inhibition de la nitrosation endogène sont également nécessaires. Il existe actuellement tout un éventail de valeurs estimatives tirées de différentes études. Une meilleure caractérisation de l'inhibition de la nitrosation endogène pourrait permettre d'obtenir des estimations plus exactes de ce paramètre (Licht et Deen, 1988).

10.4 Comparaison de l'évaluation du risque de cancer et d'effets autres que le cancer

Le CIRC (2010) a classé le nitrate dans le groupe 2A, indiquant que le nitrate ou nitrite ingérés dans des conditions qui entraînent une nitrosation endogène sont probablement cancérigènes pour les humains. On ne possède pas cependant assez de données scientifiques récentes provenant d'études sur des animaux et des humains et portant sur la nitrosation endogène pour pouvoir établir une recommandation relative à l'eau potable qui se base sur le risque de cancer. Il est toutefois possible d'estimer le risque de cancer associé à une nitrosamine connue, la NDMA, formée par nitrosation endogène à la suite d'une dose spécifique d'exposition au nitrate dans l'eau potable. Dans le contexte d'une exposition au nitrate dans l'eau potable à une concentration équivalant à la VBS de 45 mg/L, l'excès de risque à vie de cancer par rapport au niveau de fond pour la NDMA est estimé à $6,5 \times 10^{-6}$, ce qui se situe dans la plage de risque considérée par Santé Canada comme étant essentiellement négligeable (1×10^{-6} à 1×10^{-5}).

10.5 Considérations internationales

L'EPA des É.-U. (1991) a fixé une concentration maximale de contaminants (MCL) de 10 mg/L pour l'azote de nitrate ou de 45 mg/L pour l'ion nitrate, en se basant sur les signes cliniques aigus de cyanose après une exposition au nitrate associée à une méthémoglobinémie infantile, ainsi qu'une MCL de 1 mg/L pour l'azote de nitrite ou 3,3 mg/L pour l'ion nitrite. Elle a également établi une norme conjointe pour la somme de la concentration de nitrate et de nitrite, soit 10 mg/L sous forme d'azote. La norme combinée ne remplace pas les concentrations maximales individuelles de contaminants pour le nitrate ou le nitrite; c'est donc dire que la contribution maximale du nitrite ne peut dépasser 1 mg/L sous forme d'azote de nitrite.

Le Comité mixte de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) a reconfirmé une DJA de 0-3,7 mg/kg pc pour le nitrate et une DJA de 0-0,07 mg/kg pc pour le nitrite (FAO/OMS, 2003a,

2003b). Pour le nitrate, la DJA était basée sur une dose sans effet observé (NOEL) de 370 mg/kg pc/jour exprimée en ion nitrate pour la restriction de la croissance, selon des études de longue durée sur des rats et une étude subchronique sur des chiens ainsi qu'un facteur de sécurité de 100 ($\times 10$ pour les différences interspécifiques et $\times 10$ pour les différences interindividuelles). Même si les rats peuvent ne pas offrir un bon modèle pour les humains, à cause de leur faible conversion du nitrate en nitrite dans la salive, ces études ont été jugées pertinentes pour l'évaluation du risque parce qu'une NOAEL similaire a été observée dans des analyses toxicocinétiques chez des chiens et des rongeurs. Le JECFA a également établi une NOAEL « transposée » pour le nitrate d'après 1) une DSEO de 6,7 mg/kg pc/jour pour l'ion nitrate détecté dans une étude de 2 ans sur des rats où des effets cardiaques et pulmonaires ont été relevés à la dose immédiatement supérieure (Maekawa et coll., 1982); 2) un taux de conversion de nitrate en nitrite de 5 % dans la salive; et 3) un facteur d'incertitude de 50, résultant en une DJA de 0-3,2 mg/kg pc pour le nitrate; comme cette valeur ne différerait pas grandement de la DJA antérieure, le Comité n'a pas modifié la DJA (FAO/OMS, 2003a). Pour le nitrite, la DJA a été obtenue à partir de la NOEL de 6,7 mg/kg pc/jour pour l'ion nitrite (Maekawa et coll., 1982) et un facteur de sécurité de 100 a été utilisé. Le JECFA a conclu qu'il serait approprié d'établir une dose de référence aiguë pour le nitrite. L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA, 2008) n'a retracé aucune nouvelle donnée qui pourrait justifier la révision de la DJA du JECFA.

L'OMS (2007) a recommandé une valeur guide de 50 mg/L pour le nitrate dans l'eau potable sur la foi de données épidémiologiques relatives à la méthémoglobinémie chez les nourrissons exposés pendant une courte période, valeur qui protège à la fois les nourrissons alimentés au biberon et le reste de la population. La contamination microbienne et les infections gastro-intestinales subséquentes faisaient courir un risque important aux nourrissons alimentés au biberon; l'OMS recommande ainsi de ne pas utiliser de l'eau contenant des concentrations de nitrate supérieures à 10 mg/L pour les nourrissons alimentés au biberon et de s'assurer que l'eau est de bonne qualité microbiologique. Une valeur guide de 3 mg/L pour le nitrite dans l'eau potable a été établie pour les expositions de courte durée et se base également sur des données épidémiologiques indiquant qu'une méthémoglobinémie a été observée chez des nourrissons exposés à des doses de nitrite allant de 0,4 à > 200 mg/kg pc, compte tenu d'un poids corporel de 5 kg pour un nourrisson et d'une consommation d'eau potable de 0,75 L/jour. L'OMS a également fixé une valeur guide provisoire pour l'exposition de longue durée au nitrite dans l'eau potable, soit 0,2 mg/L, en se basant sur un poids de 60 kg chez un adulte, qui consomme 2 L/jour, et sur un facteur d'attribution à la DJA de 0,07 mg/kg pc/jour calculé par le JECFA (FAO/OMS, 2003a). Cette valeur guide est considérée provisoire à cause de l'incertitude entourant la susceptibilité des humains par rapport aux animaux. Lorsqu'une personne est exposée simultanément à du nitrate et à du nitrite dans l'eau potable, la somme des ratios des concentrations de chacune de ces valeurs guides ne devrait pas dépasser un.

11.0 Justification

Le nitrate et le nitrite sont très répandus dans l'environnement. Ils peuvent être présents naturellement ou suite aux activités humaines, notamment l'agriculture et le traitement des eaux. La voie d'exposition principale est l'ingestion des aliments. Environ 80 % de l'exposition totale au nitrite provient du nitrite formé par la réduction du nitrate par des bactéries orales.

11.1 Nitrate

La méthémoglobinémie a longtemps été considérée comme l'effet préoccupant chez les humains de l'exposition au nitrate dans l'eau potable. Des données scientifiques montrent des cas de méthémoglobinémie chez les nourrissons alimentés au biberon, qui sont la population sensible

à ces effets. Des données récentes provenant d'études sur des animaux et des humains semblent indiquer que les effets sur la fonction thyroïdienne sont aussi un effet préoccupant. Des études ont observé un effet chez les enfants d'âge scolaire, mais aucune étude n'a examiné cet effet chez les nourrissons, qui seraient la population la plus vulnérable pour cet effet à la santé. Les données scientifiques actuelles suggèrent une association entre le cancer et l'exposition au nitrate dans l'eau potable dans des conditions entraînant une nitrosation dans le corps humain. Le CIRC a déterminé que les données sont insuffisantes chez les humains pour établir la cancérogénicité du nitrate, mais a classé le nitrate ingéré comme étant probablement cancérogène pour les humains dans des conditions qui entraînent une nitrosation endogène.

Les études scientifiques ont systématiquement démontré que la méthémoglobinémie est un effet toxicologique préoccupant du nitrate chez les humains, mais seulement à des concentrations dans l'eau potable de plus de 45 mg/L. Cependant, ces études ne tenaient pas compte des facteurs de confusion comme la contamination bactérienne de l'eau potable. Les nourrissons sont considérés être la population la plus sensible pour la méthémoglobinémie.

Les données actuelles suggèrent aussi que l'exposition au nitrate dans l'eau potable peut modifier la fonction de la glande thyroïdienne chez l'humain. Bien que des études aient trouvé une faible association entre l'exposition à des concentrations de nitrate supérieures à 50 mg/L et une fonction thyroïdienne modifiée, les résultats sont limités, contradictoires et proviennent d'études avec d'importantes limites méthodologiques. Les nourrissons constituent la sous-population la plus sensible à cet effet vu que la demi-vie sérique et la durée de conservation du nitrate dans leurs hormones thyroïdiennes sont beaucoup plus courtes. De plus, l'exposition au nitrate durant la grossesse peut influencer la production des hormones thyroïdiennes, ce qui pourrait avoir un retentissement sur le développement du fœtus.

Bien qu'il n'existe aucune étude-clé qui, à elle seule, soit suffisante pour établir une recommandation pour le nitrate dans l'eau potable, l'ensemble des données scientifiques actuelles disponibles ne démontre aucun effet nocif (que ce soit la méthémoglobinémie ou les effets sur la glande thyroïde) chez des populations exposées à des concentrations de nitrate dans l'eau potable inférieures à 45 mg/L. Dans le contexte de ce document, le risque de cancer chez les humains a été calculé selon la formation endogène d'un composé *N*-nitroso précis, la NDMA, en utilisant le scénario le plus défavorable. L'excès de risque à vie de cancer lié à la formation endogène de NDMA associé à l'ingestion d'eau potable contenant 45 mg/L de nitrate est estimé à $6,5 \times 10^{-6}$, ce qui se situe dans la plage de risque considérée par Santé Canada comme étant essentiellement négligeable (1×10^{-6} à 1×10^{-5}).

La CMA pour le nitrate est établie à 45 mg/L (équivalent à 10 mg/L d'azote de nitrate) afin de protéger la santé de la population la plus vulnérable, les nourrissons alimentés au biberon. Elle peut être mesurée par les méthodes d'analyse courantes et peut être atteinte grâce aux techniques de traitement existantes à l'échelle municipale et à l'échelle résidentielle. Dans le cadre de son processus continu de révision des recommandations, Santé Canada continuera à suivre les nouvelles recherches dans ce domaine et recommandera au besoin les modifications jugées appropriées. Le ministère surveillera particulièrement la science concernant les effets sur la glande thyroïde, y compris les effets neurodéveloppementaux, dans la sous-population la plus sensible.

11.2 Nitrite

La méthémoglobinémie induite par le nitrite a été sélectionnée comme effet préoccupant du nitrite dans l'eau potable. Les nourrissons ont été identifiés comme la sous-population la plus sensible à cet effet vu que 1) le pH de leur estomac est moins acide, ce qui favorise la croissance de bactéries qui convertissent le nitrate en nitrite, lesquels se lient à l'hémoglobine pour causer

une méthémoglobinémie, et 2) les enzymes qui réduisent la méthémoglobine sont moins abondantes et moins actives chez les nourrissons jusqu'à l'âge d'environ 6 mois.

La recommandation pour le nitrite dans l'eau potable est une concentration maximale acceptable de 3 mg/L (équivalent à 1 mg/L sous forme d'azote). La CMA assurera une protection contre la méthémoglobinémie induite par la formation endogène et exogène de nitrite chez les nourrissons alimentés au biberon et la population en général. Dans le cadre de son processus continu de révision des recommandations, Santé Canada continuera à suivre les nouvelles recherches dans ce domaine et recommandera au besoin les modifications jugées appropriées.

12.0 Bibliographie

- Agriculture et Agroalimentaire Canada (2010). L'agriculture écologiquement durable au Canada – Série sur les indicateurs agroenvironnementaux : rapport n° 3. W. Eilers, R. MacKay, L. Graham et A. Lefebvre (éds.). Agriculture et Agroalimentaire, Ottawa (Ontario). Disponible à : www4.agr.gc.ca/resources/prod/doc/prog/pdf/asca-aedc_rep2010_fra.pdf
- Addiscott, T.M. et Benjamin, N. (2004). Nitrate and human health. *Soil Use Manage.*, 20(2): 98–104.
- Alavantić, D., Sunjevarić, I., Cerović, G., Bozin, D. et Pecevski, J. (1988). In vivo genotoxicity of nitrate and nitrite in germ cells of male mice. II. Unscheduled DNA synthesis and sperm abnormality after treatment of spermatids. *Mutat. Res.*, 204: 697–701.
- Aly, H.A., Mansour, A.M., Abo-Salem, O.M., Abd-Ellah, H.F. et Abdel-Naim, A.B. (2010). Potential testicular toxicity of sodium nitrate in adult rats. *Food Chem Toxicol.* 48(2):572-8.
- Anderson, L.M., Giner-Sorolla, A., Haller, I.M. et Budinger, J.M. (1985). Effects of cimetidine, nitrite, cimetidine plus nitrite, and nitrosocimetidine on tumors in mice following transplacental plus chronic lifetime exposure. *Cancer Res.*, 45(8): 3561–3566.
- Anderson, S., Pedersen, K.M., Bruun, N.H. et Laurberg, P. (2002). Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: A clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87(3):1068-72. [cité dans Miller et coll., 2009].
- Anderson, S., Bruun, N.H., Pedersen, K.M. et Laurberg, P. (2003). Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid* 13(11):1069-78. [cité dans Miller et coll., 2009].
- Andrews, A.W., Fornwald, J.A. et Lijinsky, W. (1980). Nitrosation and mutagenicity of some amine drugs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 52(2): 237–244.
- Andrews, D.A. et Harward, C. (1994). Isleham ion-exchange nitrate-removal plant. *J. Inst. Water Environ. Manage.*, 8(2): 12–127.
- Aoki, Y., Belin, R.M., Clickner, R., Jeffries, R., Phillips, L. et Mahaffey, K.R. (2007). Serum TSH and total T₄ in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2002). *Thyroid*, 17(12): 1211–1223.
- Aoyagi, M., Matsukura, N. et Uchida, E. (1980). Induction of liver tumors in Wistar rats by sodium nitrite given in pellet diet. *J. Natl. Cancer Inst.*, 65(2): 411–414.
- APHA, American Water Works Association et Water Environment Federation (1992). Standard methods for the examination of water and wastewater. 18th edition. American Public Health Association, Washington, DC.
- APHA, American Water Works Association et Water Environment Federation (1995). Standard methods for the examination of water and wastewater. 19th edition. American Public Health Association, Washington, DC.
- APHA, American Water Works Association et Water Environment Federation (1998). Standard methods for the examination of water and wastewater. 20th edition. American Public Health Association, Washington, DC.
- APHA, American Water Works Association et Water Environment Federation (2000). Standard methods for the examination of water and wastewater. Online edition. American Public Health Association, Washington, DC.
- APHA, American Water Works Association et Water Environment Federation (2005). Standard methods for the examination of water and wastewater. 21st edition. American Public Health Association, Washington, DC.

- Appelo, C.A.J. et Postma, C. (1996). *Geochemistry, groundwater and pollution*. A.A.Balkam (éditeur), Rotterdam, Pays-Bas.
- Arbuckle, T.E., Sherman, G.J., Corey, P.N., Walters, D. et Lo, B. (1988). Water nitrate and CNS birth defects: A population-based case-control study. *Arch Environ Health*, 43(2):162-7 :162-7.
- Archer, M.C. (1989). Mechanisms of action of *N*-nitroso compounds. *Cancer Surv.*, 8(2): 241–250.
- Asahina, S., Friedman, M.A., Arnold, E., Millar, G.N., Mishkin, M., Bishop, Y. et Epstein, S.S. (1971). Acute synergistic toxicity and hepatic necrosis following oral administration of sodium nitrite and secondary amines to mice. *Cancer Res.*, 31(9): 1201–1205.
- Aschengrau, A., Zierler, S. et Cohen, A. (1989). Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch. Environ. Health*, 44(5): 283–290.
- Aschengrau, A., Zierler, S. et Cohen, A. (1993). Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch. Environ. Health*, 48(2): 105–113.
- Astill, B.D. et Mulligan, L.T. (1977). Phenolic antioxidants and the inhibition of hepatotoxicity from *N*-dimethylnitrosamine formed *in situ* in the rat stomach. *Food Cosmet. Toxicol.*, 15(3): 167–171.
- ASTM (1997). D4327-97: Standard test method for anions in water by chemically suppressed ion chromatography. ASTM International, West Conshohocken, Pennsylvania.
- ASTM (1999). D3867-99: Standard test methods for nitrite-nitrate in water. ASTM International, West Conshohocken, Pennsylvania.
- ASTM (2003). D4327-03: Standard test method for anions in water by chemically suppressed ion chromatography. ASTM International, West Conshohocken, Pennsylvania.
- ATSDR (2007). Case studies in environmental medicine nitrate/nitrite toxicity. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Centre for Disease Control, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. Affiché à l'adresse : www.atsdr.cdc.gov/csem/nitrate/docs/nitrate_nitrite.pdf
- Avery, A.A. (1999). Infantile methemoglobinemia: reexamining the role of drinking water nitrate. *Environ. Health Perspect.*, 107(7): 583–586.
- AWWA (1995). AWWA Manual M38 Electrodialysis and electrodialysis reversal. American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Balimandawa, M., de Meester, C. et Léonard, A. (1994). The mutagenicity of nitrite in the *Salmonella*/microsome test system. *Mutat. Res.*, 321: 7–11.
- Barale, R., Zucconi, D. et Loprieno, N. (1981). A mutagenicity methodology for assessing the formation of *N*-dimethylnitrosamine *in vivo*. *Mutat. Res.*, 85(2): 57–70.
- Baribeau, H. (2006). Chapitre 6 : Growth and inactivation of nitrifying bacteria. Dans: *Fundamentals and control of nitrification in chloraminated drinking water distribution systems*. Manual of Water Supply Practices M56. 1ère édition. American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Baribeau, H. (2010). Chloramination issues: Overview of nitrification; AWWA inorganic Contaminants Workshop, Denver, Colorado – March 2.
- Barrett, J.H., Parslow, R.C., McKinney, P.A., Law, G.R. et Forman, D. (1998). Nitrate in drinking water and the incidence of gastric, esophageal, and brain cancer in Yorkshire, England. *Cancer Causes Control*, 9(2): 153–159.
- Bartholomew, B. et Hill, M.J. (1984). The pharmacology of dietary nitrate and the origin of urinary nitrate. *Food Chem. Toxicol.*, 22(10): 789–795.
- Bartsch, H., Ohshima, H. et Pignatelli, B. (1988). Inhibitors of endogenous nitrosation. Mechanisms and implications in human cancer prevention. *Mutat. Res.*, 202(2): 307–324.
- Bartsch, H., Ohshima, H., Pignatelli, B. et Calmels, S. (1989). Human exposure to endogenous *N*-nitroso compounds: quantitative estimates in subjects at high risk for cancer of the oral cavity, oesophagus, stomach and urinary bladder. *Cancer Surv.*, 8(2): 335–362.
- Bartsch, H., Ohshima, H., Shuker, D.E., Pignatelli, B. et Calmels, S. (1990). Exposure of humans to endogenous *N*-nitroso compounds: implications in cancer etiology. *Mutat. Res.*, 238(3): 255–267.

- Below, H., Zollner, H., Volzke, H. et Kramer, A. (2008). Evaluation of nitrate influence on thyroid volume of adults in a previously iodine-deficient area. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 211(1–2): 186–191.
- Beresford, S.A.A. (1985). Is nitrate in the drinking water associated with the risk of cancer in the urban UK? *Int. J. Epidemiol.*, 14(1): 57–63.
- Beszedits, S. et Walker, L. (1998). Nitrate removal from drinking water supplies. B & L Information Services, Toronto, Ontario.
- Bingham, S.A., Pignatelli, B., Pollock, J.R., Ellul, A., Malaveille, C., Gross, G., Runswick, S., Cummings, J.H. et O'Neill, I.K. (1996). Does increased endogenous formation of *N*-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer? *Carcinogenesis*, 17(3): 515–523.
- Blount, B.C., Pirkle, J.L., Osterloh, J.D., Valentin-Blasini, L. et Caldwell, K.L. (2006). Urinary perchlorate and thyroid hormone levels in adolescent and adult men and women living in the United States. *Environ. Health Perspect.*, 114(12): 1865–1871.
- Blount, B.C., Rich, D.Q., Valentin-Blasini, L., Lashley, S., Ananth, C.V., Murphy, E., Smulian, J.C., Spain, B.J., Barr, D.B., Ledoux, T., Hore, P. et Robson, M. (2009). Perinatal exposure to perchlorate, thiocyanate, and nitrate in New Jersey mothers and newborns. *Environ. Sci. Technol.*, 43(19): 7543–7549.
- Blowers, L., Preston-Martin, S. et Mack, W.J. (1997). Dietary and other lifestyle factors of women with brain gliomas in Los Angeles County (California, USA). *Cancer Causes Control*, 8(1): 5–12.
- Bohdziewicz, J., Bodzek, M. et Wasik, E. (1999). The application of reverse osmosis and nanofiltration to the removal of nitrate from groundwater. *Desalination*, 121: 139–147.
- Boink, A.B.T.J., Dormans, J.A.M.A., Speijers, G.J.A. et Vleeming, W. (1999). Effects of nitrate and nitrite in experimental animals. Dans : *Managing risks of nitrate to humans and the environment*. W.S. Wilson, A.S. Ball et R.H. Hinton (eds.). Royal Society of Chemistry, Cambridge. pp. 317–326.
- Bolton, J.R. et Stefan, M.I. (2000). UV-photodegradation as a treatment technology for *N*-nitrosodimethylamine (NDMA). Dans : *Proceedings of the American Water Works Association Water Quality and Technology Conference*, Salt Lake City, UT, November 5–9, 2000. American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Bos, P.M.J., Van Den Brandt, P.A., Wedel, M. et Ockhuizen, T. (1988). The reproducibility of the conversion of nitrate to nitrite in human saliva after a nitrate load. *Food Chem. Toxicol.*, 26(2): 93–97.
- Brambilla, G. (1985). Genotoxic effects of drug/nitrite interaction products: evidence for the need of risk assessment. *Pharmacol. Res. Commun.*, 17(4): 307–321.
- Brambilla, G. et Martelli, A. (2005). Keynote comment: Nitrosatable drugs, cancer, and guidelines for genotoxicity. *Lancet Oncol.*, 6(8): 538–539.
- Brambilla, G. et Martelli, A. (2007). Genotoxic and carcinogenic risk to humans of drug–nitrite interaction products. *Mutat. Res.*, 635(1): 17–52.
- Brams, A., Buchet, J.P., Crutzen-Fayt, M.C., De Meester, C., Lauwerys, R. et Léonard, A. (1987). A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the *Salmonella* assay and the SOS chromotest (kit procedure). *Toxicol. Lett.*, 38: 123–133.
- Brender, J.D., Olive, J.M., Felkner, M., Suarez, L., Marckwardt, W. et Hendricks, K.A. (2004). Dietary nitrite and nitrate, nitrosatable drugs, and neural tube defects. *Epidemiology*, 15(3): 330–336.
- Brown, J.L. (1999). *N*-Nitrosamines. *Occup. Med.*, 14(4): 839–848.
- Brunato, F., Garziera, M.G. et Briguglio, E. (2003). A severe methaemoglobinemia induced by nitrate: a case report. *Eur. J. Emerg. Med.*, 10(4): 326–330.
- Bruning-Fann, C.S. et Kaneene, J.B. (1993). The effects of nitrate, nitrite and *N*-nitroso compounds on human health: a review. *Vet. Hum. Toxicol.*, 35(6): 521–538.
- Budayová, E. (1985). Effects of sodium nitrite and potassium sorbate on *in vitro* cultured mammalian cells. *Neoplasma*, 32: 341–350.
- Bukowski, J., Somers, G. et Bryanton, J. (2001). Agricultural contamination of groundwater as a possible risk factor for growth restriction or prematurity. *J. Occup. Environ. Med.*, 43(4): 377–383.

- Bunin, G.R., Kuijten, R.R., Boesel, C.P., Buckley, J.D. et Meadows, A.T. (1994). Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Cancer Causes Control*, 5(2): 177–187.
- Burkart, M.R. et Stoner, J.D. (2002). Nitrate in aquifers beneath agricultural systems. *Wat Sci. and Technol.* 45(9):19-29
- Capen, C.C. (1997). Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. *Toxicol. Pathol.*, 25(1): 39–48.
- Caron, M., Levallois, P., Gingras, S. et Phaneuf, D. (2004). Étude de la consommation d'eau dans la population adulte. Québec, Québec.
- Cartes, P., Jara, A., Domanet, R. et de la Luz, M. (2009). Urease activities and nitrogen mineralization kinetics as affected by temperature and urea input rate in southern Chilean andisols. *J. Soil Sci. Plant Nutr.*, 9(1): 69–82.
- Casey, B.M., Dashe, J.S., Wells, C.E., McIntire, D.D., Leveno, K.J. et Cunningham, F.G. (2006). Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.*, 107(2 Pt 1):337–41.
- Casu, A., Carlini, M., Contu, A., Bottazzo, G.F. et Songini, M. (2000). Type 1 diabetes in Sardinia is not linked to nitrate levels in drinking water. *Diabetes Care*, 23(7): 1043–1044.
- CCN (2011). Répertoire des organismes de certifications accrédités de produits et de services. Conseil canadien des normes, Ottawa (Ontario). Disponible à : www.scc.ca/fr/programs-services/product-certification/directory-of-accredited-clients
- CDC (1996). Spontaneous abortions possibly related to ingestion of nitrate-contaminated well water—LaGrange county, Indiana, 1991–1994. *Centers for Disease Control and Prevention MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 45(26): 569–572.
- CDC (1997). Methemoglobinemia attributable to nitrite contamination of potable water through boiler fluid additives—New Jersey, 1992 and 1996. *Centers for Disease Control and Prevention MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 46(9): 202–204.
- Cedergren, M.I., Selbing, A.J., Lofman, O. et Kallen, B.A. (2002). Chlorination byproducts and nitrate in drinking water and risk for congenital cardiac defects. *Environ. Res.*, 89(2): 124–130.
- Cevaál, J.N., Suratt, W.B. et Burke, J.E. (1995). Nitrate removal and water quality improvements with reverse osmosis for Brighton, Colorado. *Desalination*, 103: 101–111.
- Chambers, P.A., Guy, M., Roberts, E.S., Charlton, M.N., Kent, R., Gagnon, C., Grove, G. et Foster, N. (2001). Les éléments nutritifs et leurs effets sur l'environnement au Canada. Agriculture et Agroalimentaire Canada, Environnement Canada, Pêches et Océans Canada, Santé Canada et Ressources naturelles Canada, Ottawa (Ontario). 271 p.
- Chan, W.C. et Fong, Y.Y. (1977). Ascorbic acid prevents liver tumor production by aminopyrine and nitrite in the rat. *Int. J. Cancer*, 20(2): 268–270.
- Chang, C.C., Tsai, S.S., Wu, T.N. et Yang, C.Y. (2010). Nitrate in municipal drinking water and non-Hodgkin lymphoma: an ecological cancer case-control study in Taiwan. *J. Toxicol. Environ. Health Part A*, 73(4): 330–338.
- Charmandari, E., Meadows, N., Patel, M., Johnston, A. et Benjamin, N. (2001). Plasma nitrate concentrations in children with infectious and noninfectious diarrhea. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 32(4): 423–427.
- Chébékoué, S.F. (2008). Évaluation du risque cancérigène associé à la contamination de l'eau potable de puits municipaux par le nitrate/nitrite dans certaines régions rurales du Québec. Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec. (thèse de Maîtrise)
- Chebi, P.B. et Hamano, T. (1995). Pilot runs at Santa Ana watershed project authority using Asahi electrodialysis. *Desalination*, 103: 69–78.
- Chen, H., Ward, M.H., Tucker, K.L., Graubard, B.I., McComb, R.D., Potischman, N.A., Weisenburger, D.D. et Heineman, E.F. (2002). Diet and risk of adult glioma in eastern Nebraska, United States. *Cancer Causes Control*, 13(7): 647–655.
- Chen, Y.X., Zhang, Y. et Chen, G.-H. (2003). Appropriate conditions or maximizing catalytic reduction efficiency of nitrate into nitrogen gas in groundwater. *Water Res.*, 37: 2489–2495.

- Chi, J., Zhang, S.-T., Lu, X., Dong, L.-H. et Yao, S.-L. (2004). Chemical reduction of nitrate by metallic ions. *Journal of Water Supply: Research and Technology-Aqua* 53(1):37-41.
- Chiu, H.F., Tsai, S.S. et Yang, C.Y. (2007). Nitrate in drinking water and risk of death from bladder cancer: an ecological case-control study in Taiwan. *J. Toxicol. Environ. Health Part A*, 70 (12): 1000–1004.
- Choi, B.C.K. (1985). *N*-Nitroso compounds and human cancer: a molecular epidemiologic approach. *Am. J. Epidemiol.*, 121(5): 737.
- Chow, C.K., Chen, C.J. et Gairola, C. (1980). Effect of nitrate and nitrite in drinking water on rats. *Toxicol. Lett.*, 6(3): 199–206.
- Clifford, D.A. (1990). Ion exchange and inorganic adsorption. Chapitre 9. Dans : *Water quality and treatment*, Fred Pontius, éditeur. 4ème édition, p. 561-639, McGraw Hill.
- Clifford, D.A., Sorg, T.J. et Ghurye, G.L. (2011). Ion exchange and adsorption of inorganic contaminants. Chapitre 12. Dans : *Water quality and treatment - A handbook on drinking water*, James K. Edzwald, éditeur. 6ème édition., McGraw-Hill.
- Clifford, D. et Liu, C.X. (1995). A review of processes for removing nitrate from drinking water. Dans : *Proceedings of the American Water Works Association Annual Conference*, Anaheim, California. American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Clifford, D.A. (1999). Ion exchange and inorganic adsorption. Dans : *Water quality and treatment—a handbook of community water supplies*. R.D. Letterman, éditeur. 5ème édition. American Water Works Association and McGraw Hill, Inc., New York, New York. p. 9.1–9.91.
- Cocco, P., Broccia, G., Aru, G., Casula, P., Muntoni, S., Cantor, K.P. et Ward, M.H. (2003). Nitrate in community water supplies and incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Sardinia, Italy. *J. Epidemiol. Community Health*, 57(7): 510–511.
- Cohn, P., Cox, M. et Berger, P. (1999). Health and aesthetic aspects of water quality. Dans: *Water quality and treatment—a handbook of community water supplies*. R.D. Letterman, éditeur. 5ème édition. American Water Works Association and McGraw-Hill, New York, New York.
- Cortas, N.K. et Wakid, N.W. (1991). Pharmacokinetic aspects of inorganic nitrate ingestion in man. *Pharmacol. Toxicol.*, 68(3): 192–195.
- Coss, A., Cantor, K.P., Reif, J.S., Lynch, C.F. et Ward, M.H. (2004). Pancreatic cancer and drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite. *Am. J. Epidemiol.*, 159(7): 693–701.
- Craun, G.F., Greathouse, D.G. et Gunderson, D.H. (1981). Methaemoglobin levels in young children consuming high nitrate well water in the United States. *Int. J. Epidemiol.*, 10(4): 309–317.
- Crespi, M. et Ramazzotti, V. (1991). Evidence that *N*-nitroso compounds contribute to the causation of certain human cancers. Dans : *Nitrate contamination: exposure, consequence, and control*. I. Bogárdi, R.D. Kuzelka et W.G. Ennenga, éditeurs. Springer-Verlag, New York, New York. p. 233–252.
- Croen, L.A., Todoroff, K. et Shaw, G.M. (2001). Maternal exposure to nitrate from drinking water and diet and risk for neural tube defects. *Am. J. Epidemiol.*, 153(4): 325–331.
- Crofton, K.M. (2008). Thyroid disrupting chemicals: mechanisms and mixtures. *Int. J. Androl.*, 31(2): 209–223.
- Crofton, K.M., Craft, E.S., Hedge, J.M., Gennings, C., Simmons, J.E., Carchman, R.A., Carter, W.H., Jr et DeVito, M.J. (2005). Thyroid-hormone-disrupting chemicals: Evidence for dose-dependent additivity or synergism. *Environ Health Perspect* 113(11):1549-54.
- Cross, A.J., Pollock, J.R. et Bingham, S.A. (2003). Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal *N*-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res.*, 63(10): 2358–2360.
- Cunliffe D.A. (1991). Bacterial nitrification in chloraminated water supplies. *Applied and Environmental Microbiology* pp, 3399-3202.
- Dahab, M.F. (1991). Nitrate treatment methods: an overview. Dans : *Nitrate contamination: exposure, consequence, and control*. I. Bogárdi, R.D. Kuzelka et W.G. Ennenga, éditeurs. Springer-Verlag, New York, New York. p. 349–368.

- Dahlquist, G.G., Blom, L.G., Persson, L.A., Sandstrom, A.I. et Wall, S.G. (1990). Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *Br. Med. J.*, 300(6735): 1302–1306.
- Darad, R., De, A.K. et Aiyar, A.S. (1983). Toxicity of nitrite and dimethylamine in rats. *Toxicol. Lett.*, 17(1–2): 125–130.
- De Escobar, G.M., Ares, S., Berbel, P., Obregón, M.J. et del Rey, F.E. (2008). The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin Perinatol.*, 32:380–6.
- De Groef, B., Decallonne, B.R., Van der Geyten, S., Darras, V.M. et Bouillon, R. (2006). Perchlorate versus other environmental sodium/iodide symporter inhibitors: potential thyroid-related health effects. *Eur. J. Endocrinol.*, 155(1): 17–25.
- De Roos, A.J., Ward, M.H., Lynch, C.F. et Cantor, K.P. (2003). Nitrate in public water supplies and the risk of colon and rectum cancers. *Epidemiology*, 14(6): 640–649.
- DeSimone, L.A. (2009). Quality of water from domestic wells in principal aquifers of the United States, 1991–2004: U.S. Geological Survey Scientific Investigations Report 2008–5227, 139 p. Disponible à : <http://pubs.usgs.gov/sir/2008/5227>
- DeVito, M., Biegel, L., Brouwer, A., Brown, S., Brucker-Davis, F., Cheek, A.O., Christensen, R., Colborn, T., Cooke, P., Crissman, J. et coll. (1999). Screening methods for thyroid hormone disruptors. *Environ. Health Perspect.* 107(5):407–15. [cité dans Miller et coll., 2009].
- Dietrich, M., Block, G., Pogoda, J.M., Buffler, P., Hecht, S. et Preston-Martin, S. (2005). A review: Dietary and endogenously formed *N*-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control*, 16(6): 619–635.
- Doel, J.J., Benjamin, N., Hector, M.P., Rogers, M. et Allaker, R.P. (2005). Evaluation of bacterial nitrate reduction in the human oral cavity. *Eur. J. Oral Sci.*, 113(1): 14–19.
- Dordelmann, O. (2009). Full-scale biological denitrification plants in Germany, Austria and Poland. Dans : *Proceedings of the AWWA Water Quality and Technology Conference*, Seattle, WA. American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Dorsch, M.M., Scragg, R.K., McMichael, A.J., Baghurst, P.A. et Dyer, K.F. (1984). Congenital malformations and maternal drinking water supply in rural South Australia: a case–control study. *Am. J. Epidemiol.*, 119(4): 473–486.
- Drewes, J., Bellona, C.L., Xu, P., Amy, G. et Oelker, G. (2008). Comparing nanofiltration and reverse osmosis for treating recycled water. American Water Works Association Research Foundation, Denver, Colorado.
- Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. et Schmahl, D. (1967). [Organotropic carcinogenic effects of 65 various *N*-nitroso- compounds on BD rats.] *Z. Krebsforsch.*, 69(2): 103–201 (in German).
- Drury, C.F., Yang, J.K., De Jong, R., Yang, X.M., Huffman, E.C., Kirkwood, V. et Reid, K. (2007). Residual soil nitrogen indicator for agricultural land in Canada. *Rev. can. sci. sol. = Can. J. Soil Sci.*, 87: 167–177.
- Dubrovsky, N. et Hamilton, P. (2010). Nutrients in the nation's streams and groundwater: national findings and implications. U.S. Geological Survey, Reston, Virginia (Fact Sheet 2010-3078; pubs.usgs.gov/fs/2010/3078/).
- Dubrovsky, N.M., Burow, K.R., Clark, G.M., Gronberg, J.M., Hamilton P.A., Hitt, K.J., Mueller, D.K., Munn, M.D., Nolan, B.T., Puckett, L.J., Rupert, M.G., Short, T.M., Spahr, N.E., Sprague, L.A. and Wilber, W.G. (2010). The quality of our nation's waters—Nutrients in the nation's streams and groundwater, 1992–2004: U.S. Geological Survey, Reston, Virginia. Circular 1350, 174 p.
- Duncan, C., Dougall, H., Johnston, P., Green, S., Brogan, R., Leifert, C., Smith, L., Golden, M. et Benjamin, N. (1995). Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. *Nat. Med.*, 1(6): 546–551.
- Duncan, C., Li, H., Dykhuizen, R., Frazer, R., Johnston, P., MacKnight, G., Smith, L., Lamza, K., McKenzie, H., Batt, L., Kelly, D., Golden, M., Benjamin, N. et Leifert, C. (1997). Protection against oral and gastrointestinal diseases: importance of dietary nitrate intake, oral nitrate reduction and enterosalivary nitrate circulation. *Comp. Biochem. Physiol. A Physiol.*, 118(4): 939–948.
- Duranceau, S. (2001). Selection of a nitrate removal process for the City of Seymour, Texas. Dans : *Membrane practices for water treatment*. S. Duranceau (ed.). American Water Works Association, Denver, Colorado.

ECETOC (1988). Nitrate and drinking water. Centre européen d'Ecotoxicologie et de Toxicologie des Produits chimiques, Bruxelles (Technical Report No. 27).

Ecobichon, D.J., Allen, M. et Hicks, R (1985). The contamination of groundwater by agrochemicals as determined by a well water quality study in Carleton County: a report, 1984–1985. Ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick, Fredericton, Juin.

Edwards, G., Whong, W.Z. et Speciner, N. (1979). Intrahepatic mutagenesis assay: a sensitive method for detecting *N*-nitrosomorpholine and *in vivo* nitrosation of morpholine. *Mutat. Res.*, 64(6): 415–423.

Edwards, M. et Dudi, A. (2004). Role of chlorine and chloramines in corrosion in lead-bearing plumbing materials. *J. Am. Water Works Assoc.*, 96(10): 69.

EFSA (2008). Avis du groupe scientifique sur les contaminants de la chaîne alimentaire suite à une demande de la Commission visant la réalisation d'une évaluation scientifique des risques liés à la présence de nitrate dans les légumes. Autorité européenne de sécurité des aliments. Disponible à : www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/contam_ej_689_nitrate_fr.pdf.

Egboka, B.C.E. (1984). Nitrate contamination of shallow groundwaters in Ontario, Canada. *Sci. Total Environ.*, 35: 53.

Eisenbrand, G., Spiegelhalder, B. et Preussmann, R. (1980). Nitrate and nitrite in saliva. *Oncology*, 37(4): 227–231.

El Nahas, S.M., Globus, M. et Vethamany-Globus, S. (1984). Chromosomal aberrations induced by sodium nitrite in bone marrow of adult rats and liver cells of transplacentally exposed embryos. *J. Toxicol. Environ. Health*, 13: 643–647.

Elhannouni, F., Belhadj, M., Taky, M., Echihabi, L., Hafsi, M., El Abbassi, H., Cherif, A.T. et El Midaoui, A. (2000). Denitrification of ground water by electrodialysis using a new anion exchange membrane. *Water Supply Res. Technol.-Aqua*, 49(4): 211–218.

Elmidaoui, A., Menkouchi Sahli, M.A., Takaikt, M., Chay, L., Taky, M., Elmghair, M. et Hafsi, M. (2002). Selective nitrate removal by coupling electrodialysis and a bioreactor. *Desalination*, 153: 389–397.

Environnement Canada (1992). Surveillance nationale de la pollution atmosphérique (SNPA) : extrait annuel de 1990. Service de protection de l'environnement, Environnement Canada, Ottawa (Ontario), rapport n° EPS 7/AP/23.

Environnement Canada (2003). Recommandations canadiennes pour la qualité des eaux : protection de la vie aquatique – ion nitrate. Bureau national des recommandations et des normes, Direction générale de la coordination et des politiques relatives à l'eau, Environnement Canada. 130 p. (Santé des écosystèmes : solutions fondées sur la science, rapport n° 1-6; http://dsp-psd.pwgsc.gc.ca/collection_2008/ec/En1-34-6-2003F.pdf).

Environnement Canada (2010). Tendances pour le nitrate. Coopération au sujet des inventaires, des tendances et de la cartographie des émissions. 1 p. Disponible à : www.ec.gc.ca/pcm-ar-cabmp/default.asp?lang=Fr&n=ACBFF19F-1.

Environnement Nouveau-Brunswick (1983). Chemistry of municipal water supplies in New Brunswick. Environnement Nouveau-Brunswick, Fredericton (Internal Report D83-01).

Ericson, A., Kallen, B. and Lofkvist, E. (1988). Environmental factors in the etiology of neural tube defects: a negative study. *Environ. Res.*, 45: 38–47.

Eskandari, S., Loo, D.D., Dai, G., Levy, O., Wright, E.M. et Carrasco, N. (1997). Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem.* 272(43):27230-8.

Eskiocak, S., Dundar, C., Basoglu, T. et Altaner, S. (2005). The effects of taking chronic nitrate by drinking water on thyroid functions and morphology. *Clin. Exp. Med.*, 5(2): 66–71.

Fan, A.M. et Steinberg, V.E. (1996). Health implications of nitrate and nitrite in drinking water: an update on methemoglobinemia occurrence and reproductive and development toxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 23(1 Pt 1): 35–43.

Fan, A.M., Willhite, C.C. et Book, S.A. (1987). Evaluation of the nitrate drinking water standard with reference to infant methemoglobinemia and potential reproductive toxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 7(2): 135–148.

FAO/OMS (2003a). Nitrate (and potential endogenous formation of *N*-nitroso compounds). Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture/Organisation mondiale de la Santé, Genève (WHO Food Additive Series 50). Disponible à : www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je06.htm

FAO/ OMS (2003b). Nitrite (and potential endogenous formation of *N*-nitroso compounds). Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture/Organisation mondiale de la Santé, Genève (WHO Food Additive Series 50). Disponible à : www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je05.htm

FDA (1980a). Evaluation of the MIT nitrite feeding study to rats. Report by the Interagency Working Group on Nitrite Research. Food and Drug Administration, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Washington, DC.

FDA (1980b). Re-evaluation of the pathology findings of studies on nitrite and cancer: histologic lesions in Sprague-Dawley rats. Final report submitted by the Universities Associated for Research and Education in Pathology to the Food and Drug Administration, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Washington, DC.

Fewtrell, L. (2004). Drinking-water nitrate, methemoglobinemia, and global burden of disease: a discussion. *Environ. Health Perspect.*, 112(14): 1371–1374.

Finan, A., Keenan, P., Donovan, F.O., Mayne, P. et Murphy, J. (1998). Methaemoglobinaemia associated with sodium nitrite in three siblings. *Br. Med. J.*, 317(7166): 1138–1139.

Fitzgerald, D., Kiely, D.A., Neilson, R.D., Shaw, S., Audette, R.J., Prior, M., Ashton, E., and Allison, E. (1997). Alberta farmstead water quality survey. Prepared for CAESA Water Quality Monitoring Committee. Alberta Agriculture, Food and Rural Development, Prairie Farm Rehabilitation Administration and Alberta Health. Edmonton, Alberta. 50 p.

Fitzgerald, D., Chanasuk, D., Neilson, D., Kiely, D. et Audette, R. (2001). Farm well water in Alberta. *Water Qual. Res. J. Can.*, 36(3): 565–585.

Fletcher, I.J., Woodward, A.J. et Henwood, N.G. (1991). Design and construction of an ion-exchange denitrification plant in south Staffordshire. *J. Inst. Water Environ. Manage.*, 5(5): 566–572.

Fong, L.Y., Wong, F.W. et Chan, W.C. (1980). Do chronic urinary tract infections induce cancer in the rat fed nitrate and aminopyrine? *IARC Sci. Publ.*, 31: 693–704.

Food Safety Network (2010). Nitrite/nitrate. In: Preservatives. Food Safety Network, University of Guelph, Guelph, Ontario. 3 pp. Disponible à : www.uoguelph.ca/foodsafetynetwork/preservatives

Forman, D., Al-Dabbagh, S. et Doll, R. (1985). Nitrate, nitrite and gastric cancer in Great Britain. *Nature*, 313(6004): 620–625.

Forman, D., Al-Dabbagh, S., Knight, T. et Doll, R. (1988). Nitrate exposure and the carcinogenic process. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 534: 597–603.

Forrest, F., Rodvang, J., Reedyk, S. et White, J. (2006). A survey of nutrients and major ions in shallow groundwater of Alberta's agricultural areas. Prepared for the Prairie Farm Rehabilitation Administration Rural Water Program, Project Number:4590-4-20-4. Alberta Agriculture, Food and Rural Development, Edmonton, Alberta. 116 p.

Freedman, D.M., Cantor, K.P., Ward, M.H. et Helzlsouer, K.J. (2000). A case-control study of nitrate in drinking water and non-Hodgkin's lymphoma in Minnesota. *Arch. Environ. Health*, 55(5): 326–329.

Friedman, M.A. et Staub, J. (1976). Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential simple mammalian assay for mutagenesis. *Mutat. Res.*, 37(1): 67–76.

Friedman, M.A., Millar, G., Sengupta, M. et Epstein, S. (1972). Inhibition of mouse liver protein and nuclear RNA synthesis following combined oral treatment with sodium nitrite and dimethylamine or methylbenzylamine. *Experientia*, 28(1): 21–23.

Fristachi, A. et Rice, G. (2007). Estimation of the total daily oral intake of NDMA attributable to drinking water. *J. Water Health*, 5(3): 341–355.

Fritsch, P., de Saint Blanquat, G. et Klein, D. (1985). Excretion of nitrate and nitrite in saliva and bile in the dog. *Food Chem. Toxicol.*, 23(7): 655–659.

Furukawa, F., Nishikawa, A., Ishiwata, H., Takahashi, M., Hayashi, Y. et Hirose, M. (2000). Renal carcinogenicity of concurrently administered fish meal and sodium nitrite in F344 rats. *Jpn. J. Cancer Res.*, 91(2): 139–147.

Gangolli, S.D., Van Den Brandt, P.A., Feron, V.J., Janzowsky, C., Koeman, J.H., Speijers, G.J.A., Spiegelhalter, B., Walker, R. et Wishnok, J.S. (1994). Nitrate, nitrite and *N*-nitroso compounds. *Eur. J. Pharmacol.*, 292(1): 1–38.

- Garcia, H. et Lijinsky, W. (1973). Studies of the tumorigenic effect in feeding of nitrosamino acids and of low doses of amines and nitrite to rats. *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 79(3): 141–144.
- Gatehouse, D.G. et Tweats, D.J. (1982). Mutagen formation after the addition of nitrite to normal human gastric juice. *Carcinogenesis*, 3(5): 597–598.
- Gatseva, P. et Dimitrov, I. (1997). Population morbidity in a community with nitrate contamination of drinking water. *Folia Med (Plovdiv)*, 39(4): 65–71.
- Gatseva, P., Vladeva, S. et Pavlov, K. (1998). Incidence of goiter among children in a village with nitrate contamination of drinking water. *Folia Med (Plovdiv)*, 40(3): 19–23.
- Gatseva, P.D. et Argirova, M.D. (2008a). Iodine status and goitre prevalence in nitrate-exposed schoolchildren living in rural Bulgaria. *Public Health*, 122(5): 458–461.
- Gatseva, P.D. et Argirova, M.D. (2008b). High-nitrate levels in drinking water may be a risk factor for thyroid dysfunction in children and pregnant women living in rural Bulgarian areas. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 211(5–6): 555–559.
- Gelperin, A., Moses, V.K. et Bridger, C. (1975). Relationship of high nitrate community water supply to infant and fetal mortality. *Ill. Med. J.*, 147: 155–157, 186.
- George, M., Wiklund, L., Aastrup, M., Pousette, J., Thunholm, B., Saldeen, T., Wernroth, L., Zaren, B. et Holmberg, L. (2001). Incidence and geographical distribution of sudden infant death syndrome in relation to content of nitrate in drinking water and groundwater levels. *Eur. J. Clin. Invest.*, 31(12): 1083–1094.
- Globus, M. et Samuel, D. (1978). Effect of maternally administered sodium nitrite on hepatic erythropoiesis in fetal CD-1 mice. *Teratology*, 18(3): 367–378.
- Gombar, C.T., Zubroff, J., Strahan, G.D. et Magee, P.N. (1983). Measurement of 7-methylguanine as an estimate of the amount of dimethylnitrosamine formed following administration of aminopyrine and nitrite to rats. *Cancer Res.*, 43(11): 5077–5080.
- Görsdorf S, Appel KE, Engeholm C, Obe G. (1990). Nitrogen dioxide induces DNA single-strand breaks in cultured Chinese hamster cells. *Carcinogenesis*. 11(1):37-41.
- Goss, M.J., Barry, D.A.J. et Rudolph, D.L (1998). Contamination in Ontario farmstead domestic wells and its association with agriculture: 1. Results from drinking water wells. *J Contam Hydrol*, 32(3-4):267-293.
- Gouvernement du Québec (2004). Étude sur la qualité de l'eau potable dans sept bassins versants en surplus de fumier et impacts potentiels sur la santé - caractérisation de l'eau souterraine dans les sept bassins versants. Disponible à : www.mddefp.gouv.qc.ca/eau/bassinversant/sept-bassins/index.htm
- Gowans, W.J. (1990). Fatal methaemoglobinaemia in a dental nurse. A case of sodium nitrite poisoning. *Br. J. Gen. Pract.*, 40(340): 470–471.
- Granli, T., Dahl, R., Brodin, P. et Bockman, O.C. (1989). Nitrate and nitrite concentrations in human saliva: variations with salivary flow-rate. *Food Chem. Toxicol.*, 27(10): 675–680.
- Grant, D. et Butler, W.H. (1989). Chronic toxicity of sodium nitrite in the male F344 rat. *Food Chem. Toxicol.*, 27(9): 565–571.
- Green, L.C., Tannenbaum, S.R. et Fox, J.G. (1982). Nitrate in human and canine milk. *N. Engl. J. Med.*, 306(22): 1367–1368.
- Green, M. et Shelef, G. (1994). Treatment of nitrate contaminated groundwater. Dans : *Groundwater contamination and control*. U. Zoller, éditeur. Marcel Dekker Inc., New York, New York.
- Greenblatt, M. et Mirvish, S.S. (1973). Dose–response studies with concurrent administration of piperazine and sodium nitrite to strain A mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 50(1): 119–124.
- Greenblatt, M., Kommineni, V.R. et Lijinsky, W. (1973). Null effect of concurrent feeding of sodium nitrite and amino acids to MRC rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, 50(3): 799–802.
- Greenblatt, M., Mirvish, S. et So, B.T. (1971). Nitrosamine studies: induction of lung adenomas by concurrent administration of sodium nitrite and secondary amines in swiss mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 46(5): 1029–1034.

- Greer, M.A., Goodman, G., Pleus, R.C. et Greer, S.E. (2002). Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: the dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. *Environ. Health Perspect.*, 110(9): 927–937.
- Gros, H., Schnoor, G. et Rutten, P. (1986). Nitrate removal from groundwater by autotrophic microorganisms. *Water Supply*, 4: 11–21.
- Gulis, G., Czompolyova, M. et Cerhan, J.R. (2002). An ecologic study of nitrate in municipal drinking water and cancer incidence in Trnava District, Slovakia. *Environ. Res.*, 88(3): 182–187.
- Gupta, S.K., Gupta, R.C., Seth, A.K., Gupta, A.B., Bassin, J.K. et Gupta, A. (1999). Adaptation of cytochrome-b5 reductase activity and methaemoglobinaemia in areas with a high nitrate concentration in drinking-water. *Bull. World Health Organ.*, 77(9): 749–753.
- Guter, G.A. (1981). Removal of nitrate from contaminated water supplies for public use. United States Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio.
- Guter, G.A. (1995). Nitrate removal from contaminated groundwater by anion exchange. *Ion Exchange Technology*. A.K. Sengupta, éditeur, Technomic Publishing Company.
- Hampel, R., Zollner, H., Glass, A. et Schonebeck, R. (2003). [No influence of urinary nitrate excretion on the goitre prevalence in Germany.] *Med. Klin. (Munich)*, 98(10): 547–551 (en allemand).
- Hansen, P.S., Brix, T.H., Sorensen, T.I., Kyvik, K.O. et Hegedus, L. (2004). Major genetic influence on the regulation of the pituitary-thyroid axis: A study of healthy danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 89(3):1181-7. [cité dans Miller et coll., 2009].
- Hanukoglu, A. et Danon, P.N. (1996). Endogenous methemoglobinemia associated with diarrheal disease in infancy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 23: 1–7.
- Harrington, G.W., Noguera, D.R., Kandou, A.I. et Vanhoven, D.J. (2002). Pilot-scale evaluation of nitrification control strategies. *J. Am. Water Works Assoc.*, 94(11): 78–89.
- Hawkes, C.H., Cavanagh, J.B., Darling, J.L., Watkins, B.A. et Thomas, D.G.T. (1992). Chronic low-dose exposure of sodium nitrite in VM-strain mice: central nervous system changes. *Hum. Exp. Toxicol.*, 11(4): 279–281.
- Hegesh, E. et Shiloah, J. (1982). Blood nitrate and infantile methemoglobinemia. *Clin. Chim. Acta*, 125(2): 107–115.
- Heindel, J.J., Chapin, R.E., Gulati, D.K., George, J.D., Price, C.J., Marr, M.C., Myers, C.B., Barnes, L.H., Fail, P.A., Grizzle, T.B., Schwetz B.A. et Yang R.S.H. (1994). Assessment of the reproductive and developmental toxicity of pesticide/fertilizer mixtures based on confirmed pesticide contamination in California and Iowa groundwater. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 22(4): 605–621.
- Hell, F., Lahnsteiner, J., Frischherz, H. et Baumgartner, G. (1998). Experience with full-scale electrodialysis for nitrate and hardness removal. *Desalination*, 117: 173–180.
- Helser, M.A., Hotchkiss, J.H. et Roe, D.A. (1992). Influence of fruit and vegetable juices on the endogenous formation of *N*-nitrosoproline and *N*-nitrosothiazolidine-4-carboxylic acid in humans on controlled diets. *Carcinogenesis*, 13(12): 2277–2280.
- Heyland, A. et Moroz, L.L. (2005). Cross-kingdom hormonal signaling: An insight from thyroid hormone functions in marine larvae. *J Exp Biol* 208(Pt 23):4355-61. [cité dans Miller et coll., 2009].
- Hill, C.P. et Arweiler, S. Assessment and operational responses to nitrification episodes. Dans : *Manual of Water Supply Practices M56: Fundamentals and control of nitrification in chloraminated drinking water distribution systems*. American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Hirose, M., Tanaka, H., Takahashi, S., Futakuchi, M., Fukushima, S. et Ito, N. (1993). Effects of sodium nitrite and catechol, 3-methoxycatechol, or butylated hydroxyanisole in combination in a rat multiorgan carcinogenesis model. *Cancer Res.*, 53(1): 32–37.
- Höll, W.H. et Hagen, K. (2002). Partial demineralisation of drinking water using carbon dioxide regenerated ion exchangers. *Water Sci. Technol. Water Supply*, 2(1): 57–62.
- Howdeshell, K.L. (2002). A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ. Health Perspect.*, 110(Suppl. 3): 337–348.

- Hsu, J.D., Hsu, C.L., Chou, F.P., Wen, P.H. et Wang, C.J. (1997). Potential effect of sodium nitrite on the expression of nuclear proto-oncogenes during 2-acetyl aminofluorene-induced hepatocarcinogenesis in rats. *Chem. Biol. Interact.*, 108(1–2): 1–18.
- Hunault, C.C., Lambers, A.C., Mensinga, T.T., van Isselt, J.W., Koppeschaar, H.P. et Meulenbelt, J. (2007). Effects of sub-chronic nitrate exposure on the thyroidal function in humans. *Toxicol. Lett.*, 175(1–3): 64–70.
- Huncharek, M. et Kupelnick, B. (2004). A meta-analysis of maternal cured meat consumption during pregnancy and the risk of childhood brain tumors. *Neuroepidemiology*, 23(1–2): 78–84.
- Huncharek, M., Kupelnick, B. et Wheeler, L. (2003). Dietary cured meat and the risk of adult glioma: a meta-analysis of nine observational studies. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 22(2): 129–137.
- CIRC (1978). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, vol. 17, Some N-nitroso Compounds. Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon, France.
- CIRC (1987). Overall evaluation of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1–42. Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7).
- CIRC (2010). Ingested nitrate and nitrite and cyanobacterial peptide toxins. Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon. 464 pp. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 94).
- Il'nitsky, A.P. et Kolpakova, A.S. (1997). The enhancing effect of sodium nitrite on virus-induced leukemia in mice. *Cancer Detect. Prev.*, 21(4): 312–318.
- Inai, K., Aoki, Y. et Tokuoka, S. (1979). Chronic toxicity of sodium nitrite in mice, with reference to its tumorigenicity. *Gann*, 70(2): 203–208.
- Inui, N., Nishi, Y. et Hasegawa, M.M. (1980). Induction of 8-azaguanine-resistant mutation and neoplastic transformation of hamster embryonic cells by coadministration of sodium nitrite and aminopyrine. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 97(2): 119–128.
- Inui, N., Nishi, Y., Taketomi, M. et Mori, M. (1979). Transplacental action of sodium nitrite on embryonic cells of Syrian golden hamster. *Mutat. Res.*, 66: 149–158.
- Inui, N., Nishi, Y., Taketomi, M. et Yamada, T. (1978). A short-term, simple method for detection of N-nitrosocompounds produced from sodium nitrite and morpholine in stomach. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 81(2): 310–314.
- IPCS. (2002). N-Nitrosodimethylamine. International Programme on Chemical Safety, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Concise International Chemical Assessment Document 38). Disponible à : www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad38.htm.
- Ishidate, M., Jr., Sofuni, T., Yoshikawa, K., Hayashi, M., Nohmi, T., Sawada, M. et Matsuoka, A. (1984). Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem. Toxicol.*, 22: 623–636.
- Ishiguro, K., Zhu, Y.L., Shyam, K., Penketh, P.G., Baumann, R.P. et Sartorelli, A.C. (2010). Quantitative relationship between guanine O⁶-alkyl lesions produced by origin and tumor resistance by O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase. *Biochem. Pharmacol.*, 80(9): 1317–1325.
- Jahreis, G., Hesse, V., Rohde, W., Prange, H. et Zwacka, G. (1991). Nitrate-induced hypothyroidism is associated with a reduced concentration of growth hormone-releasing factor in hypothalamic tissue of rats. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 97(1): 109–112.
- Jakszyn, P., Bingham, S., Pera, G., Agudo, A., Luben, R., Welch, A., Boeing, H., Del Giudice, G., Palli, D., Saieva, C., Krogh, V., Sacerdote, C., Tumino, R., Panico, S., Berglund, G., Simán, H., Hallmans, G., Sanchez, M.J., Larrañaga, N., Barricarte, A., Chirlaque, M.D., Quirós, J.R., Key, T.J., Allen, N., Lund, E., Carneiro, F., Linseisen, J., Nagel, G., Overvad, K., Tjønneland, A., Olsen, A., Bueno-de-Mesquita, H.B., Ocké, M.O., Peeters, P.H., Numans, M.E., Clavel-Chapelon, F., Trichopoulou, A., Fenger, C., Stenling, R., Ferrari, P., Jenab, M., Norat, T., Riboli, E. et Gonzalez, C.A. (2006). Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis*, 27(7): 1497–1501.
- Janssen, L.H.J.M., Visser, H. et Romer, F.G. (1989). Analysis of large scale sulphate, nitrate, chloride and ammonium concentrations in the Netherlands using an aerosol measuring network. *Atmos. Environ.*, 23(2): 2783–2796.

- Johnson, C. et Kross, B. (1990). Continuing importance of nitrate contamination of groundwater and wells in rural areas. *Am. J. Ind. Med.*, 18: 449–456.
- Jones, C.S., Hill, D. et Brand, G. (2007). Use a multifaceted approach to manage high source-water nitrate. Opflow, June 2007, American Water Works Association. pp. 20–22.
- Joossens, J.V., Hill, M.J., Elliott, P., Stamler, R., Stamler, J., Lesaffre, E., Dyer, A., Nichols, R. et Kesteloot, H. (1996). Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int. J. Epidemiol.*, 25(3): 494–504.
- Kamm, J.J., Dashman, T., Conney, A.H. et Burns, J.J. (1975). Effect of ascorbic acid on amine-nitrite toxicity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 258: 169–174.
- Kang, J.G., Kim, S.H. et Ahn, T.Y. (2006). Bacterial diversity in the human saliva from different ages. *J. Microbiol.*, 44(5): 572–576.
- Kapoor, A. et Viraraghavan, T. (1997). Nitrate removal from drinking water—review. *J. Environ. Eng.*, 123(4): 317–380.
- Keeney, D.R. et Hatfield, J.L (2008). The nitrogen cycle, historical perspective, and current and potential future concerns. Dans : *Nitrogen in the Environment: Sources, Problems, and Management*. J.L Hatfield et R.F Follett (éditeurs.). Elsevier Inc.
- Kelley, S.T., Oehme, F.W. et Hoffman, S.B. (1974). Effect of chronic dietary nitrate on canine thyroid function. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 27(1): 200–203.
- Kemper, J.M., Westerhoff, P., Dotson, A. et Mitch, W.A. (2009) Nitrosamine, dimethylnitramine, and chloropicrin formation during strong base anion-exchange treatment. *Environ. Sci. Technol.* 43(2):466-472.
- Kirk, A.B. (2006). Environmental perchlorate: why it matters. *Anal. Chim. Acta*, 567(1): 4–12.
- Kirmeyer, G.J., Martel, K., Thompson, G., Radder, L., Klement, W., LeChevallier, M., Baribee, H. et Flores, A. (2004). Optimizing chloramine treatment. American Water Works Research Foundation and American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Kirmeyer, G.J., Odell, L.H., Jacangelo, J., Wilczak, A. et Wolfe, R. (1995). Nitrification occurrence and control in chloraminated water systems. American Water Works Research Foundation and American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Kjartanson, K. (1986). Memorandum à P. Toft, Ministère de la Santé Nationale et du Bien-être social, en date du 2 juin, de K. Kjartanson, Environmental Management, Manitoba Environment and Workplace Safety and Health.
- Knekt, P., Järvinen, R., Dich, J. et Hakulinen, T. (1999). Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and *N*-nitroso compounds: a follow-up study. *Int. J. Cancer*, 80(6): 852–856.
- Knight, T.M., Forman, D., Al-Dabbagh, S.A. et Doll, R. (1987). Estimation of dietary intake of nitrate and nitrite in Great Britain. *Food Chem. Toxicol.*, 25(4): 277–285.
- Knobeloch, L., Salna, B., Hogan, A., Postle, J. et Anderson, H. (2000). Blue babies and nitrate-contaminated well water. *Environ. Health Perspect.*, 108(7): 675–678.
- Kociba, R.J. et Sleight, S.D. (1970). Nitrite toxicosis in the ascorbic acid-deficient guinea pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 16(2): 424–429.
- Kodama, F., Umeda, M. et Tsutsui, T. (1976). Mutagenic effect of sodium nitrite on cultured mouse cells. *Mutat. Res.*, 40: 119–124.
- Kodama, K., Sumii, K., Kawano, M., Kido, T., Nojima, K., Sumii, M., Haruma, K., Yoshihara, M. et Chayama, K. (2003). Gastric juice nitrite and vitamin C in patients with gastric cancer and atrophic gastritis: is low acidity solely responsible for cancer risk? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 15(9): 987–993.
- Koestner, A., Denlinger, R.H. et Wechsler, W. (1975). Induction of neurogenic and lymphoid neoplasms by the feeding of threshold levels of methyl and ethylnitrosourea precursors to adult rats. *Food Cosmet Toxicol* 13(6):605-609 [obtenu en ligne le 26 juin 2010].
- Kors, L.J., Moorman, J.H.N., Wind, A.P.M. et van der Hoek, J.P. (1998). Nitrification and low temperature in a raw water reservoir and rapid sand filters. *Water Sci. Technol.*, 37(2): 169-176.

Kortboyer, J.M., Schothorst, R.C., Zeilmaker, M.J. et Meulenbelt, J. (1998). Intravenous administration of sodium nitrite to healthy volunteers: a single ascending dose study. National Institute for Public Health and the Environment. RIVM Report 235802 011, Bilthoven, Netherlands.

Kortboyer, J.M., Olling, M., Zeilmaker, M.J., Slob, W., Boink, A.B.T.J., Schothorst, R.C., Sips, A.J.A.M. et Meulenbelt, J. (1997). The oral bioavailability of sodium nitrite investigated in healthy adult volunteers. National Institute for Public Health and the Environment. RIVM Report No. 235802 007. Bilthoven, Netherlands.

Kostraba, J.N., Gay, E.C., Rewers, M. et Hamman, R.F. (1992). Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM: an ecological analysis. *Diabetes Care*, 15(11): 1505–1508.

Kowalski, B., Miller, C.T. et Sen, N.P. (1980). Studies on the *in vivo* formation of nitrosamines in rats and humans after ingestion of various meals. *IARC Sci. Publ.*, 31: 609–617.

Krishna Murthy, A.S., Baker, J.R., Smith, E.R. et Zepp, E. (1979). Neoplasms in rats and mice fed butylurea and sodium nitrite separately and in combination. *Int. J. Cancer*, 23(2): 253–259.

Krul, C.A.M., Zeilmaker, M.J., Schothorst, R.C. et Havenaar, R. (2004). Intragastric formation and modulation of *N*-nitrosodimethylamine in a dynamic *in vitro* gastrointestinal model under human physiological conditions. *Food Chem. Toxicol.*, 42(1): 51–63.

Kyrtopoulos, S.A., Pignatelli, B., Karkanas, G., Golematis, B. et Esteve, J. (1991). Studies in gastric carcinogenesis. V. The effects of ascorbic acid on *N*-nitroso compound formation in human gastric juice *in vivo* and *in vitro*. *Carcinogenesis*, 12(8): 1371–1376.

L'hirondel, J. et L'hirondel, J.-L. (2002). Nitrate and man: toxic, harmless or beneficial? CABI Publishing. Wallingford, Oxon. 168 p.

Lauch, R.P. et Guter, G.A. (1986). Ion exchange for the removal of nitrate from well water. *J. Am. Water Works Assoc.*, 78(5): 83–88.

Law, G., Parslow, R., McKinney, P. et Cartwright, R. (1999). Non-Hodgkin's lymphoma and nitrate in drinking water: a study in Yorkshire, United Kingdom. *J. Epidemiol. Community Health*, 53(6): 383–384.

Leaf, C.D., Wishnok, J.S. et Tannenbaum, S.R. (1989). Mechanisms of endogenous nitrosation. *Cancer Surv.*, 8(2): 323–334.

Lehman, S.G., Badruzzaman, M., Adham, S.S., Roberts, D.J., Clifford, D.A., Zuo, G., Patel, A., Rittmann, B.E., Ahn, C. et Van Ginkel, S. (2010). Biological destruction of perchlorate and nitrate in ion exchanges concentrate. Water Research Foundation, Denver, Colorado.

Levallois, P., Thériault, M., Rouffignat, J., Tessier, S., Landry, R., Ayotte, P., Girard, M., Gingras, S., Gauvin, D. et Chiasson, C. (1998). Groundwater contamination by nitrates associated with intensive potato culture in Québec. *Sci. Total Environ.*, 217:91-101.

Levallois, P., Ayotte, P., Van Maanen, J.M.S., Desrosiers, T., Gingras, S., Dallinga, J.W., Vermeer, I.T., Zee, J. et Poirier, G. (2000). Excretion of volatile nitrosamines in a rural population in relation to food and drinking water consumption. *Food Chem. Toxicol.*, 38(11): 1013–1019.

Licht, W.R. et Deen, W.M. (1988). Theoretical model for predicting rates of nitrosamine and nitrosamide formation in the human stomach. *Carcinogenesis*, 9(12): 2227–2237.

Liebscher, H., Hii, B. et McNaughton, D. (1992). Nitrate and pesticide contamination of ground water in the Abbotsford aquifer, southwestern British Columbia. Direction générale des eaux intérieures, Environnement Canada, Vancouver, C.B.

Lijinsky, W. (1984). Induction of tumours in rats by feeding nitrosatable amines together with sodium nitrite. *Food Chem. Toxicol.*, 22(9): 715–720.

Lijinsky, W. et Greenblatt, M. (1972). Carcinogen dimethylnitrosamine produced *in vivo* from nitrite and aminopyrine. *Nat. New Biol.*, 236(67): 177–178.

Lijinsky, W. et Reuber, M.D. (1980). Tumours induced in Fischer 344 rats by the feeding of disulfiram together with sodium nitrite. *Food Cosmet. Toxicol.*, 18(1): 85–87.

Lijinsky, W. et Taylor, H.W. (1977). Feeding tests in rats on mixtures of nitrite with secondary and tertiary amines of environmental importance. *Food Cosmet. Toxicol.*, 15(4): 269–274.

- Lijinsky, W., Greenblatt, M. et Kommineni, C. (1973a). Brief communication: Feeding studies of nitrilotriacetic acid and derivatives in rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, 50(4): 1061–1063.
- Lijinsky, W., Taylor, H.W., Snyder, C. et Nettesheim, P. (1973b). Malignant tumours of liver and lung in rats fed aminopyrine or heptamethyleneimine together with nitrite. *Nature*, 244(5412): 176–178.
- Lijinsky, W., Kovatch, R. et Riggs, C.W. (1983). Altered incidences of hepatic and hemopoietic neoplasms in F344 rats fed sodium nitrite. *Carcinogenesis*, 4(9):1189–1191.
- Lin, J.K. et Ho, Y.S. (1992). Hepatotoxicity and hepatocarcinogenicity in rats fed squid with or without exogenous nitrite. *Food Chem. Toxicol.*, 30(8): 695–702.
- Lin, S.H. et Chang, L.W. (1996) Removal of nitrogenous compounds from aqueous solution by ozonation and ion exchange. *Wat. Res* 30(8):1851-1857.
- Lindsey, B.D. et Rupert, M.G. (2012). Methods for evaluating temporal groundwater quality data and results of decadal-scale changes in chloride, dissolved solids, and nitrate concentrations in groundwater in the United States, 1988–2010: U.S. Geological Survey Scientific Investigations Report 2012–5049, 46 p.
- Liu, X. et Clifford, D.A. (1996). Ion exchange with denitrified brine reuse. *J. Am. Water Works Assoc.*, 88(11): 88–99.
- Lu, N., Gao, N-Y., Deng, Y. et Li, Q-S. (2009). Nitrite formation during low pressure ultraviolet lamp irradiation of nitrate. *Water Sci. Technol.*, 60(6): 1393–1400.
- Luca, D., Luca, V., Cotor, F. et Răileanu, L. (1987). *In vivo* and *in vitro* cytogenetic damage induced by sodium nitrite. *Mutat. Res.*, 189: 333–339.
- Luk, G.K. et Au-Yeung, W.C. (2002). Experimental investigation on the chemical reduction of nitrate from groundwater. *Adv. Environ. Res.*, 6: 441–453.
- Lundberg, J.O., Weitzberg, E. et Gladwin, M.T. (2008). The nitrate–nitrite–nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7(2): 156–167.
- Lundberg, J.O., Weitzberg, E., Cole, J.A. et Benjamin, N. (2004). Nitrate, bacteria and human health. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2(7): 593–602.
- Mackerness, C.W., Leach, S.A., Thompson, M.H. et Hill, M.J. (1989). The inhibition of bacterially mediated *N*-nitrosation by vitamin C: relevance to the inhibition of endogenous *N*-nitrosation in the achlorhydric stomach. *Carcinogenesis*, 10(2): 397–399.
- Maekawa, A., Ogiu, T., Onodera, H., Furuta, K., Matsuoka, C., Ohno, Y. et Odashima, S. (1982). Carcinogenicity studies of sodium nitrite and sodium nitrate in F-344 rats. *Food Chem. Toxicol.*, 20(1): 25–33.
- Magee, P.N. et Barnes, J.M. (1967). Carcinogenic nitroso compounds. *Adv. Cancer Res.*, 10: 163–246.
- Manassaram, D.M., Backer, L.C. et Moll, D.M. (2006). A review of nitrate in drinking water: maternal exposure and adverse reproductive and developmental outcomes. *Environ. Health Perspect.*, 114(3): 320–327.
- Manitoba Conservation and Water Stewardship (2011a). Communication personnelle de Kim Philip.
- Marquardt, H., Rufino, F. et Weisburger, J.H. (1977). On the aetiology of gastric cancer: mutagenicity of food extracts after incubation with nitrite. *Food Cosmet. Toxicol.*, 15(2): 97–100.
- Mascher, F. et Marth, E. (1993). Metabolism and effect of nitrate. *Cent. Eur. J. Public Health*, 1(1): 49–52.
- Mateju, V., Cizinska, S., Krejci, J. et Janoch, T. (1992). Biological water denitrification—a review. *Enzyme Microb. Technol.*, 14: 170–183.
- Matos, C.T., Velizarov, S., Crespo, J.G. et Reis, M.A.M. (2005). Removal of bromate, perchlorate, and nitrate from drinking water in an ion exchange membrane bioreactor. *Water Supply*, 5(4): 9–14.
- Mayne, S.T., Risch, H.A., Dubrow, R., Chow, W.H., Gammon, M.D., Vaughan, T.L., Farrow, D.C., Schoenberg, J.B., Stanford, J.L., Ahsan, H., West, A.B., Rotterdam, H., Blot, W.J. et Fraumeni, J.F., Jr. (2001). Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 10(10): 1055–1062.
- McAdam, E.J. et Judd, S.J. (2006). A review of membrane bioreactor potential for nitrate removal from drinking water. *Desalination*, 196: 135–148.

- McColl, K.E.L. (2007). Hostile environment of the gastroesophageal junction. *J. Clin. Gastroenterol.*, 41(Suppl. 2): S102–S107.
- McElroy, J.A., Trentham-Dietz, A., Gangnon, R.E., Hampton, J.M., Bersch, A.J., Kanarek, M.S. et Newcomb, P.A. (2008). Nitrogen-nitrate exposure from drinking water and colorectal cancer risk for rural women in Wisconsin, USA. *J. Water Health*, 6(3): 399–409.
- McGreer, E.R. et Belzer, W. (1999). Contaminant sources. In: Health of the Fraser River aquatic ecosystem. Vol. 1. A synthesis of research conducted under the Fraser River Action Plan. C. Gray et T. Tuominen (eds.). Environnement Canada, Vancouver, C.B. p. 7–22 (Publication No. DOE FRAP 1998-11).
- McKinney, P.A., Parslow, R. et Bodansky, H.J. (1999). Nitrate exposure and childhood diabetes. In: Managing risks of nitrate to humans and the environment. W.S. Wilson, A.S. Ball et R.H. Hinton, éditeurs. Royal Society of Chemistry, Cambridge. p. 327–339.
- Mensinga, T.T., Speijers, G.J.A. et Meulenbelt, J. (2003). Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds. *Toxicol. Rev.*, 22(1): 41–51.
- Meyer, K.J., Swaim, P.D., Bellamy, W.D., Rittmann, B.E. et Tang, Y. (2010). Biological and ion exchange nitrate removal evaluation. Water Research Foundation, Denver, Colorado (Rapport No. 4131).
- Michaud, D.S., Holick, C.N., Batchelor, T.T., Giovannucci, E. et Hunter, D.J. (2009). Prospective study of meat intake and dietary nitrate, nitrite, and nitrosamines and risk of adult glioma. *Am. J. Clin. Nutr.*, 90(3): 570–577.
- Miller, M.D., Crofton, K.M., Rice, D.C., Zoeller, R.T. (2009). Thyroid-disrupting chemicals: Interpreting upstream biomarkers of adverse outcomes. *Environ Health Perspect* 117(7):1033–41.
- Miller, C.T. (1984). Unscheduled DNA synthesis in human leucocytes after a fish (amine source) meal with or without salad (nitrite source). *IARC Sci. Publ.*, 57: 609–613.
- Ministère de la Santé et du Bien-être social Canada (1994). Principes et techniques de traitement de l'eau – Manuel de production d'eau potable. Publié par l'Association canadienne des eaux potables et usées en collaboration avec le Groupe Communication, Ottawa (Ontario).
- Ministère de l'Environnement de l'Ontario (2011). Communication personnelle de Satish Deshpande. Septembre.
- Ministère du Développement durable, de l'Environnement, de la faune et des Parcs du Québec (2010). Communication personnelle de Caroline Robert
- Mirvish, S.S. (1975a). Blocking the formation of *N*-nitroso compounds with ascorbic acid *in vitro* and *in vivo*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 258: 175–180.
- Mirvish, S.S. (1975b). Formation of *N*-nitroso compounds: chemistry, kinetics, and *in vivo* occurrence. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 31(3): 325–351.
- Mirvish, S.S. (1983). The etiology of gastric cancer. Intra gastric nitrosamide formation and other theories. *J. Natl. Cancer Inst.*, 71(3): 629–647.
- Mirvish, S.S. (1986). Effects of vitamins C and E on *N*-nitroso compound formation, carcinogenesis, and cancer. *Cancer*, 58(Suppl. 8): 1842–1850.
- Mirvish, S.S. (1991). The significance for human health of nitrate, nitrite and *N*-nitroso compounds. In: Nitrate contamination: exposure, consequence, and control. I. Bogárdi, R.D. Kuzelka et W.G. Ennenga, éditeurs. Springer-Verlag, New York, New York. pp. 253–266.
- Mirvish, S.S. (1994). Experimental evidence for inhibition of *N*-nitroso compound formation as a factor in the negative correlation between vitamin C consumption and the incidence of certain cancers. *Cancer Res.*, 54(Suppl. 7): 1948s–1951s.
- Mirvish, S.S. (1995). Role of *N*-nitroso compounds (NOC) and *N*-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett.*, 93(1): 17–48.
- Mirvish, S.S. (1996). Inhibition by vitamins C and E of *in vivo* nitrosation and vitamin C occurrence in the stomach. *Eur. J. Cancer Prev.*, 5(Suppl. 1): 131–136.
- Mirvish, S.S., Greenblatt, M. et Kommineni, V.R. (1972). Nitrosamide formation *in vivo*: induction of lung adenomas in Swiss mice by concurrent feeding of nitrite and methylurea or ethylurea. *J. Natl. Cancer Inst.*, 48(5): 1311–1315.

- Mirvish, S.S., Cardesa, A., Wallcave, L. et Shubik, P. (1975). Induction of mouse lung adenomas by amines or ureas plus nitrite and by *N*-nitroso compounds: effect of ascorbate, gallic acid, thiocyanate, and caffeine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 55(3): 633–636.
- Mirvish, S.S., Pelfrene, A.F., Garcia, H. et Shubik, P. (1976). Effect of sodium ascorbate on tumor induction in rats treated with morpholine and sodium nitrite, and with nitrosomorpholine. *Cancer Lett.*, 2(2): 101–108.
- Mirvish, S.S., Bulay, O., Runge, R.G. et Patil, K. (1980). Study of the carcinogenicity of large doses of dimethylnitramine, *N*-nitroso-L-proline, and sodium nitrite administered in drinking water to rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, 64(6): 1435–1442.
- Mirvish, S.S., Salmasi, S., Cohen, S.M., Patil, K. et Mahboubi, E. (1983). Liver and forestomach tumors and other forestomach lesions in rats treated with morpholine and sodium nitrite, with and without sodium ascorbate. *J. Natl. Cancer Inst.*, 71(1): 81–85.
- Mirvish, S.S., Grandjean, A.C., Moller, H., Fike, S., Maynard, T., Jones, L., Rosinsky, S. et Nie, G. (1992). *N*-Nitrosoproline excretion by rural Nebraskans drinking water of varied nitrate content. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1(6): 455–461.
- Mirvish, S.S., Grandjean, A.C., Reimers, K.J., Connelly, B.J., Chen, S.C., Gallagher, J., Rosinsky, S., Nie, G., Tuatoo, H., Payne, S., Hinman, C. et Ruby, E. I. (1995). Dosing time with ascorbic acid and nitrate, gum and tobacco chewing, fasting, and other factors affecting *N*-nitrosoproline formation in healthy subjects taking proline with a standard meal. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 4(7): 775–783.
- Mirvish, S.S., Reimers, K.J., Kutler, B., Chen, S.C., Haorah, J., Morris, C.R., Grandjean, A.C. et Lyden, E.R. (2000). Nitrate and nitrite concentrations in human saliva for men and women at different ages and times of the day and their consistency over time. *Eur. J. Cancer Prev.*, 9(5): 335–342.
- Mirvish, S.S., Davis, M.E., Lisowyj, M.P. et Gaikwad, N.W. (2008). Effect of feeding nitrite, ascorbate, hemin, and omeprazole on excretion of fecal total apparent *N*-nitroso compounds in mice. *Chem. Res. Toxicol.*, 21(12): 2344–2351.
- Mitch, W.A., Sharp, J.O., Trussell, R.R., Valentine, R.L., Alvarez-Cohen, L. et Sedlak, D.L. (2003). *N*-Nitrosodimethylamine (NDMA) as a drinking water contaminant: a review. *Environ. Eng. Sci.*, 20(5):389-404.
- Mokhtar, N.M., el-Aaser, A.A., el-Bolkainy, M.N., Ibrahim, H.A., Badr El-Din, N.K. et Moharram, N.Z. (1988). Effect of soybean feeding on experimental carcinogenesis—III. Carcinogenicity of nitrite and dibutylamine in mice: A histopathological study. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 24(3): 403–411.
- Moller, H., Landt, J., Pedersen, E., Jensen, P., Autrup, H. et Jensen, O.M. (1989). Endogenous nitrosation in relation to nitrate exposure from drinking water and diet in a Danish rural population. *Cancer Res.*, 49(11): 3117–3121.
- Moltchanova, E., Ryttonen, M., Kousa, A., Taskinen, O., Tuomilehto, J. et Karvonen, M. (2004). Zinc and nitrate in the ground water and the incidence of Type 1 diabetes in Finland. *Diabet. Med.*, 21: 256–261.
- Montesano, R. (1976). Carcinogenicity of *N*-nitroso compounds. *Ann. Nutr. Aliment.*, 30(5–6): 867–871.
- Montesano, R. et Bartsch, H. (1976). Mutagenic and carcinogenic *N*-nitroso compounds: possible environmental hazards. *Mutat. Res.*, 32(3–4): 179–228.
- Montesano, R. et Magee, P.N. (1971). Evidence of formation of *N*-methyl-*N*-nitrosourea in rats given *N*-methylurea and sodium nitrite. *Int. J. Cancer*, 7(2): 249–255.
- Morales-Suarez-Varela, M.M., Llopis-Gonzalez, A. et Tejerizo-Perez, M.L. (1995). Impact of nitrate in drinking water on cancer mortality in Valencia, Spain. *Eur. J. Epidemiol.*, 11(1): 15–21.
- Mueller, B.A., Newton, K., Holly, E.A. et Preston-Martin, S. (2001). Residential water source and the risk of childhood brain tumors. *Environ. Health Perspect.*, 109(6): 551–556.
- Mueller, B.A., Nielsen, S.S., Preston-Martin, S., Holly, E.A., Cordier, S., Filippini, G., Peris-Bonet, R. et Choi, N.W. (2004). Household water source and the risk of childhood brain tumours: results of the SEARCH International Brain Tumor Study. *Int. J. Epidemiol.*, 33(6): 1209–1216.
- Mukhopadhyay, S., Ghosh, D., Chatterjee, A., Sinha, S., Tripathy, S. et Chandra, A.K. (2005). Evaluation of possible goitrogenic and anti-thyroidal effect of nitrate, a potential environmental pollutant. *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 49(3): 284–288.

- Murphy, R.S., Sadler, C.J. et Blot, W.J. (1998). Trends in cured meat consumption in relation to childhood and adult brain cancer in the united states. *Food Control*, 9(5): 299–305.
- MWH (2005). *Water treatment principles and design*. 2ème édition. John Wiley & Sons, New York, New York.
- Nakamura, S.I., Oda, Y., Shimada, T., Oki, I. et Sugimoto, K. (1987). SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat. Res.*, 192: 239–246.
- NAS (1981). The health effects of nitrate, nitrite, and *N*-nitroso compounds: part 1 of a 2-part study. Prepared by the Committee on Nitrite and Alternative Curing Agents in Food, National Academy of Sciences. National Academy Press, Washington, DC.
- Newberne, P.M. (1979). Nitrite promotes lymphoma incidence in rats. *Science*, 204(4397): 1079–1081.
- Newfoundland and Labrador Department of Environment and Conservation (2010). Communication personnelle de Haseen Khan. Février.
- Niagolova, N., McElmurry, S.P., Voice, T.C., Long, D.T., Petropoulos, E.A., Havezov, I., Chou, K. et Ganev, V. (2005). Nitrogen species in drinking water indicate potential exposure pathway for Balkan endemic nephropathy. *Environ. Pollut.*, 134(2): 229–237.
- Nolan, B., Hitt, K. et Ruddy, B. (2002). Probability of nitrate concentration of recently recharged groundwater in the conterminous United States. *Environ. Sci. Technol.*, 36(1): 2138.
- Nova Scotia Environment (2010). Communication personnelle de Judy MacDonald. Février.
- NRC (1995). Nitrate and nitrite in drinking water. Prepared by the Subcommittee on Nitrate and Nitrite in Drinking Water, Committee on Toxicology, National Research Council. National Academy Press, Washington, DC.
- NSDH (1982). Chemical quality. Municipal water supplies. Nova Scotia Department of Health, Halifax, Nova Scotia.
- NSF International (2012). Nitrate/Nitrite effluent values: Summary of NSF testing experience on POU devices under NSF/ANSI Standards 53 and 58 (2005 – 2011). Rapport pour Santé Canada. NSF International, Ann Arbor, Michigan.
- NSF/ANSI (2009a). Reverse osmosis drinking water treatment systems. NSF International/American National Standards Institute Standard 58. NSF International, Ann Arbor, Michigan.
- NSF/ANSI (2009b). Drinking water distillation systems. NSF International/American National Standards Institute Standard 62. NSF International, Ann Arbor, Michigan.
- NSF/ANSI (2009c). Drinking water treatment units—health effects. NSF International/American National Standards Institute Standard 53. NSF International, Ann Arbor, Michigan.
- NSF/ANSI (2009d). Drinking water system components—health effects. NSF International/American National Standards Institute Standard 61. NSF International, Ann Arbor, Michigan.
- NTP (1990). Final Report on the Reproductive Toxicity of Sodium Nitrite (CAS No. 7632-00-0). Research Triangle Park, North Carolina: National Toxicology Program. Rapport No.: NTP 90-266.
- NTP (2001). Toxicology and carcinogenesis studies of sodium nitrite (CAS No. 7632-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina.pp. 7–273 (Technical Report Series TR-495).
- Nyakas, C., Buwalda, B., Kramers, R.J., Traber, J. et Luiten, P.G. (1994a). Postnatal development of hippocampal and neocortical cholinergic and serotonergic innervation in rat: effects of nitrite-induced prenatal hypoxia and nimodipine treatment. *Neuroscience*, 59(3): 541–559.
- Nyakas, C., Buwalda, B., Markel, E., Korte, S.M. et Luiten, P.G. (1994b). Life-spanning behavioural and adrenal dysfunction induced by prenatal hypoxia in the rat is prevented by the calcium antagonist nimodipine. *Eur. J. Neurosci.*, 6(5): 746–753.
- Nyakas, C., Markel, E., Bohus, B., Schuurman, T. et Luiten, P.G. (1990). Protective effect of the calcium antagonist nimodipine on discrimination learning deficits and impaired retention behavior caused by prenatal nitrite exposure in rats. *Behav. Brain Res.*, 38(1): 69–76.
- Odell, L., Kirmeyer, G., Wilzak, A., Jacangelo, J., Marchinko, J. et Wolfe, R. (1996). Controlling nitrification in chloraminated systems. *J. Am. Water Works Assoc.*, 88(7): 86–98.

OEHHA (1997). Public health goals for nitrate and nitrite in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Sacramento, California. Disponible à : www.oehha.ca.gov/water/phg/pdf/nit2_c.pdf.

OEHHA (2005). Air Toxics Hot Spots Program risk assessment guidelines. Part II: Technical support document for describing available cancer potency factors. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Sacramento, California.

OEHHA (2006). Public health goal for *N*-nitrosodimethylamine in drinking water. Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency, Sacramento, California.

Ohshima, H. et Bartsch, H. (1981). Quantitative estimation of endogenous nitrosation in humans by monitoring *N*-nitrosoproline excreted in the urine. *Cancer Res.*, 41(9 Pt 1): 3658–3662.

Ohshima, H. et Bartsch, H. (1994). Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat. Res.*, 305(2): 253–264.

Ohshima, H., Furihata, C., Matsushima, T. et Bartsch, H. (1989). Evidence of potential tumour-initiating and tumour-promoting activities of hickory smoke condensate when given alone or with nitrite to rats. *Food Chem. Toxicol.*, 27: 511–516.

Olsen, P., Gry, J., Knudsen, I., Meyer, O. et Poulsen, E. (1984). Animal feeding study with nitrite-treated meat. *IARC Sci. Publ.*, 57: 667–675.

OMS (2007). Nitrate and nitrite in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Organisation mondiale de la Santé (WHO/SDE/WSH/07.01/16).

Paediatric Epidemiology Group. (1999). Nitrate in drinking water and childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Scotland and Central England. University of Leeds

Palli, D., Saieva, C., Coppi, C., Del Giudice, G., Magagnotti, C., Nesi, G., Orsi, F. et Airoldi, L. (2001). *O*⁶-alkylguanines, dietary *N*-nitroso compounds, and their precursors in gastric cancer. *Nutr. Cancer*, 39(1): 42–49.

Pant, N. et Srivastava, S.P. (2002). Testicular and spermatotoxic effect of nitrate in mice. *Hum. Exp. Toxicol.*, 21(1): 37–41.

Parks, N.J., Krohn, K.J., Mathis, C.A., Chasko, J.H., Geiger, K.R., Gregor, M.E. et Peek, N.F. (1981). Nitrogen-13-labeled nitrite and nitrate: distribution and metabolism after intratracheal administration. *Science*, 212(4490): 58–60.

Parslow, R.C., McKinney, P.A., Law, G.R., Staines, A., Williams, R. et Bodansky, H.J. (1997). Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia*, 40(5): 550–556.

Paynor, L. et Fabiani, C. (1995). Anion rejection in a nitrate highly rejecting reverse osmosis thin-film composite membrane. *Desalination*, 104: 165–174.

Peake, E., MacLean, M.A. et Sandhu, H.S. (1988). Total inorganic nitrate (particulate nitrate and nitric acid) in the atmosphere of Edmonton, Alberta, Canada. *Atmos. Environ.*, 22(12): 2891–2893.

Pegg, A.E. (2000). Repair of *O*⁶-alkylguanine by alkyltransferases. *Mutat. Res.*, 462(2–3): 83–100.

Pennington, J.A.T. (1998). Dietary exposure models for nitrate and nitrite. *Food Control*, 9(6): 385–395.

Peto, R., Gray, R., Brantom, P. et Grasso, P. (1991a). Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of *N*-nitrosodiethylamine or *N*-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.*, 51(23 Pt 2): 6452–6469.

Peto, R., Gray, R., Brantom, P. et Grasso, P. (1991b). Effects on 4080 rats of chronic ingestion of *N*-nitrosodiethylamine or *N*-nitrosodimethylamine: a detailed dose–response study. *Cancer Res.*, 51(23 Pt 2): 6415–6451.

Pfnader, W.H., Brown, J.R. et Garner, G.B. (1993). Terminology for reporting nitrate concentration. University of Missouri Extension report G9802. Disponible à : <http://extension.missouri.edu/publications/DisplayPub.aspx?P=G9802>

Phaneuf, D., Chaussé, K., Pantako, O. et Levallois, P. (2004). Évaluation du risque à la santé pour la population exposée aux nitrate présents dans l'eau potable. Saint-Lazare, Québec.

- Pintar, K., Slawson, R. et Huck, P. (2000). Investigation of conditions and control strategies influencing nitrification in a chloraminated bench-scale distribution study. Dans : Proceedings of the American Water Works Association Water Quality and Technology Conference. American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Pintar, K.D.M., Anderson, W.B., Slawson, R.M., Smith, F.E. et Huck, P.M. (2005). Assessment of a distribution system nitrification critical threshold concept. *J. Am. Water Works Assoc.*, 97(7): 116–129.
- Pogoda, J.M. et Preston-Martin, S. (2001). Maternal cured meat consumption during pregnancy and risk of paediatric brain tumour in offspring: potentially harmful levels of intake. *Public Health Nutr.*, 4(2): 183–189.
- Preston-Martin, S., Pogoda, J.M., Mueller, B.A., Holly, E.A., Lijinsky, W. et Davis, R.L. (1996). Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 5(8): 599–605.
- Prince Edward Island Department of Environment, Labour and Justice (2010). Communication personnelle de George Somers.
- Prival, M.J., Simmon, V.F. et Mortelmans, K.E (1991). Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. *Mutat. Res.*, 260: 321–329.
- Prospero, J.M. et Savoie, D.L (1989). Effect of continental sources of nitrate concentrations over the Pacific. *Ocean. Nature*, 339(6227): 687–689.
- Rademacher, J.J., Young, T.B. et Kanarek, M.S. (1992). Gastric cancer mortality and nitrate levels in Wisconsin drinking water. *Arch. Environ. Health*, 47(4): 292–294.
- Radikova, Z., Tajtakova, M., Kocan, A., Trnovec, T., Sebokova, E., Klimes, I. et Langer, P. (2008). Possible effects of environmental nitrate and toxic organochlorines on human thyroid in highly polluted areas in Slovakia. *Thyroid*, 18(3): 353–362.
- Radovanovic, Z. et Stevanovic, D. (1988). Different forms of mineral nitrogen in drinking water and the Balkan nephropathy. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 17(6): 813–815.
- Rathbone, B.J., Johnson, A.W., Wyatt, J.I., Kelleher, J., Heatley, R.V. et Losowsky, M.S. (1989). Ascorbic acid: a factor concentrated in human gastric juice. *Clin. Sci.*, 76(3): 237–241.
- Reddy, K. et Lin, J. (2000). Nitrate removal from groundwater using catalytic reduction. *Water Res.*, 34(3): 995–1001.
- Richard, Y.R. (1989). Operating experiences at full-scale biological and ion-exchange denitrification plants in France. *J. Inst. Water Environ. Manage.*, 3(2): 154–166.
- Rivett, M.O, Buss, S.R., Morgan, P., Smith, J.W.N. et Bemment, C.D. (2008). Nitrate attenuation in groundwater: a review of biogeochemical controlling processes. *Water Res.*, 42:4215–4232.
- Rogalla, F., de Larminat, G., Coutelle, J. et Godart, H. (1991). Experience with nitrate removal methods from drinking water. In: Nitrate contamination: exposure, consequence, and control. I. Bogárdi, R.D. Kuzelka et W.G. Ennenga, éditeurs. Springer-Verlag, New York, New York. 520 p.
- Rogers, M.A.M., Vaughan, T.L., Davis, S. et Thomas, D.B. (1995). Consumption of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 4(1): 29–36.
- Roth, A.C. et Smith, M.K. (1988). Nitrite-induced iron deficiency in the neonatal rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 96(1): 43–51.
- Roth, A.C., Herkert, G.E., Bercz, J.P. et Smith, M.K. (1987). Evaluation of the developmental toxicity of sodium nitrite in Long-Evans rats. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 9(4): 668–677.
- Ruckart, P., Henderson, A., Black, M. et Flanders, D. (2008). Are nitrate levels in groundwater stable over time? *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 18: 129–133.
- Ruddell, W.S., Bone, E.S., Hill, M.J., Blendis, L.M. et Walters, C.L. (1976). Gastric-juice nitrite. A risk factor for cancer in the hypochlorhydric stomach? *Lancet*, 2(7994): 1037–1039.
- Ruppenthal, S. (2004). Treating water high in nitrate to supplement supply. *J. Am. Water Works Assoc.*, 96(5): 68–70.

- Ruppenthal, S. (2007). Nitrate removal solutions for drinking water: how a flexible approach can deliver reliable results. *J. Am. Water Works Assoc.*, 99(6): 28–30.
- Sahli Menkouchi, M.A., Tahaikt, M., Achary, I., Taky, M., Elhanouni, F., Hafsi, M., Elmghari, M. et Elmidaoui, A. (2006). Technical optimization of nitrate removal for groundwater by ED using a pilot plant. *Desalination*, 189: 200–208.
- Sahli Menkouchi, M.A., Annouar, S., Mountadar, M., Soufiane, A. et Elmidaoui, A. (2008). Nitrate removal of brackish underground water by chemical adsorption and by electrodialysis. *Desalination*, 227: 327–333.
- Salem, K., Sandeaux, J., Molenat, J., Sandeaux, R. et Gavach, C. (1995). Elimination of nitrate from drinking water by electrochemical processes. *Desalination* 1001:123-131.
- Sanchez-Echaniz, J., Benito-Fernandez, J. et Mintegui-Raso, S. (2001). Methemoglobinemia and consumption of vegetables in infants. *Pediatrics*, 107(5): 1024–1028.
- Sandor, J., Kiss, I., Farkas, O. et Ember, I. (2001). Association between gastric cancer mortality and nitrate content of drinking water: ecological study on small area inequalities. *Eur. J. Epidemiol.*, 17(5): 443–447.
- Santafe-Moros, A., Gozalvez-Zafrilla, J.M. et Lora-Garcia, J. (2005). Performance of commercial nanofiltration membranes in the removal of nitrate ions. *Desalination*, 185: 281–287.
- Santé Canada (2003a). Concentrations of nitrosamines, nitrite, and nitrate in food from Total Diet Study in Ottawa (ON), 2000. Ottawa (Ontario). Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/surveill/total-diet/concentration/nitrosamine_conc_ottawa2000-fra.php
- Santé Canada (2003b). Concentrations of nitrosamines, nitrite, and nitrate in food from Total Diet Study in St. John's (NF), 2001. St. John's (Terre-Neuve). Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/surveill/total-diet/concentration/nitrosamine_conc_ottawa2000-fra.php
- Santé Canada (2011). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique — *N*-nitrosodiméthylamine. Bureau de l'eau, de l'air et du changement climatique, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario). Disponible à : www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/ndma/index-fra.php
- Santé Canada (2012). Communication personnelle de Anca-Maria Tugulea. Bureau de la science et de la recherche en santé environnementale, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario).
- Santé Canada (2013). Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : document technique — L'ammoniac. Bureau de la qualité de l'eau et de l'air, Direction générale de la santé environnementale et de la sécurité des consommateurs, Santé Canada, Ottawa (Ontario). (Numéro de catalogue H144-13/5-2013F-PDF). Disponible à : www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/index-fra.php#doc_tech
- Saskatchewan Water Security Agency, (2010). Communication personnelle de Sam Ferris. Février.
- Schock, M.R. et Lytle, D.A. (2011). Internal corrosion and deposition control. Dans : *Water quality and treatment—a handbook of community water supplies*. 6ème édition. American Water Works Association and McGraw-Hill, New York, New York.
- Schoeman, J.J. et Steyn, A. (2003). Nitrate removal with reverse osmosis in a rural area in South Africa. *Desalination*, 155: 15–26.
- Scragg, R.K., Dorsch, M.M., McMichael, A.J. et Baghurst, P.A. (1982). Birth defects and household water supply. epidemiological studies in the Mount Gambier region of South Australia. *Med. J. Aust.*, 2(12): 577–579.
- Sedgwick, B. (1997). Nitrosated peptides and polyamines as endogenous mutagens in *O*⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase deficient cells. *Carcinogenesis*, 18(8): 1561–1567.
- Seidel, C., Gorman, C. et Werner, K. (2008). Nitrate reduction by sulphur modified iron: pilot study results. Presentation at the American Water Works Association Inorganic Contaminants Workshop. American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Seidel, C.S., Gorman, C., Darby, J.L. et Jensen, V.B. (2011). An assessment of the state of nitrate treatment alternatives. Report prepared for the American Water Works Association (AWWA) Inorganic Contaminant Research and Inorganic Water Quality Joint Project Committee. American Water Works Association, Denver, Colorado. Disponible à : www.awwa.org/files/Resources/TECProjects/TECReportNitrateFINALRevised07272011.pdf

- Sen, N.P., Smith, D.C., Moodie, C.A. et Grice, H.C. (1975). Failure to induce tumours in guinea pigs after concurrent administration of nitrite and diethylamine. *Food Cosmet Toxicol* 13(4):423-425 [Online 13 August 2010].
- Shank, R.C. et Newberne, P.M. (1976). Dose response study of the carcinogenicity of dietary sodium nitrite and morpholine in rats and hamsters. *Food Cosmet. Toxicol.*, 14(1): 1-8.
- Shapiro, K.B., Hotchkiss, J.H. et Roe, D.A. (1991). Quantitative relationship between oral nitrate-reducing activity and the endogenous formation of *N*-nitrosoamino acids in humans. *Food Chem. Toxicol.*, 29(11): 751-755.
- Shephard, S.E., Schlatter, C. et Lutz, W.K. (1987). Assessment of the risk of formation of carcinogenic *N*-nitroso compounds from dietary precursors in the stomach. *Food Chem. Toxicol.*, 25(1): 91-108.
- Shimada, T. (1989). Lack of teratogenic and mutagenic effects of nitrite on mouse fetuses. *Arch. Environ. Health*, 44(1): 59-63.
- Shiotani, A., Iishi, H., Uedo, N., Higashino, K., Kumamoto, M., Nakae, Y. et Tatsuta, M. (2004). Hypoacidity combined with high gastric juice nitrite induced by *Helicobacter pylori* infection is associated with gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 20(Suppl. 1): 48-53.
- Shrimali, M. et Singh, K.P. (2001). New methods of nitrate removal from water. *Environ. Pollut.*, 112: 351-359.
- Shuval, H.I. et Gruener, N. (1972). Epidemiological and toxicological aspects of nitrate and nitrite in the environment. *Am. J. Public Health*, 62(8): 1045-1052.
- Siddiqi, M., Kumar, R., Kaul, D., Spiegelhalter, B. et Preussmann, R. (1992). Salivary nitrate and nitrite concentrations from a sample population of children and adults in high risk area for esophageal and gastric cancers in Kashmir, India. *Cancer Lett.*, 64(2): 133-136.
- Sinha, D.P. et Sleight, S.D. (1971). Pathogenesis of abortion in acute nitrite toxicosis in guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 18(2): 340-347.
- Skadsen, J. (1993). Nitrification in distribution system. *J. Am. Water Works Assoc.*, 7: 95-103.
- Skadsen, J. et Cohen, Y.K (2006). Operational and treatment practices to prevent nitrification. Dans : *Manual of water supply practices M56: Fundamentals and control of nitrification in chloraminated drinking water distribution systems*. American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Sleight, S.D. et Atallah, O.A. (1968). Reproduction in the guinea pig as affected by chronic administration of potassium nitrate and potassium nitrite. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 12(2): 179-185.
- Smith, C.D. (2006). Monitoring for nitrification prevention and control. Dans: *Manual of water supply practices M56: Fundamentals and control of nitrification in chloraminated drinking water distribution systems*. American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Sobala, G.M., Crabtree, J.E., Dixon, M.F., Schorah, C.J., Taylor, J.D., Rathbone, B.J., Heatley, R.V. et Axon, A.T. (1991). Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut*, 32(11): 1415-1418.
- Spiegelhalter, B., Eisenbrand, G. et Preussmann, R. (1976). Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva: possible relevance to *in vivo* formation of *N*-nitroso compounds. *Food Cosmet. Toxicol.*, 14(6): 545-548.
- Steindorf, K., Schlehofer, B., Becher, H., Hornig, G. et Wahrendorf, J. (1994). Nitrate in drinking water. A case-control study on primary brain tumours with an embedded drinking water survey in Germany. *Int. J. Epidemiol.*, 23(3): 451-457.
- Sugiyama, K., Tanaka, T. et Mori, H. (1979). Carcinogenicity examination of sodium nitrate in mice. *Acta Schol. Med. Univ. Gifu*, 27(1): 1-6.
- Super, M., Heese, H. de V., MacKenzie, D., Dempster, W.S., du Plessis, J. et Ferreira, J.J. (1981). An epidemiological study of well-water nitrate in a group of south west African/Namibian infants. *Water Res.*, 15: 1265-1270.
- Suzuki, H., Iijima, K., Scobie, G., Fyfe, V., McColl, K.E.L. (2005). Nitrate and nitrosative chemistry within Barrett's oesophagus during acid reflux. *Gut*, 54: 1527-1535.
- Tabacova, S., Baird, D.D. et Balabaeva, L. (1998). Exposure to oxidized nitrogen: lipid peroxidation and neonatal health risk. *Arch. Environ. Health*, 53(3): 214-221.

- Tabacova, S., Balabaeva, L. et Little, R.E. (1997). Maternal exposure to exogenous nitrogen compounds and complications of pregnancy. *Arch. Environ. Health*, 52(5): 341–347.
- Tajtakova, M., Semanova, Z., Tomkova, Z., Szokeova, E., Majoros, J., Radikova, Z., Sebokova, E., Klimes, I. et Langer, P. (2006). Increased thyroid volume and frequency of thyroid disorders signs in schoolchildren from nitrate polluted area. *Chemosphere*, 62(4): 559–564.
- Tannenbaum, S.R., Weisman, M. et Fett, D. (1976). The effect of nitrate intake on nitrite formation in human saliva. *Food Cosmet. Toxicol.*, 14(6): 549–552.
- Tannenbaum, S.R., Wishnok, J.S. et Leaf, C.D. (1991). Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid. *Am. J. Clin. Nutr.*, 53(Suppl. 1): 247S–250S.
- Taylor, H.W. et Lijinsky, W. (1975). Tumor induction in rats by feeding heptamethyleneimine and nitrite in water. *Cancer Res.*, 35(3): 812–815.
- Taylor, J.S. et Wiesner, M. (1999). Membranes. In: *Water quality and treatment—a handbook of community water supplies*. 5^{ème} édition. R.D. Letterman, éditeur. American Water Works Association and McGraw-Hill, Inc. New York, New York.
- Terblanche, A.P.S. (1991). Health hazards of nitrate in drinking water. *Water S.A.*, 17(1): 77–82.
- Til, H.P., Falke, H.E., Kuper, C.F. et Willems, M.I. (1988). Evaluation of the oral toxicity of potassium nitrite in a 13-week drinking-water study in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 26(10): 851–859.
- Til, H.P., Kuper, C.F. et Falke, H.E. (1997). Nitrite-induced adrenal effects in rats and the consequences for the no-observed-effect level. *Food Chem. Toxicol.*, 35(3–4): 349–355.
- Toccalino, P.L., Norman, J.E. et Hitt, K.J. (2010). Quality of source water from public-supply wells in the United States, 1993–2007: U.S. Geological Survey Scientific Investigations Report 2010-5024, 206 p.
- Tonacchera, M., Pinchera, A., Dimida, A., Ferrarini, E., Agretti, P., Vitti, P., Santini, F., Crump, K. et Gibbs, J. (2004). Relative potencies and additivity of perchlorate, thiocyanate, nitrate, and iodide on the inhibition of radioactive iodide uptake by the human sodium iodide symporter. *Thyroid*, 14(12): 1012–1019.
- Tricker, A.R. (1997). *N*-Nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur. J. Cancer Prev.*, 6(3): 226–268.
- Tsuda, H. et Hasegawa, M. (1990). Malignant transformation of mouse BALB/c3T3 cells induced by NaNO₂. *Carcinogenesis*, 11: 595–597.
- Tsuda, H. et Kato, K. (1977). High rate of endoreduplications and chromosomal aberrations in hamster cells treated with sodium nitrite *in vitro*. *Mutat. Res.*, 56: 69–74.
- Tsuda, H., Inui, N. et Takayama, S. (1976). *In vitro* transformation of newborn hamster cells induced by sodium nitrite. *Gann*, 67: 165–173.
- Turek, B., Hlavsova, D., Tucek, J., Waldman, J. et Cerna, J. (1980). The fate of nitrate and nitrite in the organism. *IARC Sci. Publ.*, 31: 625–632.
- U.S. EPA (1993). Methods for determination of inorganic substances in environmental samples. U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio (EPA 600/R-93/100).
- U.S. EPA (2002a). Nitrification. Distribution system issue paper. Office of Water, Office of Ground Water and Drinking Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
- U.S. EPA (2002b) Guidance for implementing a point-of-use or point-of-entry treatment strategy for compliance with the Safe Drinking Water Act. Office of Water, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C.
- U.S. EPA (2006a). Basic information about nitrate in drinking water. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. Disponible à : www.water.epa.gov/drink/contaminants/basicinformation/nitrate.cfm
- U.S. EPA (2006b) Point-of-use or point-of-entry treatment options for small drinking water systems. Office of Water, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C.
- U.S. EPA (2007a). Nitrate and nitrite. TEACH chemical summary. U.S. EPA, toxicity and exposure assessment for children's health. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. Disponible à : www.epa.gov/teach/chem_summ/Nitrate_summary.pdf

- U.S. EPA (2007b). Guidelines establishing test procedures for the analysis of pollutants under the Clean Water Act; National Primary Drinking Water Regulations; and National Secondary Drinking Water Regulations; analysis and sampling procedures; Final rule. 40 CFR Part 122, 136 et al. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. Disponible à : www.deq.state.va.us/vpdes/pdf/40CFR136-TestProcedures-FinalRule.pdf
- U.S. EPA (2007c). Arsenic removal from drinking water by point of use reverse osmosis (POU RO) U.S EPA demonstration project at Sunset Ranch development in Homedale, ID final performance evaluation report. Report prepared for National Risk Management Research Laboratory, Office of Research and Development, United States Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio. EPA/600/R-07/082.
- U.S. EPA (2009a). Analytical methods approved for drinking water compliance monitoring of inorganic contaminants and other inorganic constituents. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. Disponible à : www.epa.gov/safewater/methods/pdfs/methods/methods_inorganic.pdf
- U.S. EPA (2009b). Analytical feasibility support document for the second six-year review of existing National Primary Drinking Water Regulations. Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA 815-B-09-003).
- U.S. EPA (2009c). Contaminant occurrence support document for category 2 contaminants for the second six-year review of National Primary Drinking Water Regulations. Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (EPA 815-B-09-011).
- U.S. EPA (2010). Cooperation on emission inventories, trends, and mapping. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. Disponible à : www.epa.gov/airmarkets/progsregs/usca/coop.html
- U.S. EPA (2011). Estimation programs interface suite™ for Microsoft® Windows, v 4.0. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC
- Urbain, V., Benoit, R. et Manem, J. (1996). Membrane bioreactor: a new treatment tool. J. Am. Water Works Assoc., 88(5): 75–86.
- Van der Bruggen, B., Everaert, K., Wilms, D. et Vandecasteele, C. (2001). Application of nanofiltration for removal of pesticides, nitrate and hardness from ground water: rejection properties and economic evaluation. J. Memb. Sci., 193: 239–248
- Van der Hoek, J.P., Van der Ven, P.J.M. et Klapwijk, A. (1998). Combined ion exchange/biological denitrification for nitrate removal from ground water under different process conditions. Water Res., 22(6): 679–684.
- Van Duijvenboden, W. et Matthijsen, A.J.C.M. (1989). Integrated criteria document nitrate. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). (Report No. 758473012) [cité dans OMS, 2007].
- Van Leeuwen, J.A., Waltner-Toews, D., Abernathy, T., Smit, B. et Shoukri, M. (1999). Associations between stomach cancer incidence and drinking water contamination with atrazine and nitrate in Ontario (Canada) agroecosystems, 1987–1991. Int. J. Epidemiol., 28(5): 836–840.
- van Logten, M.J., den Tonkelaar, E.M., Kroes, R., Berkvens, J.M. et van Esch, G.J. (1972). Long-term experiment with canned meat treated with sodium nitrite and glucono- δ -lactone in rats. Food Cosmet. Toxicol., 10(4): 475–488.
- Van Loon, A.J.M., Botterweck, A.A.M., Goldbohm, R.A., Brants, H.A.M., Van Klaveren, J.D. et Van Den Brandt, P.A. (1998). Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study. Br. J. Cancer, 78(1): 129–135.
- Van Maanen, J.M.S., Van Dijk, A., Mulder, K., De Baets, M.H., Menheere, P.C., Van Der Heide, D., Mertens, P.L. et Kleinjans, J.C.S. (1994). Consumption of drinking water with high nitrate levels causes hypertrophy of the thyroid. Toxicol. Lett., 72(1–3): 365–374.
- Van Maanen, J.M., Pachon, D.M., Dallinga, J.W. et Kleinjans, J.C. (1998). Formation of nitrosamines during consumption of nitrate- and amine-rich foods, and the influence of the use of mouthwashes. Cancer Detect. Prev., 22(3): 204–212.
- Van Maanen, J.M., Albering, H.J., de Kok, T.M., van Breda, S.G., Curfs, D.M., Vermeer, I.T., Ambergen, A.W., Wolffenbuttel, B.H., Kleinjans, J.C. et Reeser, H.M. (2000). Does the risk of childhood diabetes mellitus require revision of the guideline values for nitrate in drinking water? Environ. Health Perspect., 108(5): 457–461.
- Vanderpas, J. (2006). Nutritional epidemiology and thyroid hormone metabolism. Annu. Rev. Nutr., 26: 293–322.

- Velizarov, S., Crespo, J.G. et Reis, M.A. (2002). Removal of nitrate from water in a novel ion exchange membrane bioreactor. *Water Supply*, 2(2): 161–167.
- Vermeer, I.T.M. et Van Maanen, J.M.S. (2001). Nitrate exposure and the endogenous formation of carcinogenic nitrosamines in humans. *Rev. Environ. Health*, 16(2): 105–116.
- Vermeer, I.T.M., Gerrits, M.M., Moonen, E.J.C., Engels, L.G.J.B., Dallinga, J.W., Kleinjans, J.C.S., van Maanen, J.M., Kuipers, E.J. et Kusters, J.G. (2002). *Helicobacter pylori* does not mediate the formation of carcinogenic *N*-nitrosamines. *Helicobacter*, 7(3): 163–169.
- Vermeer, I.T.M., Moonen, E.J.C., Dallinga, J.W., Kleinjans, J.C.S. et Van Maanen, J.M.S. (1999). Effect of ascorbic acid and green tea on endogenous formation of *N*-nitrosodimethylamine and *N*-nitrosopiperidine in humans. *Mutat. Res.*, 428(1–2): 353–361.
- Vermeer, I.T.M., Pachen, D.M.F.A., Dallinga, J.W., Kleinjans, J.C.S. et Van Maanen, J.M.S. (1998). Volatile *N*-nitrosamine formation after intake of nitrate at the ADI level in combination with an amine-rich diet. *Environ. Health Perspect.*, 106(8): 459–463.
- Virtanen, S.M., Jaakkola, L., Rasanen, L., Ylonen, K., Aro, A., Lounamaa, R., Akerblom, H.K. et Tuomilehto, J. (1994). Nitrate and nitrite intake and the risk for type 1 diabetes in Finnish children. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabet. Med.*, 11(7): 656–662.
- Vleeming, W., van de Kuil, A., te Biesebeek, J.D., Meulenbelt, J. et Boink, A.B. (1997). Effect of nitrite on blood pressure in anaesthetized and free-moving rats. *Food Chem. Toxicol.*, 35(6): 615–619.
- Volkmer, B.G., Ernst, B., Simon, J., Kuefer, R., Bartsch, G., Jr., Bach, D. et coll. (2005). Influence of nitrate levels in drinking water on urological malignancies: a community-based cohort study. *BJU Int.*, 95(7): 972–976.
- Vorhees, C.V., Butcher, R.E., Brunner, R.L. et Wootten, V. (1984). Developmental toxicity and psychotoxicity of sodium nitrite in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 22(1): 1–6.
- Vulsma, T., Gons, M.H. et de Vijlder, J.J. (1989). Maternal–fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N. Engl. J. Med.*, 321(1): 13–16.
- Wachinski, A.M. (2006). Nitrate removal. In: *Ion exchange treatment for water*. American Water Works Association, Denver, Colorado.
- Wagner, D.A., Schultz, D.S., Deen, W.M., Young, V.R. et Tannenbaum, S.R. (1983). Metabolic fate of an oral dose of ¹⁵N-labeled nitrate in humans: effect of diet supplementation with ascorbic acid. *Cancer Res.*, 43: 1921–1925.
- Wakida, F.T. and Lerner, D.N. (2005). Non-agricultural sources of groundwater nitrate: a review and case study. *Water Res.*, 39:3-16.
- Walker, R. (1990). Nitrate, nitrite and *N*-nitrosocompounds: a review of the occurrence in food and diet and the toxicological implications. *Food Addit. Contam.*, 7(6): 717–768.
- Walker, R. (1996). The metabolism of dietary nitrite and nitrate. *Biochem. Soc. Trans.*, 20: 780–785.
- Walker, R. (1999). The metabolism of dietary nitrite and nitrate. *Royal Society of Chemistry, Cambridge*.
- Walton, G. (1951). Survey of literature relating to infant methemoglobinemia due to nitrate-contaminated water. *Am. J. Public Health Nation's Health*, 41(8 Pt 1): 986–996.
- Wang, L., Chen, A., Tong, N. et Coonfare, C.T. (2007). Arsenic removal from drinking water by ion exchange. U.S. EPA demonstration project at Fruitland, ID, six-month evaluation report. *Water Supply and Water Resources Division, National Risk Management Research Laboratory, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio (EPA/600/R-07/017)*.
- Ward, M.H., Mark, S.D., Cantor, K.P., Weisenburger, D.D., Correa-Villaseñor, A. et Zahm, S.H. (1996). Drinking water nitrate and the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology*, 7(5): 465–471.
- Ward, M.H., Pan, W.H., Cheng, Y.J., Li, F.H., Brinton, L.A., Chen, C.J., Hsu, M.M., Chen, I.H., Levine, P.H., Yang, C.S. et Hildesheim, A. (2000). Dietary exposure to nitrite and nitrosamines and risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Int. J. Cancer*, 86(5): 603–609.
- Ward, M.H., Cantor, K.P., Riley, D., Merkle, S. et Lynch, C.F. (2003). Nitrate in public water supplies and risk of bladder cancer. *Epidemiology*, 14(2): 183–190.

- Ward, M.H., deKok, T.M., Levallois, P., Brender, J., Gulis, G., Nolan, B.T. et VanDerslice, J. (2005a). Workgroup report: Drinking-water nitrate and health—recent findings and research needs. *Environ. Health Perspect.*, 113(11): 1607–1614.
- Ward, M.H., Heineman, E.F., McComb, R.D. et Weisenburger, D.D. (2005b). Drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite and risk of glioma. *J. Occup. Environ. Med.*, 47(12): 1260–1267.
- Ward, M.H., Cerhan, J.R., Colt, J.S. et Hartge, P. (2006). Risk of non-Hodgkin lymphoma and nitrate and nitrite from drinking water and diet. *Epidemiology*, 17(4): 375–382.
- Ward, M.H., Rusiecki, J.A., Lynch, C.F. et Cantor, K.P. (2007). Nitrate in public water supplies and the risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control*, 18(10): 1141–1151.
- Ward, M.H., Heineman, E.F., Markin, R.S. et Weisenburger, D.D. (2008). Adenocarcinoma of the stomach and esophagus and drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite. *Int. J. Occup. Environ. Health*, 14(3): 193–197.
- Ward, M.H., Kilfoy, B.A., Weyer, P.J., Anderson, K.E., Folsom, A.R. et Cerhan, J.R. (2010). Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease. *Epidemiology*, 21(3): 389–395.
- Warton, B., Heitz, A., Zappia, L.R., Franzmann, P.D., Joll, C.A., Alessandrino, M., Allpike, M., O’Leary, B. et Kagi, R.I. (2007). Magnetic ion exchange drinking water treatment in a large-scale facility. *J. Am. Water Works* 99(1):89–101
- Wassenaar, L.I., Hendry, M.J. and Harrington, N. (2005). Decadal geochemical and isotopic trends for nitrate in a transboundary aquifer and implications for agricultural beneficial management practices. *Environ. Sci. Technol.*, 40:4626–4632.
- Weisburger, J.H., Marquardt, H., Hirota, N., Mori, H. et Williams, G.M. (1980). Induction of cancer of the glandular stomach in rats by an extract of nitrite-treated fish. *J. Natl. Cancer Inst.*, 64(1): 163–167.
- Weyer, P.J., Cerhan, J.R., Kross, B.C., Hallberg, G.R., Kantamneni, J., Breuer, G., Jones, M.P., Zheng, W. et Lynch, C.F. (2001). Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa Women’s Health Study. *Epidemiology*, 12(3): 327–338.
- Whong, W.Z. et Ong, T.M. (1979). Mediated mutagenesis of dimethylnitrosamine in *Neurospora crassa* by various metabolic activation systems. *Cancer Res.*, 39(5): 1525–1528.
- Whong, W.Z., Speciner, N.D. et Edwards, G.S. (1979). Mutagenicity detection of *in vivo* nitrosation of dimethylamine by nitrite. *Environ. Mutagen.*, 1(3): 277–282.
- Wilczak, A., Jacangelo, J., Marcinko, J., Odell, L., Kirmeyer, G. et Wolf, R. (1996). Occurrence of nitrification in chloraminated distribution systems. *J. Am. Water Works Assoc.*, 88(7): 74–85.
- Witter, J.P., Gatley, S.J. et Balish, E. (1979). Distribution of nitrogen-13 from labeled nitrate ($^{13}\text{NO}_3^-$) in humans and rats. *Science*, 204(4391): 411–413.
- Woodruff, T.J., Zeise, L., Axelrad, D.A., Guyton, K.Z., Janssen, S., Miller, M., Miller, G.G., Schwartz, J.M., Alexeeff, G., Anderson, H. et coll. (2008). Meeting report: Moving upstream-evaluating adverse upstream end points for improved risk assessment and decision-making. *Environ Health Perspect* 116(11):1568–75.
- WQA (2012). Assessment of performance of POU systems used for nitrate/nitrite reduction. Rapport pour Santé Canada. Water Quality Association. Lisle, Illinois.
- Xia, S., Zhang, Y. et Zhong, F. (2009). A continuous stirred hydrogen-based polyvinyl chloride membrane biofilm reactor for the treatment of nitrate contaminated drinking water. *Bioresour. Technol.*, 100: 6223–6228.
- Xu, G., Song, P. et Reed, P.I. (1992). The relationship between gastric mucosal changes and nitrate intake via drinking water in a high-risk population for gastric cancer in Moping County, China. *Eur. J. Cancer Prev.*, 1(6): 437–443.
- Xu, J., Xu, X. et Verstraete, W. (2001). Quantitative measurement of the nitrate reductase activity in the human oral cavity. *Food Chem. Toxicol.*, 39(4): 393–400.
- Xu, Y. et Chi, H. (1990). The effect of Chinese tea on the occurrence of esophageal tumors induced by *N*-nitrosomethylbenzylamine formed *in vivo*. *Biomed. Environ. Sci.*, 3(4): 406–412.

- Yamamoto, K., Nakajima, A., Eimoto, H., Tsutsumi, M., Maruyama, H., Denda, A., Nii, H., Mori, Y. et Konishi, Y. (1989). Carcinogenic activity of endogenously synthesized *N*-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine in rats administered bis(2-hydroxypropyl)amine and sodium nitrite. *Carcinogenesis*, 10(9): 1607–1611.
- Yang, C.Y., Cheng, M.F., Tsai, S.S. et Hsieh, Y.L. (1998). Calcium, magnesium, and nitrate in drinking water and gastric cancer mortality. *Jpn. J. Cancer Res.*, 89(2): 124–130.
- Yang, C.Y., Wu, D.C. et Chang, C.C. (2007). Nitrate in drinking water and risk of death from colon cancer in Taiwan. *Environ. Int.*, 33(5): 649–653.
- Yang, H. et Cheng, H. (2007). Controlling nitrite level in drinking water chlorination and chloramination. *Separation and Purification Technology* 56:392-396
- Yoshida, A., Harada, T. et Maita, K. (1993). Tumor induction by concurrent oral administration of ethylenethiourea and sodium nitrite in mice. *Toxicol. Pathol.*, 21(3): 303–310.
- Yoshida, Y., Hirose, M., Takaba, K., Kimura, J. et Ito, N. (1994). Induction and promotion of forestomach tumors by sodium nitrite in combination with ascorbic acid or sodium ascorbate in rats with or without *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine pre-treatment. *Int. J. Cancer*, 56(1): 124–128.
- Yukon Environmental Health Services (2010). Communication personnelle de Patricia Brooks. Mars.
- Zaki, A., Ait Chaoui, A., Talibi, A., Derouiche, A.F., Aboussaouira, T., Zarrouck, K., Chait, A. et Himmi, T. (2004). Impact of nitrate intake in drinking water on the thyroid gland activity in male rat. *Toxicol. Lett.*, 147(1): 27–33.
- Zeegers, M.P., Selen, R.F.M., Kleinjans, J.C.S., Goldbohm, R.A. et van den Brandt, P.A. (2006). Nitrate intake does not influence bladder cancer risk: the Netherlands Cohort Study. *Environ. Health Perspect.*, 114(10): 1527–1531.
- Zeeman, CL, Kross, B, et Vlad, M. (2002). A nested case-control study of methemoglobinemia risk factors in children of Transylvania, Romania. *Environ Health Perspect*, 110, 817-822.
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T. et Mortelmans, K. (1992). *Salmonella* mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.*, 19(Suppl. 21): 2–141.
- Zeilmaker, M.J., Meulenbelt, J., Kortboyer, J.M. et Slob, W. (1996). Safety assessment of nitrate: Mathematical modeling of nitrite formation in man and its application in the risk assessment of nitrate. Rapport No. 235802002 du National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, Pays-Bas, p. 1–38.
- Zeilmaker, M.J., Bakker, M.I., Schothorst, R. et Slob, W. (2010). Risk assessment of *N*-nitrosodimethylamine formed endogenously after fish-with-vegetable meals. *Toxicol. Sci.*, 116(1): 323–335.
- Zeisel, S.H., DaCosta, K.A. et Fox, J.G. (1985). Endogenous formation of dimethylamine. *Biochem. J.*, 232(2): 403–408.
- Zeman, C.L., Kross, B. et Vlad, M. (2002). A nested case-control study of methemoglobinemia risk factors in children of Transylvania, Romania. *Environ. Health Perspect.*, 110(8): 817–822.
- Zhang, Y., Groiffin, A., Rahman, M., Camper, A. et Edward, M. (2009a). Lead contamination of the potable water due to nitrification. *Environ. Sci. Technol.*, 43(6): 1890–1895.
- Zhang, Y., Love, N. et Edwards, M. (2009b). Nitrification in drinking water systems. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.*, 39: 153–208.
- Zhang, Y., Edwards, M., Pinto, A., Love, N., Camper, A., Rahman, M. et Baribeau, H. (2010). Effect of nitrification on corrosion in the distribution system. Water Research Foundation, Denver, Colorado.
- Zhao, H.X., Mold, M.D., Stenhouse, E.A., Bird, S.C., Wright, D.E., Demaine, A.G. et Millward, B.A. (2001). Drinking water composition and childhood-onset type 1 diabetes mellitus in Devon and Cornwall, England. *Diabet. Med.*, 18(9): 709–717.
- Zhu, X., Choo, K.-H. et Park, J.-M. (2006). Nitrate removal from contaminated water using polyelectrolyte-enhanced ultrafiltration. *Desalination*, 193: 350–360.
- Zoeller, R.T., Tyl, R.W. et Tan, S.W. (2007). Current and potential rodent screens and tests for thyroid toxicants. *Crit Rev Toxicol* 37(1-2):55-95. [cited in Miller et al., 2009].
- Zoeller, R.T. et Crofton, K.M. (2005). Mode of action: Developmental thyroid hormone insufficiency—neurological abnormalities resulting from exposure to propylthiouracil. *Crit. Rev. Toxicol.*, 35(8–9): 771–781.

Annexe A : Liste d'acronymes

AAF	acétyl-2-aminofluorène
ADN	acide désoxyribonucléique
AGT	O6-alkylguanine-ADN alkyltransférase
Aln	allantoïne
AMP	aminopyrine
ANSI	American National Standards Institute
ARN	acide ribonucléique
ASC	ascorbate
BDAO	<i>N</i> -oxyde de <i>N, N</i> -diméthyl dodécylamine
BHPA	bis(2-hydroxypropyl)amine
BOA	bactéries oxydant l'azote
BON	bactéries oxydant le nitrite
CCN	Conseil canadien des normes
CEP	Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable
Cim	cimétidine
CMA	concentration maximale acceptable
CN	composé nitrosable
CNN	composé <i>N</i> -nitroso
DEA	diéthylamine
DID	diabète sucré insulino-dépendant de type 1
DJA	dose journalière acceptable
DL ₅₀	dose estimée comme étant létale pour la moitié des animaux
DMA	diméthylamine; chlorhydrate de diméthylamine
DMENO	dose minimale avec effet nocif observé
DPH	chlorhydrate de diphénhydramine
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
DSF	disulfirame
DT ₀₅	dose tumorigène 05
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
EP	eau potable
EPA	Environmental Protection Agency (É.-U.)
eq	équivalent
EQR	évaluation quantitative du risque
ETU	éthylènthio-urée
EU	éthylurée
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
HHT	hypothalamo-hypophyso-thyroïdien
HMI	heptaméthylèneimine
IC	intervalle de confiance
IRIS	Integrated Risk Information System
JECFA	Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires
LD	limite de détection
LDM	limite de détection de la méthode
LNH	lymphome non hodgkinien
LQP	limite de quantification pratique
MAni	méthylaniline

MCP	maléate de chlorphéniramine
Mor	morpholine
MU	méthylurée
NADH	nicotinamide-adénine-dinucléotide hydrogéné
NDEA	<i>N</i> -nitrosodiéthylamine
NDMA	<i>N</i> -nitrosodiméthylamine
NEB	néphropathie endémique des Balkans
NIS	symporteur sodium/iodure
NMU	<i>N</i> -nitroso- <i>N</i> -méthylurée
NO ₂ ⁻	ion nitrite
NO ₂ -N	azote du nitrite
NO ₃ ⁻	ion nitrate
NO ₃ -N	azote du nitrate
NPRO	<i>N</i> -nitrosoproline
NPYR	<i>N</i> -nitrosopyrrolidine
NSF	NSF International
NTP	National Toxicology Program (É.-U.)
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment (Californie)
OIPUF	osmose inverse sous pression ultra-faible
OMS	Organisation mondiale de la santé
OTMA	oxyde de triméthylamine- <i>N</i>
p/p	poids par poids
pc	poids corporel
Pip	pipérazine
RC	rapport de cotes
RR	risque relatif
S	syrien
SD	Sprague-Dawley
SM	Standard Method
SPÉQ	seuil pratique d'évaluation quantitative
Su	suisse
T ₃	triiodothyronine
T ₄	thyroxine
TMA	triméthylamine
TSH	hormone thyroïdienne
U	unité
UDS	synthèse non programmée de l'ADN
UV	ultraviolet
VBS	valeur basée sur la santé