

*Critères
d'hygiène de
l'environnement 5*

*Nitrates, nitrites
et composés
N-nitroso*

*Résumé
d'orientation*

Publié par l'Organisation mondiale de la Santé
en liaison avec l'Organisation internationale du Travail et le
Programme des Nations Unies pour l'Environnement

AVERTISSEMENT AU LECTEUR

Pour donner suite à un certain nombre de résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé, et compte tenu des recommandations de la Conférence des Nations Unies sur l'environnement humain tenue à Stockholm en 1972 et de celles du Conseil d'administration du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE), on a entrepris en 1973 un programme intégré de grande envergure consacré à l'évaluation des effets sur la santé dûs à la pollution de l'environnement. Connu sous le nom de Programme OMS des critères d'hygiène de l'environnement, il est mis en œuvre avec l'appui du Fonds du PNUE pour l'environnement. En 1980, le Programme des critères d'hygiène de l'environnement a été incorporé dans un programme de plus grande ampleur, le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS) que patronnent conjointement le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, l'Organisation internationale du Travail et l'Organisation mondiale de la Santé. Les travaux réalisés dans le cadre du programme ont abouti à la publication d'une série de documents sur les critères d'hygiène de l'environnement.

Chaque document de la série consiste en une mise au point scientifique approfondie sur des polluants ou des groupes de polluants particuliers de l'environnement. Il fournit toute une gamme de renseignements, depuis la nature des sources et la valeur des niveaux d'exposition jusqu'à un exposé détaillé des données disponibles au sujet des effets de ces polluants sur la santé humaine. Des projets rédactionnels sont préparés pour le compte de l'OMS par des experts ou des institutions nationales, puis soumis à l'examen approfondi d'une part de représentants des quelque 25 Etats membres participant au Programme, d'autre part d'un ou plusieurs groupes internationaux d'experts (*groupes de travail*). Un objectif important du programme consiste dans l'évaluation des données disponibles sur les rapports entre l'exposition à certains polluants environnementaux (ou à d'autres facteurs physiques et chimiques) et la santé humaine *en vue de fournir des directives garantissant la compatibilité entre les limites d'exposition fixées et la protection de la santé publique*.

Pour faciliter l'application de ces directives dans le cadre des programmes nationaux de protection de l'environnement, l'OMS a décidé de faire rédiger des «résumés d'orientation» où l'accent serait mis, parmi toutes les données présentées dans les documents *in extenso*, sur celles qui sont utiles aux spécialistes qui ont besoin de connaître les problèmes sanitaires en cause sans entrer dans le détail des aspects scientifiques.

Les résumés d'orientation reproduisent les directives d'exposition qui figurent dans les documents relatifs aux critères établis par les groupes de travail, ainsi que les principales données relatives aux effets sanitaires. On s'est efforcé d'éviter toute divergence par rapport aux données présentées dans les documents *in extenso*. Pour certains d'entre eux, particulièrement lorsque leur publication remonte à trois ou quatre ans, ce souci a conduit à l'exclusion des données nouvelles éventuellement publiées depuis la réunion des groupes de travail correspondants. Ces données seront prises en considération lorsque les documents relatifs aux critères et les résumés d'orientation seront revus et corrigés.

Les observations du lecteur au sujet de difficultés éventuelles rencontrées dans l'utilisation des données figurant dans les résumés d'orientation sont les bienvenues. Elles doivent être communiquées à l'adresse suivante:

Programme international sur la sécurité des substances chimiques
Division de l'hygiène de l'environnement,
Organisation mondiale de la Santé,
1211 Genève 27,
Suisse

NITRATES, NITRITES ET COMPOSÉS N-NITROSO*

1. Introduction

L'échange constant d'azote entre l'atmosphère et le sol est connu sous le nom de cycle de l'azote. Ce cycle a été profondément modifié par les activités agricoles et industrielles de l'homme.

L'azote atmosphérique se transforme sous l'action des microbes contenus dans les plantes et le sol et de mécanismes intervenant dans l'atmosphère et par suite des techniques industrielles, en donnant naissance à divers composés: ammoniac, nitrates et nitrites.

Les végétaux ne peuvent assimiler qu'une partie des nitrates présents dans le sol; une autre partie est entraînée par lessivage dans les eaux souterraines et les cours d'eau, tandis que le reste subit une dénitrification, mécanisme biochimique naturel qui aboutit à la dégradation des nitrates en azote ou hémioxyde d'azote (protoxyde d'azote) gazeux qui sont libérés dans l'atmosphère, le sol et l'eau. Certains nitrates absorbés par les plantes sont en fin de compte utilisés pour la synthèse de molécules biologiques, notamment de protéines, et, finalement, tous les déchets végétaux et animaux restituent l'azote fixé au sol, où il est en partie recyclé et en partie déversé dans l'atmosphère, ce qui boucle ainsi le cycle de l'azote.

Des nitrites se forment dans la nature sous l'action de bactéries assurant une nitrification, mais les concentrations ainsi obtenues dans les végétaux et dans l'eau sont en général très faibles. Quant aux composés N-nitrosés, ils peuvent se former dans l'environnement ou *in vivo*, par suite de la réaction des nitrites sur des amines ou des amides.

2. Propriétés

Nitrates et nitrites

Les nitrates sont les sels de l'acide nitrique (HNO_3 , un acide fort); la plupart d'entre eux sont très solubles dans l'eau. Les nitrites sont les sels de l'acide nitreux (HNO_2 , un acide faible); ils sont beaucoup

*Résumé de *Nitrates, nitrites et composés N-nitroso*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1980 (Critères d'hygiène de l'environnement N° 5), 112 pages.

plus stables que l'acide correspondant et, à l'exception du nitrite d'argent, ils sont très hydrosolubles. Les nitrites s'oxydent facilement en nitrate, de sorte que leur concentration dans les divers compartiments de l'environnement, par exemple les eaux superficielles, est généralement très faible (de l'ordre du milligramme par litre), même en présence d'une teneur élevée en nitrates (50-100mg/litre).

On dispose de diverses méthodes (par exemple spectrophotométrie, spectrofluorimétrie, électrode spécifique des nitrates) pour doser les nitrates et les nitrites présents dans l'environnement et dans les milieux biologiques. Mais il faut bien admettre que l'interprétation des résultats varie selon la méthode appliquée, si bien qu'il est très difficile de procéder à une comparaison valable d'une grande partie des données publiées dans la littérature. Même lorsque le principe de base d'une méthode particulière est le même pour toute une série de substances, on se heurte souvent à des difficultés lors de l'échantillonnage, de l'extraction et de la purification. Néanmoins, on a procédé à la comparaison des chiffres obtenus dans le cas de l'eau et des produits carnés en vue d'évaluer les risques que ces composés font peser sur la santé humaine.

Nitrosamines et nitrosamides

Les nitrosamines sont des composés généralement stables qui se décomposent lentement sous l'action de la lumière ou en solution aqueuse acide. Au contraire, les nitrosamides sont beaucoup moins stables en solution aqueuse acide et instables en solution alcaline. Les propriétés physiques des composés *N*-nitrosés sont fort variables: les uns sont des solides, les autres des liquides huileux et d'autres encore sont volatiles.

La mise en évidence et le dosage des composés *N*-nitrosés sont rendus plus complexes du fait que leur concentration est *a priori* de l'ordre du ppm (1 partie pour 10⁶ parties du milieu considéré) seulement. En outre, ces composés se présentent dans une matrice complexe à l'intérieur des échantillons alimentaires et biologiques dont de nombreux constituants contiennent de l'azote et présentent le même type de réactions chimiques; il faut donc isoler les composés *N*-nitrosés de cette matrice de façon à pouvoir les identifier sans ambiguïté, puis les doser. Dans le cas des composés *N*-nitrosés de faible masse moléculaire, l'isolement est facile car il s'agit de composés

entraînables à la vapeur. Pour les composés *N*-nitrosés non volatiles, on étudie actuellement une technique d'analyse par chromatographie en phase liquide. Si l'on veut pouvoir identifier une espèce moléculaire, il faut coupler la méthode d'analyse de choix, c'est-à-dire la chromatographie gaz-liquide associée à un détecteur sensible à l'azote, à la spectrométrie de masse à résolution élevée.

3. Concentrations environnementales

On trouve des nitrates dans l'air, à de faibles concentrations (1-40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), par suite de la pollution atmosphérique. Dans les sols cultivés, et dans l'eau (dont la teneur ne dépasse normalement pas 10 mg/litre), leur concentration peut être accrue du fait de l'emploi d'engrais azotés commerciaux et de déchets animaux. La production mondiale d'engrais azotés a presque triplé de 1961 à 1975. Comme le taux d'utilisation de l'azote par les plantes varie de 25 à 85%, on épand un excès d'engrais sur le sol en vue d'obtenir une production maximale. La teneur des plantes cultivées en nitrates dépend de l'espèce végétale considérée, de facteurs génétiques et environnementaux et des pratiques agricoles. Pour certaines plantes, cette teneur peut être très élevée (1000 mg/kg et plus).

L'élevage intensif est à l'origine d'une abondante production de substances azotées qui peuvent être transformées en nitrates. On est arrivé à la conclusion qu'il est possible d'utiliser efficacement les déchets de 7-8 vaches au maximum par hectare de terre cultivée ou de pâturage, l'épandage de quantités plus importantes risquant de porter la teneur en nitrates des eaux souterraines à plus de 10 mg/litre. On estime la quantité d'azote contenue dans les déchets humains à quelque 5 kg par personne et par an. Un traitement secondaire en élimine moins de la moitié, de sorte que le risque de pollution de l'eau reste élevé.

Dans certaines régions, les eaux souterraines, en particulier les eaux de puits, peuvent contenir de 50 à 450 mg de nitrates par litre.

La teneur en azote des déchets industriels est fort variable, mais les industries des carburants, du pétrole et de la transformation alimentaire peuvent être à l'origine d'une pollution importante par l'azote. Les oxydes d'azote déversés dans l'atmosphère par les sources de

combustion à haute température, comme les moteurs de véhicule, et du fait l'utilisation de combustibles fossiles et de diverses techniques industrielles, représentent environ 50 millions de tonnes par an, dont une proportion très élevée revient à la surface du globe sous forme de nitrates.

Les nitrates comme les nitrites sont très employés pour la production de produits carnés et, dans certains pays, pour les conserves de poisson. On utilise parfois des nitrites, à raison d'environ 50 mg/kg, dans le traitement des viandes pour leur conférer un goût caractéristique. Ce traitement assure une bonne protection contre *Clostridium botulinus*, l'agent du botulisme, et peut-être contre d'autres bactéries nocives. Mais on ne connaît pas avec précision la teneur en nitrites nécessaire pour assurer la protection antibotulique.

On trouve parfois des composés *N*-nitrosés à faible concentration dans les produits carnés traités par les nitrites et dans certains produits à base de poisson. Il est impossible d'estimer valablement l'exposition de la population générale sur la base de ces quelques données. La nitrosornicotine a été décelée dans le tabac à fumer imbrûlé, le tabac à chiquer et le tabac à priser ainsi que dans le jet de fumée principal des cigarettes. Des antibiotiques et d'autres médicaments d'usage courant contiendraient des nitrosamines, et une étude récente a recensé 41 médicaments et pesticides qui peuvent être *N*-nitrosés.

Bien que les composés *N*-nitrosés ne soient guère utilisés dans l'industrie, des demandes de brevet ont été déposées en vue de l'emploi de certains de ces composés dans la fabrication des colorants, des huiles lubrifiantes, des explosifs, des insecticides et des fongicides. Aux Etats-Unis d'Amérique, une usine où l'on utilisait la nitrosodiméthylamine (DMN) a dû être fermée lorsqu'on a retrouvé ce produit comme polluant dans l'atmosphère.

4. Effets de l'exposition

Métabolisme

Chez le sujet en bonne santé, les nitrates et les nitrites sont rapidement absorbés dans les voies digestives. Les nitrates sont ensuite

excrétés dans un bref délai tandis que les nitrites réagissent avec l'hémoglobine en donnant de la méthémoglobine qui, chez l'adulte, se transforme rapidement en oxyhémoglobine sous l'action de systèmes enzymatiques tels que la NADH-méthémoglobineréductase. Comme chez les nourrissons de moins de trois mois et chez les très jeunes animaux ce système enzymatique n'est pas parfaitement développé, la quantité de méthémoglobine formée risque d'augmenter et d'engendrer un état clinique caractéristique, connu sous le nom de méthémoglobinémie.

Les informations dont on dispose au sujet de l'absorption, du métabolisme et de l'élimination des composés *N*-nitrosés sont restreintes. D'après les résultats de l'expérimentation animale, ces composés sont rapidement absorbés dans les voies digestives et ils ont apparemment une demi-vie biologique inférieure à 24 h. Certains peuvent être excrétés tels quels ou même exhalés, mais la fraction la plus importante est métabolisée et l'on a identifié plusieurs métabolites dans l'urine. D'importantes quantités de certains composés, comme la DMN, sont parfois totalement dégradées, et le dioxyde de carbone résultant est exhalé. Il a été établi que plusieurs substances catalysent la formation des composés *N*-nitrosés à partir des amines secondaires et des nitrites. On peut citer l'exemple du thiocyanate, qui est présent dans la salive humaine, et celui de l'acide chlorogénique, un constituant du café. Par ailleurs, d'autres substances comme les tanins et l'acide ascorbique (vitamine C) sont apparemment des inhibiteurs efficaces de la nitrosation des amines.

Expérimentation animale

Le principal effet toxique des nitrates et des nitrites est l'apparition d'une méthémoglobinémie, qui s'observe très facilement chez les très jeunes animaux. La plupart des travaux expérimentaux ont porté sur ce problème, encore que l'on ait constaté une mortalité prénatale, des cas de résorption et une diminution du poids de naissance chez les fœtus ou nouveau-nés de rates à qui l'on donnait à boire une eau contenant du nitrite de sodium. Des rats adultes qui ont bu pendant deux ans de l'eau contenant du nitrite avaient un taux de méthémoglobine anormalement élevé, mais ils n'ont pas manifesté d'effets toxiques patents. Le pouvoir cancérogène des nitrates et des nitrites n'a guère été étudié.

Quant au pouvoir mutagène des nitrites, il a été mis en évidence dans plusieurs systèmes expérimentaux non mammaliens.

Les effets biologiques les plus marqués des composés *N*-nitrosés chez les animaux d'expérience sont une action cancérogène et une action tératogène. L'action cancérogène s'exerce au niveau de nombreux organes sans que, de façon générale, la voie d'administration ait une influence sur le siège de la tumeur. Par contre, la dose administrée tout comme la vitesse d'administration peuvent avoir des conséquences du point de vue de l'organe atteint et du type de la tumeur induite. L'exposition prénatale à divers composés *N*-nitrosés pendant la seconde partie de la gestation a exercé un effet tumorigène chez la descendance. On sait que les nitrosamines ont un effet toxique, et parfois létal, sur les embryons d'animaux tandis que les nitrosamides déterminent des malformations au niveau de plusieurs organes, appareils et systèmes. On a rapporté des cas de cancer consécutifs à l'administration associée d'amines ou amides et de nitrite, ce qui est la preuve de la formation de composés *N*-nitrosés *in vivo*.

Etudes épidémiologiques

Les nourrissons et les jeunes enfants sont particulièrement sensibles à l'induction d'une méthémoglobinémie par les nitrates et les nitrites ingérés avec l'eau et les aliments. On a signalé plusieurs cas de morbidité et de mortalité consécutifs à l'utilisation, pour la reconstitution de lait en poudre, d'une eau de puits contenant plus de 90 mg de nitrates par litre. Quelques cas de méthémoglobinémie ont même été associés à la consommation d'une eau renfermant moins de 50 mg de nitrates par litre. D'autres cas ont été observés chez les nourrissons à qui l'on donnait à manger de la purée d'épinard ou du jus de carotte, aliments qui peuvent être très riches en nitrate, mais les données sur ce point sont trop peu nombreuses pour que l'on puisse établir des relations dose-réponse.

Aucune corrélation n'a encore été établie entre le cancer chez l'homme et l'exposition aux composés *N*-nitrosés ou à leurs précurseurs; mais un certain nombre d'études ont été consacrées au rôle éventuel de ces composés, du fait en particulier de leur formation *in vivo*, dans le développement de cancers du rhinopharynx, de l'œsophage et de l'estomac.

5. Evaluation des dangers pour la santé de l'homme

D'après les données disponibles, les nitrates et les nitrites contenus aux concentrations actuelles dans les aliments et la boisson ne semblent pas mettre en danger la santé des adultes, dans la population générale, ni celle des enfants relativement âgés. Le principal effet toxique lié à l'ingestion de nitrites et de nitrates est la méthémoglobiniémie, qui menace particulièrement les nourrissons pour les raisons suivantes:

1) acidité plus faible de leur bol gastrique, laquelle permet la prolifération de certains microbes renfermant des enzymes capables de réduire les nitrates en nitrites;

2) possibilités que l'hémoglobine fœtale et les érythrocytes de l'enfant se convertissent plus facilement en méthémoglobine que chez l'adulte, sous l'action des nitrites;

3) absence, chez l'enfant du système enzymatique capable de réduire la méthémoglobine en hémoglobine;

4) ingestion par le jeune nourrisson d'une quantité de liquide proportionnellement plus élevée que chez l'adulte, eu égard à son poids corporel.

Il est donc recommandé d'effectuer la reconstitution des laits en poudre avec une eau peu riche en nitrates (ou tout au moins n'en contenant pas plus de 45 mg par litre) et d'employer dans les aliments pour nourrissons des légumes pauvres en nitrates. L'utilisation des nitrites et des nitrates doit être réduite au minimum et rigoureusement proscrite dans la viande et le poisson frais. La teneur en nitrates de l'eau d'approvisionnement public devrait satisfaire à la norme provisoirement fixée dans l'édition de 1972 des *Normes internationales pour l'eau de boisson* de l'OMS, à savoir 45 mg/litre.

Les précurseurs des composés *N*-nitrosés, à savoir les nitrites, les amines, et les amides, ont notoirement une large distribution dans les divers compartiments de l'environnement, et l'expérimentation animale a montré que des composés *N*-nitrosés se forment aussi dans l'organisme à partir de toute une série de précurseurs. Tel peut également être le cas chez l'homme. Les composés *N*-nitrosés sont cancérigènes pour toute une série d'espèces animales, la plupart sont mutagènes dans les systèmes d'essai et certains se sont révélés térato-

gènes chez les animaux.¹ Il est éminemment probable que ces composés sont également cancérogènes pour l'homme, bien que la preuve reste à faire, sur le plan épidémiologique comme sur le plan clinique. Il est donc recommandé que l'exposition aux composés *N*-nitrosés et à leurs précurseurs (nitrites, amines et amides) soit limitée au plus faible niveau compatible avec les exigences pratiques.

¹Un groupe de travail du Centre international de recherche sur le cancer a évalué les données faisant état de l'action cancérogène d'un certain nombre de composés *N*-nitrosés (*Some N-nitroso compounds*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, 1978 — Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques, vol. 17).

**Autres titres parus dans la série des
«Critères d'hygiène de l'environnement»**

1. Mercure
2. Polychlorobiphényles et polychloroterphényles
3. Plomb
4. Oxydes d'azote
5. Nitrates, nitrites et composés *N*-nitroso
6. Principes et méthodes d'évaluation de la toxicité des produits chimiques. Partie I
7. Oxydants photochimiques
8. Oxydes de soufre et particules en suspension
9. DDT et dérivés
10. Sulfure de carbone
11. Mycotoxines
12. Le bruit
13. Monoxyde de carbone
14. Rayonnement ultraviolet
15. Etain et organostanniques
16. Fréquences radioélectriques et hyperfréquences
17. Le manganèse
18. Arsenic
19. Sulfure d'hydrogène
20. Quelques dérivés du pétrole (*en préparation*)
21. Chlore et chlorure d'hydrogène (*en préparation*)
22. Ultrasons (*en préparation*)
23. Lasers et fréquences optiques (*en préparation*)
24. Titane