



Étude sur la qualité de l'eau potable
dans sept bassins versants en surplus de fumier
et impacts potentiels sur la santé



Évaluation du risque à la santé pour
la population exposée aux nitrates
présents dans l'eau potable



**ÉTUDE SUR LA QUALITÉ DE L'EAU POTABLE
DANS SEPT BASSINS VERSANTS EN SURPLUS DE FUMIER
ET IMPACTS POTENTIELS SUR LA SANTÉ**

**ÉVALUATION DU RISQUE À LA SANTÉ POUR LA POPULATION
EXPOSÉE AUX NITRATES PRÉSENTS DANS L'EAU POTABLE**

DIRECTION RISQUES BIOLOGIQUES, ENVIRONNEMENTAUX ET OCCUPATIONNELS
INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC
ET
UNITÉ DE RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE
CENTRE DE RECHERCHE DU CHUL (CHUQ)

SEPTEMBRE 2004

Ce document est disponible en version intégrale dans les sites Web suivants :

www.inspq.qc.ca www.menv.gouv.qc.ca www.mapaq.gouv.qc.ca www.msss.gouv.qc.ca

Reproduction autorisée à des fins non commerciales à la condition d'en mentionner la source

Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Québec, 2004

Bibliothèque nationale du Canada, 2004

Document déposé à Santécom <http://www.santecom.qc.ca>

COTE : INSPQ-2004-061

ISBN 2-550-43515

Envirodoq ENV/2004/0319

© Gouvernement du Québec, 2004

L'Étude sur la qualité de l'eau potable dans sept bassins versants en surplus de fumier et impacts potentiels sur la santé a été réalisée conjointement par le ministère de l'Environnement, le ministère de la Santé et des Services sociaux, le ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation et l'Institut national de santé publique du Québec. Elle comprend neuf rapports de recherche et un sommaire.

Évaluation du risque à la santé pour la population exposée aux nitrates présents dans l'eau potable est un de ces rapports.

AUTEURS

Denise Phaneuf, M. Sc., pharmacienne	Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels Institut national de santé publique du Québec
Karine Chaussé, M. Env.	Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels Institut national de santé publique du Québec
Odile Pantako, Ph. D.	Unité de recherche en santé publique Centre de recherche du CHUL (CHUQ)
Patrick Levallois, M.D., M. Sc., FRCPC	Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels Institut national de santé publique du Québec et Unité de recherche en santé publique Centre de recherche du CHUL (CHUQ)

COLLABORATEURS

Suzanne Gingras	Unité de recherche en santé publique Centre de recherche du CHUL (CHUQ)
Ray Bustinza	Unité de recherche en santé publique Centre de recherche du CHUL (CHUQ)
Robert Tardif	Université de Montréal
Josée Chartrand	Direction de santé publique Mauricie et Centre-du-Québec
Benoît Gingras	Direction de santé publique Chaudière-Appalaches
Denis Belleville	Institut national de santé publique

SECRÉTARIAT

Denise Mercier	Institut national de santé publique du Québec
Martine Ratté	Unité de recherche en santé publique Centre de recherche du CHUL (CHUQ)
André Fortier	Institut national de santé publique du Québec

REMERCIEMENTS

COMITÉ TECHNIQUE

Le projet a été conçu et réalisé grâce aux efforts d'individus regroupés sous le nom de *comité technique*.

Yolaine Blais	Direction du milieu agricole Ministère de l'Environnement du Québec
Jean-François Boulet	Direction régionale de la Montérégie Ministère de l'Environnement du Québec
Philippe Cantin	Analyse et étude sur la qualité du milieu Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec
Pierrette Cardinal	Direction des laboratoires d'expertises et d'analyses alimentaires Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation
Albert Daveluy	Direction de la protection de la santé publique Ministère de la Santé et des Services sociaux
Benoît Gingras	Direction de santé publique de Chaudière-Appalaches Ministère de la Santé et des Services sociaux
Richard Laroche	Direction de l'environnement et du développement durable Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation
Donald Lemelin	Direction régionale de Chaudière-Appalaches Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation
Patrick Levallois	Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels Institut national de santé publique du Québec et Unité de recherche en santé publique Centre de recherche du CHUL (CHUQ)
Normand Rousseau, coordonnateur	Direction des politiques de l'eau Ministère de l'Environnement du Québec
Marc Simoneau	Direction du suivi de l'état de l'environnement Ministère de l'Environnement du Québec
Hélène Tremblay	Direction des politiques de l'eau Ministère de l'Environnement du Québec
Lucie Veillette	Direction régionale de l'inspection et de santé animale, Montréal, Laval et Lanaudière (DRISA Montréal, Laval et Lanaudière) Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation

Le comité technique a bénéficié de la contribution particulière de :

Suzanne Gingras	Unité de recherche en santé publique Centre de recherche du CHUL (CHUQ)
Stéphane Tomat	Direction des politiques de l'eau Ministère de l'Environnement du Québec
Christine Barthe	Direction des laboratoires d'expertises et d'analyses alimentaires Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation

RÉSUMÉ

Le présent rapport présente les résultats de l'évaluation du risque à la santé pouvant être associé à la présence de nitrates dans l'eau souterraine. Cette évaluation du risque fait partie du vaste projet intitulé « Étude sur la qualité de l'eau potable dans sept bassins versants en surplus de fumier et impacts potentiels sur la santé ». L'intérêt pour les nitrates dans ce projet découle du fait qu'ils représentent la contamination chimique la plus susceptible de se trouver dans les eaux souterraines lorsqu'un surplus de fertilisant, comme les fumiers, est épandu sur la terre. De plus, leur présence est associée à certains problèmes de santé (méthémoglobinémie et cancer).

La toxicité des nitrates résulte de leur réduction en nitrites. Les nitrites peuvent réagir avec le fer de l'hémoglobine des globules rouges et entraîner la formation subséquente de méthémoglobine. Les nitrites sont également soupçonnés de réagir dans l'organisme avec certains composés aminés (ex. : amines, amides, etc.) pour former des composés N-nitrosés dont certains pourraient être cancérigènes. Le lien entre la présence de nitrates dans l'eau et l'apparition de méthémoglobinémie chez le nourrisson a bien été démontré par les études épidémiologiques, tout au moins pour des concentrations dans l'eau potable supérieures à 20 mg-N/l. Pour ce qui est du risque de cancer, la preuve par les études épidémiologiques reste toujours à faire.

Dans le cadre de ce projet, les nitrates ont donc été recherchés dans les eaux souterraines des zones en surplus de fumier et les concentrations mesurées ont été comparées à celles mesurées dans les puits se situant dans des zones témoins. En général, les concentrations de nitrates mesurées sont faibles et bien en deçà de la norme de 10 mg-N/l fixée pour l'eau potable. Lorsque l'on considère l'ensemble de tous les puits dans lesquels les nitrates ont été recherchés, la moyenne arithmétique des concentrations retrouvées a une valeur de 1,40 mg-N/l ($\pm 3,67$ mg-N/l) dans la zone en surplus et de 0,90 mg-N/l ($\pm 1,80$ mg-N/l) dans la zone témoin. Les concentrations les plus élevées ont été trouvées dans les puits de surface et de captage, et les moyennes arithmétiques ont des valeurs de 2,59 mg-N/l ($\pm 4,55$ mg-N/l) pour la zone en surplus et de 1,33 mg-N/l ($\pm 2,48$ mg-N/l) pour la zone témoin. La différence entre la zone en surplus et la zone témoin est surtout mise en évidence par une proportion plus importante dans la zone en surplus de puits ayant des concentrations de nitrates élevées. Ainsi, 12,3 % de l'ensemble des puits auront une concentration en nitrates > 3 mg-N/l (seuil définissant une influence très nette des activités humaines sur les eaux souterraines) dans la zone en surplus, comparativement à 5 % dans la zone témoin, et ces proportions passent à 25 % (surplus) et 9,4 % (témoins) si l'on ne considère que les puits de surface et de captage.

Pour évaluer, chez les nourrissons, le risque de méthémoglobinémie pouvant découler de la consommation d'eau de puits se trouvant sur le territoire en surplus de fumier, un modèle toxicocinétique unicompartimental a été élaboré. Ce modèle permet de prédire les niveaux de méthémoglobine pouvant être produite à partir des concentrations de nitrates trouvées dans l'eau potable. Ce modèle tient compte de la proportion de nitrates transformés en nitrites, du taux de formation de méthémoglobine à partir des nitrites et du taux de réparation de la méthémoglobine. Une distribution de valeurs probables a été utilisée pour chaque paramètre toxicocinétique ainsi que pour les différents paramètres physiologiques (concentration sanguine d'hémoglobine et volume sanguin) utilisés dans le modèle. En utilisant par la suite les simulations Monte Carlo, nous avons obtenu une distribution de concentrations de méthémoglobine pouvant être formée par les nitrates, aux concentrations trouvées dans les puits de l'étude. Un des points forts de cette modélisation est le fait qu'elle est basée sur des données représentatives de la population à l'étude. En effet, en plus des concentrations de nitrates, les volumes d'eau consommée par les nourrissons proviennent d'un autre volet de cette étude soit l'« Étude de consommation d'eau chez les nourrissons ».

Les simulations ont été réalisées pour les nourrissons vivant dans la zone en surplus et ceux de la zone témoin, et ce, pour les concentrations de nitrates trouvées dans l'ensemble des puits, les puits profonds et les puits de surface et de captage. Les 50^e percentiles des distributions des niveaux de méthémoglobine

obtenus par les simulations ne démontrent aucune augmentation cliniquement significative des niveaux de méthémoglobine, car elles sont toujours inférieures à 0,1 %. Il faut regarder le 97,5^e percentile des distributions pour avoir la possibilité d'une augmentation de 2 % de la méthémoglobine pour le groupe en surplus de fumier, et l'augmentation équivalente pour le groupe témoin sera alors de 1 %. À la lumière de ces résultats, il s'avère qu'aux concentrations de nitrates mesurés dans les territoires étudiés il est peu probable d'observer une augmentation des niveaux de méthémoglobine chez les nourrissons. À un niveau individuel cependant, la prudence reste de mise puisqu'un faible pourcentage de puits dépassent la norme des nitrates dans l'eau potable (10 mg-N/l) et que, parmi ceux-ci, il y en a qui présentent des concentrations supérieures à 20 mg-N/l. Les études épidémiologiques et le modèle toxicocinétique développé ici nous montrent que ces concentrations peuvent être associées à un risque de développer une méthémoglobinémie.

L'évaluation du risque cancérigène s'est avérée beaucoup plus complexe. Bien que l'on soupçonne depuis quelques décennies le pouvoir cancérigène des nitrates à la suite de leur transformation en nitrites et de leur réaction avec des précurseurs aminés, très peu d'évaluations du risque ont été réalisées à leur sujet. L'évaluation du risque cancérigène réalisée dans le cadre de la présente étude est surtout qualitative et utilise la méthodologie décrite par Shephard *et al.*, (1987). Une estimation des apports en précurseurs aminés a tout d'abord été réalisée pour permettre par la suite une estimation des quantités de composés N-nitrosés formés *in vivo* aux concentrations de nitrates trouvés dans les puits. En attribuant un indice de potentiel cancérigène à chaque composé N-nitrosés formé, on peut par la suite les comparer au risque cancérigène d'une dose de N-nitrosodiméthylamine (NDMA) préformée habituellement ingérée par les aliments (estimée à 10 nmole/j). Cette évaluation qualitative du risque a été complétée par une évaluation quantitative pour trois composés N-nitrosés : la NDMA, la nitrosodiéthylamine (NDEA) et la nitrosopyrrolidine (NPYR). Une fois que l'on a réalisé l'estimation des quantités formées de ces trois composés N-nitrosés, la multiplication par un estimateur de risque (q^* de USEPA) donne une estimation d'excès de cancer pour les populations exposées aux concentrations de nitrates mesurées dans les territoires à l'étude. Pour l'évaluation quantitative du risque, une distribution de valeurs a été attribuée à chaque paramètre et, à l'aide des simulations Monte Carlo, des distributions de risque cancérigène pour la NDMA, la NDEA et la NPYR ont pu ainsi être obtenues. Les volumes d'eau utilisés sont représentatifs de la population à l'étude puisqu'ils proviennent de l'« Étude de la consommation d'eau dans la population adulte ».

L'évaluation qualitative du risque nous a permis de constater que les concentrations de nitrates mesurées au moment de la campagne d'échantillonnage des puits n'apportent pas de risque de cancer plus important que celui pouvant être lié à la consommation de NDMA déjà présente dans les aliments. En ce qui concerne l'estimation quantitative, il nous est permis de constater que l'excès de risque de cancer associé à la formation dans l'estomac de NDMA, NDEA et NPYR est très faible et peut être considéré comme négligeable ($< 10^{-6}$), et ce, même lorsque le 97,5^e percentile de la distribution est considéré.

Comme il fallait s'y attendre, étant donné les faibles concentrations de nitrates mesurées dans les puits des territoires étudiés, les différentes évaluations du risque effectuées nous montrent que les dangers courus par les populations vivant dans un territoire en surplus de fumier sont faibles tant en ce qui concerne la méthémoglobinémie que le cancer. Ces études ont cependant permis de constater qu'il existe beaucoup de lacunes et d'inconnus. Il faudrait tout d'abord documenter davantage le taux de transformation de nitrates en nitrites *in vivo*, en particulier pour les nourrissons, de même que les taux de réparation de la méthémoglobine chez le nourrisson. Il faudrait également documenter davantage l'exposition aux précurseurs aminés présents dans les aliments, les données étant vraiment très limitées. Enfin, il faudrait aussi mieux comprendre le rôle joué par certains composés ayant un effet protecteur comme la vitamine C et d'autres antioxydants.

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	1
2	REVUE DE LITTÉRATURE.....	3
2.1	EXPOSITION ET MÉTABOLISME.....	3
2.1.1	Exposition	3
2.1.1.1	Nitrates.....	3
2.1.1.2	Nitrites.....	3
2.1.1.3	Nitrates endogènes.....	4
2.1.1.4	Précurseurs aminés.....	4
2.1.2	Métabolisme.....	4
2.2	MÉTHÉMOGLOBINÉMIE	4
2.2.1	Nitrates et méthémoglobinémie	4
2.2.2	Études épidémiologiques	6
2.2.2.1	Études de cas.....	6
2.2.2.2	Études expérimentales.....	7
2.2.2.3	Études épidémiologiques d'observation.....	7
2.3	CANCER.....	9
2.3.1	Études animales.....	9
2.3.1.1	Études de cancérogénicité des nitrates et nitrites.....	9
2.3.1.2	Études de cancérogénicité à la suite de l'administration conjointe de nitrates ou de nitrites et de précurseurs de composés nitrosés.....	9
2.3.2	Formation des composés N-nitrosés <i>in vivo</i>	10
2.3.3	Études épidémiologiques	11
2.4	NORMES ET RECOMMANDATIONS	13
3	MÉTHODOLOGIE.....	15
3.1	ÉTUDE DE LA CONTAMINATION DE L'EAU DES PUIITS PAR LES NITRATES.....	15
3.1.1	Caractérisation des eaux souterraines	15
3.1.2	Traitement des résultats de nitrates-nitrites.....	15
3.2	DÉTERMINATION DES PARAMÈTRES CONSIDÉRÉS DANS L'ÉVALUATION DU RISQUE	16
3.2.1	Consommation d'eau	16
3.2.2	Taux de transformation nitrates - nitrites	16
3.2.3	Apport des principaux précurseurs aminés dans les aliments	16
3.3	ÉVALUATION DU RISQUE	17
3.3.1	Méthémoglobinémie	17
3.3.2	Cancer	21
4	RÉSULTATS.....	27
4.1	CONTAMINATION DE L'EAU DES PUIITS PAR LES NITRATES	27
4.2	DÉTERMINATION DES PARAMÈTRES CONSIDÉRÉS DANS L'ÉVALUATION DU RISQUE.....	29
4.2.1	Consommation d'eau	29
4.2.2	Taux de transformation nitrates - nitrites	30
4.2.3	Apport des principaux précurseurs dans les aliments	33
4.3	ÉVALUATION DU RISQUE	34
4.3.1	Méthémoglobinémie	34
4.3.2	Cancer	35

5	DISCUSSION	39
6	CONCLUSION	43
7	RÉFÉRENCES	45

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 PRÉCURSEURS ANIMÉS	51
ANNEXE 2 ÉTUDES ANIMALES DE CANCÉROGÉNÉCITÉ	59
ANNEXE 3 ÉTUDES ANIMALES, ADMINISTRATION CONJOINTE DE NITRATES OU NITRITES ET DE PRÉCURSEURS DE NITROSATION	65
ANNEXE 4 FORMATION DE COMPOSÉS N-NITROSÉS <i>IN VIVO</i> CHEZ L'ANIMAL	73
ANNEXE 5 FORMATION DES COMPOSÉS N-NITROSÉS CHEZ L'HUMAIN	79
ANNEXE 6 REVUE SYSTÉMATIQUE DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES AYANT ÉVALUÉ LE RISQUE DE CANCER ASSOCIÉ À LA CONTAMINATION DE L'EAU PAR LES NITRATES CHEZ LES ADULTES.....	91
ANNEXE 7 APPORT DES PRÉCURSEURS AMINÉS DANS LES ALIMENTS.....	151

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Consommation journalière estimée de nitrates chez un adulte selon la concentration en nitrates de l'eau potable et le type de diète.....	3
Tableau 2	Signes et symptômes de la méthémoglobinémie.....	5
Tableau 3	Résumé des normes et recommandations (mg-N/l).....	13
Tableau 4	Valeurs des constantes de nitrosations (k) et des indices du potentiel cancérigène (OPI) utilisés dans l'évaluation qualitative du risque.....	23
Tableau 5	Moyennes, 5 ^e et 95 ^e percentiles (mg/kg/j) des précurseurs aminés utilisés dans l'évaluation quantitative du risque.....	24
Tableau 6	Concentrations de nitrates mesurées dans les zones en surplus et les zones témoins selon le type de puits.....	27
Tableau 7	Répartition des puits en fonction des concentrations de nitrates, pour les zones en surplus et témoins.....	28
Tableau 8	Répartition entre la zone en surplus et la zone témoin, du nombre de puits selon certains seuils de concentration de nitrates.....	29
Tableau 9	Consommation quotidienne d'eau de boisson provenant du robinet par les consommateurs (population adulte) alimentés à partir d'un puits.....	30
Tableau 10	Consommation quotidienne d'eau provenant du robinet par les consommateurs (nourrissons) alimentés à partir d'un puits.....	30
Tableau 11	Études consultées pour estimer le taux de transformation de nitrates en nitrites.....	31
Tableau 12	Résumés des taux de transformation calculés à partir des différentes études.....	33
Tableau 13	Doses journalières de précurseurs aminés (mg/kg de poids corporel).....	33
Tableau 14	Niveaux moyen et maximal de méthémoglobine pour tous types de puits confondus.....	34
Tableau 15	Niveaux moyen et maximal de méthémoglobine pour les puits profonds.....	34
Tableau 16	Niveaux moyen et maximal de méthémoglobine pour les puits de surface.....	35
Tableau 17	Rapport entre le risque de cancer estimé pour les NOC formés <i>in vivo</i> , sur le risque de cancer associé à la consommation de NDMA préformée dans les aliments (risque comparatif).....	36
Tableau 18	Distribution des risques de cancer pour le NDMA, le NDEA et le NPYRR pour la zone en surplus de fumier et la zone témoin.....	37
Tableau 19	Effets sur le niveau de méthémoglobine (%), pour un nourrisson de 4 semaines exposé à différentes concentrations de nitrates.....	40

1 INTRODUCTION

Le présent rapport contenant une évaluation du risque à la santé associé à la présence de nitrates dans l'eau potable constitue un volet du projet intitulé « Étude sur la qualité de l'eau potable dans sept bassins versants en surplus de fumier et impacts potentiels sur la santé ». Ce projet est réalisé conjointement par le ministère de l'Environnement, le ministère de la Santé et des Services sociaux, l'Institut national de santé publique du Québec ainsi que le ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec.

Dans le cadre de ce vaste projet, une évaluation de la contamination (microbiologique et chimique) des eaux souterraines dans les zones en surplus de fumier a été réalisée ainsi qu'une évaluation des impacts à la santé de ces contaminations. Compte tenu du coût des analyses de laboratoire, en ce qui concerne la contamination chimique, seuls les nitrates ont été recherchés dans les puits échantillonnés. Il s'agit du contaminant chimique le plus susceptible de se trouver dans les eaux souterraines lorsqu'un surplus de fertilisant, comme les fumiers, est épandu sur les terres. C'est aussi un contaminant dont l'exposition peut entraîner divers risques pour la santé (ex. : méthémoglobinémie, cancer).

La toxicité des nitrates résulte de leur réduction en nitrites. Les nitrites peuvent réagir avec le fer de l'hémoglobine des globules rouges et entraîner la formation subséquente de méthémoglobine. Les nitrites sont également soupçonnés de réagir dans l'organisme avec certains composés aminés (ex. : amines, amides, etc.) pour former des composés N-nitrosés dont certains pourraient être cancérigènes.

Dans le cadre du présent travail, l'impact sur la santé des populations des concentrations de nitrates retrouvées dans les puits des zones en surplus de fumier a été estimé à partir d'une démarche d'évaluation de risque. Ceci signifie qu'aucune évaluation directe du taux de maladies (méthémoglobinémie et cancer) attribuable aux nitrates chez la population résidant sur le territoire en surplus n'a été effectuée. Cependant, la méthodologie de l'évaluation du risque permet d'estimer les probabilités d'apparition de ces problèmes de santé chez les populations exposées.

L'évaluation du risque présentée est basée sur des données qui sont représentatives des populations à l'étude. Ainsi, les données concernant les concentrations de nitrates dans l'eau potable proviennent de l'étude « Caractérisation de l'eau souterraine dans les sept bassins versants » réalisée par le ministère de l'Environnement du Québec (MENV). Quant aux données concernant les volumes d'eau consommée, elles proviennent de deux rapports du volet santé, soit :

- Étude de la consommation d'eau dans la population adulte;
- Étude de la consommation d'eau chez les nourrissons.

2 REVUE DE LITTÉRATURE

2.1 EXPOSITION ET MÉTABOLISME

2.1.1 Exposition

2.1.1.1 Nitrates

L'exposition de la population aux nitrates se fait principalement par les aliments et occasionnellement par l'eau de consommation. L'apport quotidien en nitrates varie selon le régime alimentaire (en particulier selon la quantité d'apport en légumes qui sont très riches en nitrates) et selon la teneur en nitrates de l'eau de consommation. Le tableau 1 présente des estimations des différents apports en nitrates par l'eau et l'alimentation selon différentes diètes. Par ailleurs, l'apport en nitrates provenant de l'air est très faible et est considéré comme négligeable par rapport aux apports alimentaires et hydriques (Santé Canada, 1992).

Tableau 1 Consommation journalière estimée de nitrates chez un adulte selon la concentration en nitrates de l'eau potable et le type de diète

	0 à 3 mg-N/l				3 à 10 mg-N/l				> 10 mg-N/l			
	Diète standard ¹		Diète végétarienne ²		Diète standard		Diète végétarienne		Diète standard		Diète végétarienne	
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
Aliments	21	97,7	61	99,2	21	74,7	61	89,6	21	53,0	61	76,6
Eau ³	0,5	2,3	0,5	0,8	7,1	25,3	7,1	10,4	18,6	47,0	18,6	23,4
Total	21,5	100,0	61,5	100,0	28,1	100,0	68,1	100,0	39,6	100,0	79,6	100,0
Dose (mg/kg) ^{4,5}	0,3	-	0,9	-	0,4	-	1,0	-	0,6	-	1,1	-

¹ Selon Levallois *et al.* 1998 (population de 4 régions rurales du Québec comprenant l'île d'Orléans).

² Selon NRC 1981, tel qu'il est mentionné dans NRC 1995.

³ Selon la moyenne géométrique des concentrations de nitrates des puits échantillonnés à l'île d'Orléans.

⁴ Considérant le poids moyen d'un adulte à 70 kg.

⁵ Apport d'origine exogène seulement.

Tiré de Chartrand *et al.*, 2000.

L'apport quotidien en nitrates peut être variable. Il a été estimé pour le Canadien moyen à 10 mg-N (44 mg de NO₃) (Santé Canada, 1992), et plus récemment à 33 mg-N (146 mg de NO₃) pour les populations rurales québécoises (Levallois *et al.*, 2000).

Pour les nourrissons, le scénario d'exposition est légèrement différent. Dans le cas des nourrissons nourris au lait maternisé, l'eau utilisée pour la préparation du lait est la seule source de nitrates. Le lait maternisé peut donc devenir une source importante d'exposition aux nitrates lorsque l'eau utilisée pour sa préparation est contaminée. Pour les nourrissons nourris au sein, l'apport en nitrates est considéré comme négligeable (California Environmental Protection Agency, 1997).

2.1.1.2 Nitrites

Les nitrates étant la forme d'azote la plus stable dans l'environnement, toute substance azotée aura tendance à se transformer en nitrates. Les concentrations de nitrites retrouvées dans l'environnement seront donc très faibles. L'apport quotidien moyen en nitrites au Canada a été estimé à 0,15 mg-N (0,50 mg NO₂) (Santé Canada 1992).

2.1.1.3 Nitrates endogènes

Outre les différentes sources externes de nitrates que sont les aliments et l'eau de consommation, il ne faut pas oublier la production endogène de nitrates toujours présente à raison d'environ 1 mg/kg/j. Cette production est fortement augmentée dans le cas de maladies infectieuses ou inflammatoires, et particulièrement la diarrhée (Gangolli *et al.*, 1994). Ainsi, une étude réalisée avec des enfants hospitalisés souffrant de diarrhée grave et soumis à une diète faible en nitrates (0,5 à 1,6 mg-N/j) a permis d'observer une teneur urinaire en nitrates anormalement élevée (Hegesh et Siloah, 1982).

2.1.1.4 Précurseurs aminés

La connaissance de l'exposition des populations à différents composés aminés (appelés ici précurseurs) s'avère pertinente étant donné que ces composés sont soupçonnés d'agir comme précurseurs à la formation de composés N-nitrosés (NOC) en réagissant avec les nitrites issus de la réduction des nitrates. Les données concernant les concentrations de ces différents précurseurs mesurées dans les aliments sont malheureusement fragmentaires et peu nombreuses. Nous présentons en annexe 1 deux tableaux (un concernant les aliments en général et l'autre touchant les poissons) compilant quelques revues ayant été faites sur les concentrations de différents précurseurs trouvés dans les aliments les plus courants.

2.1.2 Métabolisme

Une fois ingérés, les nitrates sont rapidement absorbés au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle. Chez l'humain, les concentrations dans les fluides corporels (sérum, salive, urine) atteignent des valeurs maximales 1 à 3 heures après l'ingestion. Une partie des nitrates absorbés, soit environ 25 %, est sécrétée dans la salive. La microflore buccale réduit environ 20 % de ces nitrates sécrétés en nitrites. Cela veut dire qu'environ 5 % des nitrates ingérés seront réduits en nitrites dans la salive. Selon les études, 60 à 70 % des nitrates ingérés seront excrétés dans les urines avec une demi-vie d'excrétion estimée à 5 heures (Gangolli *et al.*, 1994, Walker 1990).

Il n'existe pas de données concernant l'absorption gastro-intestinale des nitrites chez l'humain, bien que la formation de méthémoglobine chez les nourrissons (voir section 2.2), à la suite de la transformation de nitrates en nitrites, nous laisse croire qu'ils seraient absorbés. Dans le sang, les nitrites peuvent être transformés en nitrates par un métabolisme oxydatif. Cette oxydation se produirait par réaction avec l'hémoglobine pour donner la méthémoglobine. Les nitrites pourraient également réagir avec certains composés aminés (amines, amides, etc.) présents dans l'alimentation pour former une classe de composés nommés composés N-nitrosés. Certains de ces NOC sont soupçonnés d'être cancérigènes (voir section 2.3) (NRC 1995, Gangolli *et al.*, 1994, Walker 1990).

2.2 MÉTHÉMOGLOBINÉMIE

2.2.1 Nitrates et méthémoglobinémie

La différence entre l'hémoglobine et la méthémoglobine réside dans l'état d'oxydation du fer. Dans le cas de l'hémoglobine, le fer est sous la forme ferreuse (Fe^{+2}) ou réduite, capable de transporter l'oxygène. Lorsque l'hémoglobine se lie à l'oxygène pour former l'oxyhémoglobine, le fer se retrouve dans un état ferrique (Fe^{+3}) en raison du transfert partiel d'un électron du fer à l'oxygène, formant un complexe superoxyo-ferrihème ($\text{Fe}^{+3}\text{O}_2^-$). Lorsque l'oxygène est relâché de l'oxyhémoglobine, l'électron retourne au fer qui retrouve son état ferreux (Mansouri et Lucie, 1993, Curry, 1982).

La méthémoglobine est une forme d'hémoglobine dans laquelle le fer est présent sous forme oxydée ou ferrique. La différence entre la méthémoglobine et l'oxyhémoglobine réside dans le fait que l'état ferrique

de la méthémoglobine est formé de l'hémoglobine non oxygénée qui est incapable de transporter l'oxygène ou le dioxyde de carbone (Curry, 1982).

Plusieurs médicaments (ex. : benzocaïne, sulfamidé, dapsone, etc.) et toxiques (ex. : aniline, chlorate, sulfone, etc.) peuvent induire la méthémoglobinémie. Dans le cas des nitrates, c'est leur transformation en nitrites qui est responsable de la production de la méthémoglobine. Cette production de nitrites à partir des nitrates s'effectue naturellement dans la salive et serait favorisée par la présence de bactéries (voir section 2.1.2).

La méthémoglobinémie clinique avec cyanose sévère apparaît dès que le taux de méthémoglobine atteint 10 %. Le tableau 2 décrit les principaux symptômes selon les niveaux de méthémoglobine (Levallois et Phaneuf 1994).

Tableau 2 Signes et symptômes de la méthémoglobinémie

Concentration de méthémoglobine	Signes cliniques
10-20 %	Cyanose des membres et du tronc habituellement asymptomatique, sang brun chocolat
20-45 %	Dépression du système nerveux central (céphalées, étourdissements, fatigue, léthargie, syncope), dyspnée
45-55 %	Aggravation du niveau de conscience
55-70 %	Coma, convulsions, choc, arythmie
> 70 %	Risque de décès

La méthémoglobinémie provoquée par les nitrates dans l'eau de boisson a principalement été observée chez les enfants de moins de 3 mois. Les nourrissons semblent beaucoup plus susceptibles de développer la méthémoglobinémie en raison des facteurs suivants (Levallois et Phaneuf, 1994) :

- la faible acidité gastrique permettant la prolifération des bactéries nitrates-réductrices;
- l'incidence accrue de gastro-entérites favorisant aussi la prolifération de ces bactéries;
- l'hémoglobine fœtale qui prédomine pendant les premiers mois de la vie est particulièrement sensible à l'action oxydante des nitrites;
- le système enzymatique responsable de la réduction physiologique de la méthémoglobine en hémoglobine est moins efficace chez le nourrisson;
- l'apport en liquide du nourrisson, très élevé par rapport à son poids corporel.

La concentration maximale acceptable de nitrates dans l'eau potable (10 mg-N/l ou 45 mg/ exprimée en NO₃) a été élaborée à partir des résultats des études épidémiologiques (voir section 2.2.2). Elle vise à prévenir l'apparition de méthémoglobinémie chez les nourrissons. Ces dernières années, une polémique est cependant apparue concernant le bien-fondé de cette norme. Ses détracteurs la considèrent comme trop sévère. Deux explications sont mises de l'avant pour expliquer les cas de méthémoglobinémie rapportés dans la littérature scientifique. La première veut que les cas de méthémoglobinémie soient causés par une contamination microbienne des biberons, qui serait responsable de la transformation des nitrates en nitrites à l'intérieur du biberon (*L'hirondelle*, 1998). La deuxième voudrait que ce soit la présence d'infections gastro-intestinales et l'inflammation qui s'ensuit qui activerait la production d'oxyde nitreux responsable de l'apparition de méthémoglobinémie (Avery, 1999). Pour leur part, Knobeloch *et al.* (2000) contestent ces deux explications. Selon ces auteurs, des cas de méthémoglobinémie sont apparus sans qu'il y ait contamination microbienne de l'eau, et la majorité des cas de méthémoglobinémie ne sont pas suffisamment documentés pour permettre de conclure qu'il y a toujours présence de gastro-entérite.

2.2.2 Études épidémiologiques

Les premiers cas de méthémoglobinémie associés à l'ingestion de nitrates ont été décrits au début du 20^e siècle, d'abord chez des animaux puis chez des adultes exposés à des quantités importantes de nitrates à des fins médicales (rapporté par Walton (1951)). Les évidences concernant l'association entre la consommation d'eau contaminée par les nitrates et la survenue de méthémoglobinémie du nourrisson ont été établies par la suite à partir d'études de cas, d'études expérimentales et d'études épidémiologiques d'observation.

2.2.2.1 Études de cas

Les premiers cas de méthémoglobinémie du nourrisson causée par un excès de nitrates présents dans l'eau consommée ont été rapportés par Comly aux U.S.A (Comly, 1945). Il s'agissait de deux nourrissons âgés d'un peu plus d'un mois qui ont développé des épisodes de cyanose inexpliqués. Un diagnostic de méthémoglobinémie a été posé à l'aide du dosage de la méthémoglobine et de l'efficacité par la thérapie au bleu de méthylène. Dans les deux cas, des quantités importantes de nitrates dans l'eau des puits utilisés ont été détectées (140 et 90 mg-N/l respectivement). L'eau des puits était aussi contaminée par les coliformes, et les enfants souffraient depuis quelque temps de diarrhée.

Par la suite, plusieurs cas ont été publiés dans la littérature, mais il fallut attendre le rapport Walton (Walton, 1951) pour avoir un meilleur portrait du problème en Amérique du Nord. Les données de cette étude, effectuée pour l'American Public Health Association, proviennent d'une enquête par questionnaire faite auprès de 47 États américains. De 1939 à 1949, 317 cas de méthémoglobinémie du nourrisson, associés probablement à la contamination de l'eau par les nitrates, ont été rapportés par ces États. Au moins 39 (12,3 %) étaient décédés, et la concentration de nitrates était connue dans 214 cas. Dans la grande majorité de ces cas (80,8 %), le niveau de nitrates détecté dans le puits suspect était supérieur à 50 mg-N/l. Aucun cas n'a été observé lorsque le niveau de nitrates était inférieur à 10 mg-N/l, et seulement 2,3 % des cas avaient consommé une eau contenant des concentrations de nitrates variant de 11 à 20 mg-N/l. Les auteurs reconnaissaient cependant que ces données pouvaient être plus ou moins fiables, car dans plusieurs cas les échantillons d'eau avaient été collectés plusieurs mois après le diagnostic. De nombreux puits étaient aussi contaminés par les coliformes, mais aucune corrélation n'était observée entre la concentration de nitrates et la concentration de coliformes. Par ailleurs, il a été noté que l'apparition des épisodes de cyanose pouvait varier de 1 à 30 jours après le début de la consommation d'eau contaminée.

En 1970, plus de 2 000 cas étaient déjà recensés à travers le monde (Shuval et Gruener, 1972). La plupart du temps, la concentration de nitrates mesurée dans l'eau utilisée pour la préparation des biberons était supérieure à 20 mg-N/l (IRIS, 1991). Cependant, certains individus ayant consommé une eau ayant des concentrations variant de 11 à 20 mg-N/l avaient aussi été exposés le plus souvent à une contamination microbienne ou à un excès de nitrates par d'autres sources (IRIS, 1991).

Plus récemment quelques cas ont été rapportés dans la littérature nord-américaine. En 1987, Carl Johnson, médecin du Département de santé publique du Dakota du Sud, a rapporté un décès par méthémoglobinémie d'un nourrisson âgé de 8 semaines (Johnson *et al.*, 1987). L'enfant était nourri avec du lait reconstitué avec de l'eau d'un puits. La concentration de nitrates dans l'eau était de 150 mg-N/l et l'enfant souffrait de diarrhée.

En 2000, Knobeloch rapportait 2 cas survenus dans le Wisconsin (Knobeloch, 2000). Le premier cas était un nourrisson âgé de 6 mois qui présentait des épisodes de cyanose avec problèmes digestifs. L'enfant était nourri au lait reconstitué avec de l'eau de puits dont la concentration était de 22,9 mg-N/l. Aucune présence de coliformes fécaux n'a été détectée dans l'eau du puits. Le deuxième cas était un enfant de 3 semaines qui présentait des épisodes de cyanose avec difficultés respiratoires importantes. Le taux de méthémoglobine de l'enfant était très élevé, et le traitement par le bleu de méthylène a été très efficace.

La concentration en nitrates de l'eau utilisée pour la préparation des biberons était de 27,4 mg-N/l et du *E Coli* était détecté dans l'échantillon du puits.

2.2.2.2 *Études expérimentales*

Plusieurs études expérimentales confirment l'augmentation de la méthémoglobine et la possibilité de méthémoglobinémie lors de l'exposition de nourrissons à de l'eau contaminée par les nitrates. La plupart de ces rapports n'étant pas disponibles ou étant en langue étrangère, nous nous contenterons le plus souvent d'en rapporter leurs résumés à partir de la revue de littérature faite par IRIS (1991).

Cornblath et Hartmann (1948) ont exposé 8 nourrissons âgés de 2 jours à 11 mois à des quantités de nitrates variant de 11 à 23 mg-N/kg/j (ce qui est équivalent à une consommation d'eau ayant des concentrations de nitrates de 70 et 140 mg-N/l) (IRIS, 1991). Aucune cyanose n'a été rapportée, et le maximum du taux de méthémoglobine observé était de 7,5 % (normale 1 à 2 %). Les auteurs rapportent aussi des expositions à des concentrations équivalentes à 140 mg-N/l chez 4 enfants âgés de 2 jours à 6 mois et chez 2 nourrissons âgés de 6 à 7 semaines qui avaient été hospitalisés pour cyanose. Une cyanose a été notée uniquement chez ces derniers.

Simon *et al.* (1964 (rapporté par IRIS, 1991)) ont dosé le niveau de méthémoglobine chez 89 nourrissons en bonne santé qui recevaient de l'eau sans nitrates, 38 autres qui recevaient de l'eau contenant 11 à 23 mg-N/l et 25 autres qui ont reçu de l'eau contenant plus de 23 mg-N/l. Chez les enfants de 1 à 3 mois, le niveau moyen de méthémoglobine augmentait progressivement avec la concentration de nitrates dans l'eau consommée, soit : 1,0 %, 1,3 et 2,9 % dans chaque groupe respectif. Pour les enfants âgés de 4 à 6 mois, le niveau de méthémoglobine était similaire dans les trois groupes étudiés (0,7-0,8 %). Aucun signe de cyanose n'a été observé chez ces enfants.

Toussaint et Selenka (1970) (rapporté par IRIS, 1991) ont étudié le niveau de méthémoglobine chez 34 nourrissons âgés de 1 à 3 mois qui recevaient un lait reconstitué avec de l'eau contenant 34,5 mg-N/l. Le niveau moyen de méthémoglobine est passé de 1 % à 2-3 % au bout de 1 à 2 jours et s'est maintenu stable pendant 10 jours. Aucun signe de cyanose n'a été rapporté.

2.2.2.3 *Études épidémiologiques d'observation*

Plusieurs études épidémiologiques ont été effectuées afin de vérifier les niveaux de méthémoglobine chez divers groupes de nourrissons consommant de l'eau contaminée par les nitrates. Nous rapportons ici les résultats des principales études qui nous ont été accessibles.

Shuval et Gruener (1972) ont étudié les niveaux de méthémoglobine chez 2 473 nourrissons israéliens. L'âge était connu pour 2 460 de ces nourrissons, ce qui permettait de les répartir dans 3 groupes d'âge : 1-60 jours, 61-90 jours et 91 jours et plus. De ces 2 460 nourrissons, 1 702 vivaient dans des zones où la concentration en nitrates de l'eau variait entre 11 et 20 mg-N/l et 758 vivaient dans une zone ayant une eau avec un très faible niveau de nitrates (environ 1 mg/l). Les niveaux de méthémoglobine étaient très faibles dans les deux groupes, mais seulement 147 nourrissons (6 % des 2 460 nourrissons) consommaient du lait reconstitué avec l'eau de robinet. Parmi les 36 enfants de la zone exposée qui consommaient l'eau de robinet, le niveau moyen de méthémoglobine était de 1,17 %, alors qu'il était de 0,98 % chez les 111 enfants du groupe témoin qui consommaient aussi de l'eau de robinet. Dans l'ensemble, les niveaux de méthémoglobine étaient légèrement plus élevés chez les nourrissons de moins de 3 mois et chez ceux qui souffraient de diarrhée. Ils étaient aussi légèrement plus faibles chez ceux qui recevaient des jus d'agrumes et de tomate.

Shearer *et al.* (1972) ont évalué cliniquement et à l'aide d'un dosage de méthémoglobine 256 nourrissons du sud de la Californie. La moitié des enfants consommaient différentes formules lactées reconstituées avec de l'eau de robinet. Un prélèvement d'eau a été fait au robinet de la résidence des participants afin

de doser les nitrates et les coliformes dans l'eau. Plusieurs enfants ont été évalués à différents âges, et les résultats présentés portent sur 364 enfants âgés de 30 jours à 4 mois. Les concentrations de nitrates dans l'eau des résidences étaient très variables, la majorité des échantillons étant sous la norme de 10 mg-N/l, mais dans certains cas elles dépassaient de 2 à 3 fois cette norme. Dans l'ensemble, les auteurs ont noté une diminution du niveau médian de méthémoglobine avec l'âge : 2,7 % pour les nourrissons de moins de 2 mois, 2,2 % pour les nourrissons de 2 à 3 mois et 1,9 % pour les plus âgés.

Cet effet de l'âge n'était pas lié à la consommation de nitrates puisqu'il était observé autant chez les enfants nourris au sein, ou avec des préparations reconstituées avec de l'eau embouteillée, que chez les enfants utilisant l'eau de robinet. Des niveaux de méthémoglobine plus élevés ont été observés chez les enfants présentant divers problèmes de santé, et particulièrement chez ceux présentant de la diarrhée (6 – 9 %). Les niveaux de méthémoglobine étaient plus élevés chez ceux qui avaient consommé de l'eau contaminée par les nitrates. Les résultats publiés par les auteurs ne sont pas présentés par catégories de contamination mais plutôt par quantités de nitrates ingérés par 24 h. Aucun signe de méthémoglobinémie n'était présent chez les enfants, mais la proportion de bébés avec une méthémoglobinémie supérieure à 4 % était de 11,3 % chez les nourrissons en bonne santé mais qui consommaient plus de 5 mg-N par jour et de 2,78 % chez ceux qui consommaient peu de nitrates (moins de 5 mg par jour). Cette proportion était de 27,2 % chez les nourrissons atteints de diarrhée ou de problèmes respiratoires et qui consommaient plus de 5 mg-N par jour, alors qu'elle était de 4,9 % chez ceux qui consommaient peu de nitrates. Par contre, les niveaux de méthémoglobine les plus élevés n'ont pas été observés chez ceux qui avaient consommé les plus grandes quantités de nitrates. À noter que plusieurs des échantillons d'eau étaient contaminés par des coliformes fécaux, et que les eaux embouteillées échantillonnées ainsi que les préparations lactées étaient plus contaminées par ces bactéries que l'eau de robinet.

Une étude très intéressante, réalisée en Afrique du Sud, a été présentée par Super *et al.* (1981). Il s'agissait d'une étude similaire à celle de Shearer *et al.* (1972), mais à laquelle on a ajouté une évaluation nutritionnelle approfondie. Quatre cent quatre-vingt-six enfants âgés de 1 à 12 mois ont été étudiés (75 % des enfants de la région étudiée). Parmi ceux-ci, 212 (43,6 %) étaient nourris avec du lait reconstitué avec de l'eau de robinet. Quatre enfants (0,8 %) avaient une méthémoglobine supérieure à 10 % dont un avec un taux de 35 %. Ce dernier consommait une eau dont la concentration en nitrates était de 56 mg-N/l. Les niveaux de méthémoglobine étaient nettement plus élevés chez les enfants consommant une eau dont la concentration en nitrates était supérieure à 20 mg-N/l. Fait intéressant, très peu de cas de méthémoglobine élevée ont été observés chez les enfants ayant un apport régulier de vitamine C. Mais la présence de diarrhée ou d'infection respiratoire n'était pas corrélée avec le niveau de méthémoglobine. Par ailleurs, aucun effet de l'âge n'a été observé chez ce groupe de nourrissons. Aucune analyse microbiologique de l'eau utilisée n'était disponible.

Finalement, une étude plus limitée mais de même type a été réalisée dans un village en Afrique du Sud et publiée par Hesseling *et al.* (1991). Tous les 41 nourrissons du village âgés de moins de 1 an ont été évalués par les chercheurs. Le niveau médian des puits du village était de 14 mg-N/l avec un maximum de 45 mg. La majorité des enfants consommaient de l'eau. Aucune cyanose n'avait été notée par les parents chez ces enfants. Cependant, tous les enfants évalués avaient une concentration de méthémoglobine supérieure à la normale (0,5 g/dl). La valeur moyenne de méthémoglobine chez ces enfants était de 1,23 g/dl avec un maximum de 2,5 g/dl. Les niveaux de méthémoglobine les plus élevés étaient observés chez les enfants âgés de moins de 3 mois, et ces niveaux diminuaient progressivement avec l'âge : moyenne de 1,45 g/dl chez les enfants de moins de 2 mois et 1,11 g/dl chez ceux de plus de 10 mois. Aucune relation n'était observée avec le niveau de nitrates mesuré dans l'eau des puits des parents. Les niveaux de coliformes n'étaient pas étudiés dans cette étude, mais les auteurs notaient que certains de ces puits avaient déjà eu des contaminations par *E Coli*.

En conclusion, cette revue de la littérature épidémiologique révèle que les études de cas, les études expérimentales et les études d'observation concordent pour relier la consommation de nitrates par l'eau et l'augmentation du taux de méthémoglobine chez les nourrissons. Par contre, ces augmentations sont généralement faibles et semblent plus fréquentes chez les enfants atteints de problèmes de santé,

particulièrement de diarrhée, et moins fréquentes chez ceux qui reçoivent un apport régulier en antioxydant (vitamine C). Cependant, la relation observée avec l'apport en nitrates n'est pas toujours linéaire, et les cas cliniques de méthémoglobinémie semblent rares. Il est donc fort probable que plusieurs facteurs doivent être présents pour entraîner une augmentation importante de la méthémoglobine et une méthémoglobinémie clinique. Outre l'apport déficient en antioxydants et la présence de maladies chez l'enfant, certains facteurs liés à la susceptibilité personnelle jouent sans doute un rôle important. De plus, le très jeune âge semble un facteur qui favorise la méthémoglobinémie. En effet, les taux de méthémoglobinémie élevés et les cas de méthémoglobinémie clinique ont été principalement observés chez les nourrissons de moins de 4 mois. La qualité microbiologique de l'eau consommée pourrait aussi jouer un rôle, même si, en théorie, ce problème devrait être absent si l'eau utilisée pour la préparation des biberons était bouillie. Par ailleurs, on ne peut que se rendre à l'évidence que les cas de méthémoglobinémie clinique semblent exceptionnels si la concentration ne dépasse pas 20 mg-N/l.

2.3 CANCER

2.3.1 Études animales

2.3.1.1 Études de cancérogénicité des nitrates et nitrites

Le potentiel cancérigène des nitrates a été évalué en administrant du nitrate ou du nitrite de sodium à des animaux de laboratoire par la diète ou l'eau de consommation. La revue de littérature a permis de répertorier 16 études de cancérogénicité. Un tableau récapitulatif de ces études est présenté à l'annexe 2.

Aucune incidence accrue de cancer n'a été observée chez les rats ayant reçu le nitrate de sodium (4 études). Dans la majorité des études où le nitrite de sodium a été administré, aucune augmentation significative du nombre de cas de cancer n'a été observée. Dans une étude récente du National Toxicology Program où l'on a administré à 50 souris B6C3F₁ femelles et 50 mâles du nitrite de sodium dans l'eau de boisson à raison de 0,750, 1 500 ou 3 000 mg/l (soit 45, 90 ou 165 mg/kg de poids corporel chez les femelles et 60, 120 ou 220 mg/kg chez les mâles), une tendance positive des incidences de papillomes des cellules squameuses et/ou de carcinome du préestomac a été observée chez des souris femelles (NTP 2001). De même, comparativement aux groupes témoins, une plus grande incidence d'hyperplasie de l'épithélium glandulaire de l'estomac a été notée chez les mâles exposés à 3 000 mg/l de nitrites de sodium.

À partir de la revue des études présentées à l'annexe 2, il apparaît peu probable que les nitrates ou nitrites soient eux-mêmes cancérigènes. Les résultats positifs observés dans l'étude du National Toxicology Program (NTP 2001) pourraient s'expliquer par la présence de précurseurs aminés dans l'alimentation des souris et la formation de NOC (voir section 2.3.1.2).

2.3.1.2 Études de cancérogénicité à la suite de l'administration conjointe de nitrates ou de nitrites et de précurseurs de composés nitrosés

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les nitrites provenant de la réduction des nitrates dans la salive peuvent réagir avec certains précurseurs aminés (amines, amides, urées, etc.) pour produire des NOC. L'intérêt pour ces NOC provient du fait que plusieurs d'entre eux sont fortement soupçonnés d'être cancérigènes (ex. : nitrosodiméthylamine, nitrosodiéthylamine). Comme l'administration de nitrates ou de nitrites à des animaux de laboratoire n'a pas démontré de risque cancérigène probant, les chercheurs ont vérifié si l'administration conjointe de nitrates ou de nitrites avec un précurseur aminé pouvait provoquer des tumeurs ou cancers chez les animaux de laboratoire.

Nous trouvons à l'annexe 3 une compilation des différentes études répertoriées sur le sujet. Dans presque toutes les études, ce sont les nitrites qui ont été administrés avec le précurseur aminé. Nous ne trouvons

que trois études où les animaux de laboratoire ont reçu des nitrates avec les précurseurs. Deux d'entre elles ont donné des résultats négatifs, c'est-à-dire qu'il n'y a pas eu d'induction de tumeurs ou d'effet sur la synthèse d'ADN (Greenblatt et Mirvish 1973, Friedman et Staub 1976). Fong *et al.* (1980) ont quant à eux observé l'apparition de cancers (lymphome, adénocarcinome de l'estomac et carcinome de la vésicule séminale) lorsque les rats recevaient le nitrate de sodium et l'aminopyrine. Les rats ainsi traités avaient cependant été infectés par *E. coli*, ce qui a peut-être favorisé la transformation de nitrates en nitrites.

En ce qui concerne les autres études répertoriées à l'annexe 3, c'est-à-dire celles où les nitrites ont été administrés conjointement avec les précurseurs, elles ont presque toutes donné des résultats positifs, soit des modifications au niveau du matériel génétique (réduction de la synthèse d'ADN ou méthylation des acides nucléiques), ou une augmentation significative de certains cancers. Les cancers observés touchent plusieurs organes : foie, poumons, tissu lymphatique, préestomac, glandes Hardériennes, utérus, oropharynx, œsophage, etc. Ces résultats montrent clairement que le site (organe cible) d'induction des tumeurs dépend de la nature du précurseur aminé impliqué et probablement de la dose.

Il est intéressant de souligner que trois des études répertoriées à l'annexe 3 se rapprochent des conditions d'exposition auxquelles les humains sont exposés, c'est-à-dire que les nitrites ont été administrés conjointement avec des extraits d'aliments qui contiennent des précurseurs aminés naturels. Une augmentation de l'incidence des tumeurs a été observée lorsque les nitrites étaient administrés avec des extraits de poisson (Weisburger *et al.*, 1980), un extrait de calmar (Lin et Ho 1992) ou de la poudre de noix d'areca (Ernst *et al.*, 1987).

Un dernier point mérite d'être soulevé. Un certain nombre de ces études ont démontré que l'induction de tumeurs pourrait être inhibée par l'administration de vitamine C (Mirvish *et al.*, 1975a, 1976, 1983, Mokhtar *et al.*, 1988, Chan *et al.*, 1977), d'acide gallique (Mirvish *et al.*, 1975a), de poudre de fève de soya (Mokhtar *et al.*, 1988) ou d'extrait de concentré de thé (Xu et Han 1990). Ces différents composés agiraient en inhibant la formation *in vivo* des NOC. Leur efficacité dépendrait de la dose administrée, du moment de l'administration (aucune efficacité si le composé N-nitrosé est déjà formé) ainsi que des produits en présence (affinité du nitrite pour l'inhibiteur comme la vitamine C versus le précurseur aminé).

2.3.2 Formation des composés N-nitrosés *in vivo*

Les études effectuées chez les animaux de laboratoire nous montrent que le risque de cancer associé aux nitrates serait attribuable à la production de NOC qui survient à la suite de la réaction des nitrites avec différents précurseurs aminés. Pour étayer cette hypothèse, plusieurs chercheurs ont vérifié si ces NOC pouvaient être formés à la suite de l'administration de nitrates ou nitrites (les rongeurs ne réduisent pas les nitrates en nitrites) et d'un précurseur aminé. Cette formation a été démontrée en laboratoire par des expérimentations *in vitro* où l'on avait simulé le milieu gastrique, et par des essais *in vivo* où les animaux de laboratoire avaient reçu les nitrites et les précurseurs aminés. Nous présentons à l'annexe 4 une compilation de quelques études *in vivo* réalisées avec des animaux de laboratoire.

En plus de démontrer la possibilité de formation de NOC, ces différents travaux de laboratoire ont permis de décrire leur cinétique de formation. Ainsi, pour les amines et les amides (les deux classes de précurseurs les plus étudiées), la cinétique de formation peut être décrite par les équations suivantes (Mirvish 1975b) :

Amines :

$$\bullet \quad d[\text{NOC}] / dt = k \times [\text{amine}] [\text{nitrite}]^2 \quad (1)$$

Amides :

$$\bullet \quad d[\text{NOC}] / dt = k \times [\text{amide}] [\text{nitrite}] [\text{H}^+] \quad (2)$$

où k est la constante de formation (ou nitrosation), spécifique à chaque composé.

À la suite des études de laboratoire, la formation de NOC a été évaluée chez l'humain. Nous trouvons à l'annexe 5 une compilation de ces estimations. Différents protocoles ont servi à réaliser ces études. Nous pouvons cependant les regrouper en 5 grandes classes :

1. administration de nitrates seuls,
2. administration d'un repas riche en précurseurs aminés,
3. administration d'un repas riche en précurseurs aminés + nitrates,
4. administration d'un précurseur aminé connu (le plus souvent la proline),
5. administration d'un précurseur aminé connu + nitrates.

Malgré le fait que les protocoles expérimentaux varient beaucoup, nous pouvons constater que, pour la majorité des études, une augmentation de l'excrétion de NOC a été observée, ce qui suggère fortement la formation endogène de ces composés. Certaines de ces études nous laissent également entrevoir que la formation de NOC pourrait être inhibée par certaines substances ou aliments comme la vitamine C ou le thé vert. Mais cette inhibition semble assez complexe. Par exemple, l'ingestion de 4 tasses de thé vert inhiberait la formation des NOC, alors que l'ingestion de 8 tasses l'activerait (Vermeer *et al.* 1999).

La présence ou l'absence de ces inhibiteurs ou « protecteurs » pourrait expliquer les différences de susceptibilité qui semblent exister entre les populations ou régions en ce qui a trait à l'incidence de cancers du tube digestif. En effet, comme nous pouvons le constater à partir du tableau de l'annexe 5, il semblerait que la formation endogène de composés N-nitrosés pourrait être supérieure chez les individus vivant dans une zone à risque élevé de cancer indépendamment de l'étiologie, comparativement aux individus demeurant dans une zone à faible risque.

Bien que ces différentes études nous portent à croire que la formation endogène de composés N-nitrosés existe chez l'humain, il n'est pas possible pour l'instant de s'en inspirer pour quantifier le risque, et ce, pour plusieurs raisons. Premièrement, lorsque la source des précurseurs est les aliments, aucune analyse pour les quantifier n'a été réalisée dans la nourriture, ce qui rend impossible l'estimation de la dose reçue. Deuxièmement, lorsque les nitrates sont ingérés, il n'y a qu'une seule dose d'administrée, ce qui est évidemment insuffisant pour construire la courbe dose réponse. Enfin, d'un point de vue métabolique, ces études n'ont analysé que les NOC non métabolisés dans les urines et parfois dans les fèces. Seulement trois d'entre elles présentent des mesures des NOC non métabolisés dans le sang, mais ces concentrations sont difficilement utilisables, soit parce que la dose de précurseurs aminés en provenance des aliments n'a pas été mesurée ou encore que les niveaux de base de NOC étaient déjà très élevés avant même l'administration des précurseurs.

2.3.3 Études épidémiologiques

L'hypothèse d'un lien entre l'exposition aux nitrates par l'eau de consommation et l'apparition de cancer chez l'humain a été examinée dans plusieurs études épidémiologiques. Dans un premier temps, de nombreuses études écologiques ont été menées afin d'évaluer la mortalité par cancer gastrique dans différents pays ou différentes régions d'un même pays, selon les niveaux moyens de nitrates dans l'eau desservant ces populations. Une revue de ces études révèle que un tiers d'entre elles ont rapporté des résultats positifs, un tiers des résultats négatifs et un tiers aucune tendance (Forman, 1989). Compte tenu des nombreuses limites des études écologiques, plusieurs chercheurs ont tenté d'évaluer l'apport individuel de nitrates par l'eau en essayant aussi d'évaluer l'apport en nitrates alimentaires et l'exposition à d'autres facteurs de risque de cancer.

Dans le cadre de la présente évaluation du risque, nous avons réalisé une revue systématique de l'ensemble des études épidémiologiques avec données individuelles ayant évalué le risque de cancer associé à la consommation de nitrates par l'eau de consommation. Cette revue, réalisée par Bustinza, Levallois et Gingras, est présentée à l'annexe 6. À partir de plusieurs banques de données, neuf études publiées jusqu'en septembre 2003 ont été analysées de façon systématique à l'aide d'une grille

d'évaluation standardisée. Les études ont été cotées à l'aide d'un score de qualité (sur 100), ce qui a permis de mettre en relief les meilleures études. Nous présentons ci-dessous un résumé de cette revue.

Dans l'ensemble, les études disponibles sont jugées de qualité moyenne. Si la sélection des sujets à l'étude n'est habituellement pas problématique, l'évaluation précise de la consommation d'eau et de la concentration en nitrates de l'eau consommée pendant la période précédant la maladie n'était pas toujours disponible. De plus, peu d'études ont pris en considération les nombreux facteurs de risque qui peuvent être responsables de l'apparition des cancers étudiés. Le risque de cancer gastrique a été le plus étudié (4 études), suivi du lymphome non hodgkinien (3 études), du cancer de la vessie (2 études) et des cancers divers (1 étude pour chacun des sièges suivants : cerveau, ovaires, utérus et rectum). Toutes les études, sauf une, sont des études de cas témoins.

Parmi les 4 études ayant évalué le risque de cancer gastrique, 3 sont de faible qualité (score de qualité inférieur à 50) et une est de bonne qualité (score de 76). L'étude de meilleure qualité (Van Loon *et al.*, 1998) ne suggère aucun risque. Parmi les 3 études de faible qualité, 2 n'observent aucun risque (Xu *et al.*, 1992; Rademacher *et al.*, 1992), alors qu'une a permis (Yang *et al.*, 1998) d'observer un faible lien avec la concentration de nitrates dans l'eau desservant les résidences des participants. Les principales faiblesses de cette étude sont l'utilisation de cas et de témoins décédés, l'absence de mesure des nitrates dans l'eau de la municipalité au moment ou après le décès, l'absence de considération de la consommation d'eau et l'absence de contrôle de facteurs de risque du cancer gastrique comme le tabagisme ou l'alimentation. Par ailleurs, les niveaux de nitrates associés à un risque sont extrêmement faibles : RC (Odds ratio) de 1,14 si la concentration de nitrates est supérieure à 0,45 mg-N/l.

Deux études de cas témoins et une étude de cohorte ont évalué le risque de lymphome non hodgkinien. Les deux études de cas témoins (Ward *et al.*, 1996; Freedman *et al.*, 2000) sont de très bonne qualité (scores supérieurs de 90 et 88). Elles rapportent des résultats complètement discordants puisque l'étude de Ward observe une association avec la consommation d'eau contenant des nitrates et celle de Freedman ne rapporte aucune association. Dans le cas de ces études, il s'agit d'études de cas témoins populationnelles avec cas incidents. La consommation d'eau avant le diagnostic a été étudiée et les auteurs ont tenté de reconstruire l'exposition passée. Ward *et al.* (1996) observe un RC de 2,0 lorsque la concentration moyenne de l'eau consommée était supérieure à 4 mg-N/l. Une relation dose/effet est aussi observée. À l'opposé, Freedman *et al.* (2001) trouve une réduction du risque dans la catégorie la plus exposée, mais le niveau de nitrates considéré est faible (1,5 mg-N/l). Aucun élément ne nous a permis d'expliquer la différence de résultats entre les deux études. À noter qu'aucun lien n'a été observé avec les nitrates contenus dans les aliments dans l'étude de Ward, alors que la quantité de nitrates provenant des aliments est nettement supérieure par rapport à l'eau de consommation.

L'étude de cohorte ayant évalué le risque de lymphome non hodgkinien (Weyer *et al.*, 2001) est de qualité moyenne (score de qualité de 61). Une des limites de cette étude est la non-considération de la consommation d'eau. Une réduction du risque de lymphome avec l'augmentation de la concentration de nitrates dans l'eau des résidences des sujets étudiés a été observée (RC = 0,55) pour la catégorie la plus élevée ($\geq 2,46$ mg-N/l).

Le risque de cancer de la vessie a été évalué dans deux études : une étude de cohorte de qualité moyenne (Weyer *et al.*, 2001) et une étude de cas témoins d'excellente qualité (Ward *et al.*, 2003). L'étude de Weyer observe une augmentation du risque avec l'augmentation de la concentration en nitrates avec un RC de 2,83 quand la concentration de nitrates est supérieure à 2,43 mg-N/l. L'étude de Ward n'observe aucune augmentation du risque et même une diminution du risque chez des hommes lorsque la concentration en nitrates est supérieure à 3,09 mg-N/l. Outre la prise en considération de la consommation d'eau, on note dans la deuxième étude un plus grand contrôle des facteurs potentiellement confondants.

Finalement, concernant les autres sites de cancer, une seule étude a été retracée. L'étude de cas témoins de Steindorf (1994) sur le risque de cancer du cerveau est de bonne qualité. Elle ne montre aucun risque. Par ailleurs, l'étude de qualité moyenne de Weyer *et al.* (2001), que nous avons présentée précédemment,

a observé une augmentation non significative du risque de cancer des ovaires et une réduction significative du risque pour le cancer de l'utérus et du rectum.

En conclusion, les études épidémiologiques disponibles, avec données individuelles sur l'exposition et les facteurs de risque de maladie, n'appuient pas l'hypothèse d'un risque de cancer associé à l'exposition aux nitrates par l'eau de consommation. Les résultats observés sont soit discordants, soit négatifs. Cependant, nous devons prendre en considération que les études publiées jusqu'à maintenant sur ce sujet sont peu nombreuses et, dans l'ensemble, de qualité moyenne. Quelques études, cependant, sont de meilleure qualité, mais leurs résultats sont loin d'être concordants. Les données épidémiologiques disponibles ne peuvent donc être d'une grande utilité pour l'évaluation du risque cancérigène.

2.4 NORMES ET RECOMMANDATIONS

Au Québec le Règlement sur la qualité de l'eau potable prévoit une norme de 10 mg-N/l pour les nitrates et nitrites dosés simultanément. Cependant, lorsque les nitrites sont mesurés séparément des nitrates, leur concentration ne doit pas excéder 1 mg-N/l (gouvernement du Québec, 2001). La norme québécoise est assez semblable à la recommandation canadienne, à la norme américaine et au critère de l'OMS (Santé Canada 1992, United States Environmental Protection Agency 1991, Organisation mondiale de la Santé 2000). Nous présentons ces différentes valeurs au tableau 3.

Tableau 3 Résumé des normes et recommandations (mg-N/l)

Agent chimique	Norme québécoise	Recommandation canadienne	Norme américaine	Critère de l'OMS ¹
Nitrates		10	10	11,3
Nitrites	1	1	1	0,9
Nitrates+Nitrites	10		10	

¹ La somme des rapports entre la concentration mesurée et sa valeur guide ne doit pas excéder l'unité.

Ces normes et recommandations ont été élaborées pour prévenir l'apparition de méthémoglobinémie chez le nourrisson et découlent d'une revue des cas réalisée en 1951 par Walton (Walton, 1951) (voir section 2.2.2.1). Dans cette revue, aucun cas de méthémoglobinémie n'avait été observé à des concentrations de nitrates inférieures à 10 mg-N/l. Pour ce qui est des nitrites, la concentration à ne pas dépasser provient du fait que l'on considère ces derniers dix fois plus actifs que les nitrates.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a établi une dose journalière acceptable (DJA) pour les nitrates présents dans les aliments de 0,84 mg-N/kg/j (3,7 mg de NO₃/kg/j). Elle est basée sur une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 83,5 mg-N/kg/j (370 mg de NO₃/kg/j), mesurée lors d'une étude de toxicité chronique chez le rat et à laquelle on a appliqué un facteur d'incertitude de 100. Pour ce qui est des nitrites, la DJA est de 0,02 mg-N/kg/j (0,06 mg de NO₂/kg/j). Elle découle de deux études de toxicité (90 jours et 2 ans) réalisées chez le rat. Pour le calcul de la DJA, on a retenu une DSENO de 2 mg-N/kg/j (6 mg de NO₂/kg/j), dose à laquelle on a appliqué un facteur d'incertitude de 100. Dans le cas des nitrates, comme dans celui des nitrites, la DJA ne s'applique pas aux nourrissons de moins de trois mois (Organisation mondiale de la Santé, 1995).

3 MÉTHODOLOGIE

3.1 ÉTUDE DE LA CONTAMINATION DE L'EAU DES PUIITS PAR LES NITRATES

3.1.1 Caractérisation des eaux souterraines

Une caractérisation des puits domestiques destinés à la consommation a été réalisée par le MENV dans sept bassins versants en surplus de fumier. Ces bassins versants sont ceux des rivières Chaudière, Etchemin, Boyer, L'Assomption, Bayonne, Yamaska et Nicolet. Le territoire échantillonné a été divisé en deux zones, soit la « zone de référence ou zone témoin » et la « zone en surplus ». La première est constituée par des municipalités dont le territoire agricole représente moins de 25 % de la superficie totale et où le bilan phosphore des fumiers est déficitaire. La zone en surplus correspond à des municipalités ayant un territoire agricole qui constitue plus de 25 % de la superficie de la municipalité et ayant un bilan phosphore excédentaire.

Pour la sélection des puits, le MENV a eu recours à des cartes topographiques numériques au 1 : 20 000 tirées de la Base de données topographiques du Québec (BDTQ). Sur chacune de ces cartes, les habitations étaient représentées par un cercle fermé auquel devait correspondre, à proximité, un point d'approvisionnement en eau. Seules les habitations situées à l'intérieur des bassins versants d'intérêt et à l'extérieur des zones urbaines (probablement alimentées par un réseau d'aqueduc) ont été retenues. Le plan d'échantillonnage était de type aléatoire stratifié et proportionnel à la superficie des municipalités. Au total, 1 260 échantillons d'eau ont été prélevés sur le territoire à l'étude; 218 échantillons ont été prélevés dans la zone témoin, alors que 1 042 échantillons proviennent de la zone en surplus. Aussi, 150 échantillons supplémentaires ont été prélevés dans le cadre du programme de contrôle de la qualité.

3.1.2 Traitement des résultats de nitrates-nitrites¹

Pour le traitement statistique des données, une ségrégation des résultats de nitrates a été effectuée afin de distinguer les résultats d'échantillonnage provenant d'une zone témoin de ceux provenant d'une zone en surplus. Les résultats ont également été séparés en fonction du type de puits (profond, surface, captage de source et inconnu). Après discussions avec les professionnels du MENV, il a été convenu que les types de puits « surfac » et « captage de source » seraient regroupés pour ne former qu'une seule catégorie « puits de surface ». Aussi, bien que le type de puits « inconnu » soit considéré dans les calculs « tous types de puits confondus », cette catégorie n'est pas présentée de façon individuelle.

D'abord, les moyennes arithmétique et géométrique, l'écart-type et l'écart-type géométrique, la médiane ainsi que le 10^e, le 90^e et le 95^e centiles ont été calculés pour les deux groupes (témoin et en surplus), pour tous les types de puits confondus ainsi qu'en fonction du type de puits (profond, surface et captage de source). Dans le cas de valeurs non détectées, une valeur arbitraire de 0,01 mg-N/l, correspondant à la moitié de la limite de détection, a été retenue. Les résultats ont également fait l'objet d'une classification en fonction de leur concentration, pour tous les types de puits confondus de même que pour chacun des types de puits. Finalement, la proportion des valeurs non détectées, supérieures à 3 mg-N/l, supérieures à 10 mg-N/l et supérieures à 20 mg-N/l, a été déterminée pour les zones témoins et les zones en surplus, pour tous les types de puits confondus de même que pour chacun des types de puits.

Le test *t* de Student a été effectué pour les comparaisons des moyennes arithmétiques et géométriques entre les deux territoires (en surplus et témoin). Pour les moyennes géométriques, le test a été effectué sur le logarithme des valeurs des concentrations de nitrates. Les comparaisons des concentrations de nitrates par catégorie entre les deux territoires ont été effectuées avec le test du chi carré. Le test de tendance du chi carré de Mantel-Haenzel a été utilisé pour évaluer la tendance linéaire dans les populations.

1. Afin d'alléger le texte, le terme nitrates sera employé pour désigner nitrates-nitrites.

3.2 DÉTERMINATION DES PARAMÈTRES CONSIDÉRÉS DANS L'ÉVALUATION DU RISQUE

3.2.1 Consommation d'eau

Afin d'évaluer la quantité d'eau consommée quotidiennement, une enquête de consommation d'eau a été réalisée, d'une part, auprès de la population adulte résidant sur le territoire à l'étude (voir rapport « Étude de la consommation d'eau dans la population adulte ») et, d'autre part, chez les nourrissons (voir rapport « Étude de la consommation d'eau chez les nourrissons ») du même territoire. Par l'intermédiaire d'entrevues téléphoniques, des informations sur les quantités d'eau du robinet et d'eau embouteillée consommées habituellement, de même que sur les quantités d'eau utilisée pour la préparation des boissons froides et des boissons chaudes ont notamment été obtenues. Lors des entrevues, des précisions ont également été transmises par les répondants sur les principaux types d'approvisionnement (puits et réseaux d'aqueduc) ainsi que pour les différents types de puits (profonds et de surface).

Une description complète de la méthodologie utilisée pour réaliser ces études est présentée dans les rapports intitulés « Étude de la consommation d'eau dans la population adulte » et « Étude de la consommation d'eau chez les nourrissons » qui s'inscrivent également dans le cadre du projet intitulé « Étude sur la qualité de l'eau potable dans sept bassins versants en surplus de fumier et impacts potentiels sur la santé ».

3.2.2 Taux de transformation nitrates - nitrites

Afin de déterminer le taux de transformation des nitrates en nitrites, les principaux documents de revue portant sur les nitrates ont été consultés et toutes les références citées pour contenir des informations sur ce taux de transformation ont été évaluées. Seuls les articles qui présentaient des données individuelles de nitrates ingérés et de nitrites sécrétés ont été retenus. Les données ont été récupérées telles qu'elles étaient présentées, ou estimées à partir de graphiques, puis transformées en moles. Certaines données ont cependant dû être exclues lorsque la quantité de nitrates ingérée présentait une proportion trop faible par rapport à la quantité de nitrates endogènes formée. Le taux de transformation a été obtenu à partir du rapport de la quantité de nitrites produits sur la quantité de nitrates ingérée. Les moyennes arithmétique, géométrique, les écarts-types arithmétique et géométrique de même que la médiane et les 10^e, 90^e et 95^e centiles du taux de transformation ont aussi été calculés.

3.2.3 Apport des principaux précurseurs aminés dans les aliments

Une dose journalière a été calculée pour chacun des précurseurs aminés afin d'établir l'apport des principaux précurseurs dans les aliments. Cette dose journalière est le résultat de la multiplication de la concentration du précurseur aminé dans les aliments par la quantité consommée quotidiennement de chacun de ces aliments. Une sélection des précurseurs aminés a été réalisée à partir des données présentées à l'annexe 1. Cette sélection se base premièrement sur la disponibilité pour chaque précurseur aminé des paramètres nécessaires pour l'évaluation du risque cancérigène (voir section 3.3.2). Deuxièmement, le choix des précurseurs tient également compte de la qualité des données disponibles sur les concentrations de précurseurs dans les aliments. La qualité des données était jugée douteuse lorsque les valeurs de concentrations rapportées étaient très imprécises. Par exemple, pour la carnosine, la seule donnée que nous possédions était une concentration de 90 à 4 600 mg/kg pour la viande (muscle), ce que nous considérons comme très imprécis. La quantité quotidienne d'aliments consommés contenant des précurseurs aminés a été obtenue à partir du rapport de l'Agence de protection de l'environnement des États-Unis (US EPA) (US EPA, 1997), qui rapporte les quantités moyennes d'aliments consommés quotidiennement par un adulte. Les données retenues pour le calcul de la dose journalière sont présentées à l'annexe 7. Par ailleurs, il n'a pas été jugé pertinent de considérer toutes les classes d'âge concernant les quantités d'aliments consommés (pour réaliser par la suite une moyenne pondérée sur la vie entière);

compte tenu des incertitudes importantes existant en ce qui concerne les concentrations de précurseurs trouvés dans les aliments, la précision des calculs ne pouvant être améliorée.

3.3 ÉVALUATION DU RISQUE

Le but du présent travail étant d'évaluer l'impact sur la santé des populations des concentrations de nitrates trouvées dans les puits des zones en surplus de fumier, seul l'apport en nitrates provenant de l'eau des puits a été considéré pour l'évaluation du risque. Nous n'avons pas tenu compte de l'apport en nitrates provenant de l'alimentation ou de la formation endogène, puisque ces apports doivent être semblables entre la zone en surplus de fumier et la zone témoin. Nous pouvons donc ainsi mieux cerner le risque attribuable au surplus de fumier. Des évaluations de risque ont été réalisées pour la méthémoglobinémie et le cancer.

3.3.1 Méthémoglobinémie

Il existe très peu de modèles dans la littérature scientifique permettant de décrire la quantité de méthémoglobine pouvant être formée à partir d'une dose donnée de nitrates. En réalité un seul modèle ou équation a été retrouvé dans la littérature scientifique, soit celui publié par Winton *et al.* (1971). Ce modèle a l'originalité de tenir compte, entre autres, des différents paramètres physiologiques (poids, concentration d'hémoglobine, volume sanguin) et des processus de réparation, c'est-à-dire la transformation de la méthémoglobine en hémoglobine.

Dans la première étape du modèle proposé par Winton *et al.* (1971), la quantité totale d'hémoglobine (Hb) présente dans l'organisme est calculée à partir de la concentration de l'hémoglobine et du volume sanguin. Cette quantité est exprimée en mg/kg :

$$\text{Hb}(\text{gm} / \text{kg}) = \frac{\text{Hb}(\text{gm} / 100\text{ml}) \times \text{volume sanguin}(\text{ml})}{\text{poids corporel}(\text{kg})} \quad (3)$$

Dans un deuxième temps, la quantité de nitrites (NO_2) nécessaire pour convertir 1 gm Hb en méthémoglobine est calculée en considérant qu'une mole de NO_2 réagit avec une mole de Hb.

$$\text{NO}_2(\text{mg}) \text{ convertissant } 1\text{gm Hb} = \frac{\text{poids moléculaire NO}_2}{\text{poids moléculaire Hb}} = \frac{46000\text{mg}}{68000\text{gm}} = \frac{0,7\text{mg NO}_2}{\text{gm HB}} \quad (4)$$

La quantité de NO_2 (mg/kg) nécessaire pour convertir 10 % de Hb est ensuite calculée.

$$\text{NO}_2 (\text{mg} / \text{kg}) = 0,1 \times \text{Hb} (\text{gm} / \text{kg}) \times 0,7 \frac{\text{mg NO}_2}{\text{gm HB}} \quad (5)$$

Finalement, la quantité de nitrates (NO_3) correspondant à la dose de nitrites (NO_2 calculée dans l'équation précédente) nécessaire pour convertir 10 % de Hb en méthémoglobine est calculée. Pour faire cette conversion, les auteurs ont supposé que 80 % d'une dose de NO_3 sera réduite en NO_2 .

$$\text{NO}_3 (\text{mg} / \text{kg}) = \text{NO}_2 (\text{mg} / \text{kg}) \times 1,7 \quad (6)$$

Le facteur 1,7 correspond au rapport des poids moléculaires NO_3/NO_2 (1,35) multiplié par le rapport de conversion 1/0,8 qui représente les 80 % de nitrates transformés en nitrites.

À partir de ces équations, les auteurs ont déterminé, pour différents âges, les doses de NO_3 (mg/kg) nécessaires pour transformer 10 % de l'hémoglobine. Ainsi, pour des enfants de 1, 2 et 3 mois, pesant

respectivement 3,6, 4,5 et 5,4 kg et dont le taux d'hémoglobine est de 16, 12 et 11 g/100 ml, des doses de 2,7, 1,7 et 1,5 mg/kg de nitrates seront nécessaires.

Les auteurs sont également conscients que, dans l'organisme, la réaction inverse peut se produire et que la méthémoglobine peut être réduite en hémoglobine. Ils considèrent que la demi-vie de réduction de la méthémoglobine est de 4 heures chez les jeunes enfants. Cette valeur de 4 heures correspond approximativement à la période entre les biberons. Donc, selon Winton *et al.* (1971), si l'on administre une dose de nitrate de 2 mg/kg (moyenne des doses précédentes calculées chez les nourrissons) aux 4 heures, la méthémoglobinémie sera maintenue au-dessus de 10 %. Il s'agit donc de la dose à ne pas dépasser.

Le modèle élaboré par Winton *et al.* (1971) apporte plusieurs éléments intéressants, dont, entre autres, le fait de considérer que les niveaux de méthémoglobine peuvent varier dans le temps, c'est-à-dire entre les ingestions de nitrates (biberons). Malheureusement, une erreur sur le plan des concepts de cinétique s'est glissée. En effet, si la demi-vie de réduction de la méthémoglobine est de 4 heures et que l'administration de l'eau contenant les nitrates se fait également aux 4 heures, il n'y aura que la moitié des niveaux de méthémoglobine qui seront réduits en hémoglobine, et les concentrations de méthémoglobine augmenteront dans le temps pour atteindre un état d'équilibre.

Nous sommes partis du modèle de Winton *et al.* (1971) pour élaborer le modèle utilisé dans la présente étude qui nous a permis de prédire les niveaux de méthémoglobine produits à partir d'une concentration donnée de nitrates dans l'eau potable. En transformant les équations de Winton *et al.* (1971) décrites plus haut, nous avons élaboré une équation nous permettant de calculer la proportion (P) de toute l'hémoglobine de l'organisme, qui sera transformée en méthémoglobine à partir d'une dose donnée de nitrates :

$$P = \frac{\left(C_e \times \frac{V_e}{1000} \times \frac{4,5}{B} \right)}{\left(\frac{Hb}{100} \times V_s \times 0,7 \times 1,35 \times \frac{1}{FC} \right)} \quad (7)$$

où

- P :** proportion d'hémoglobine transformée en méthémoglobine pour une dose donnée de nitrates (sans unité)
- C_e :** concentration de nitrates dans l'eau exprimée en azote (mg-N/l)
- V_e :** volume d'eau consommé par jour (ml)
- 1000 :** facteur de conversion de millilitre en litre (1 000 ml/l)
- 4,5 :** facteur de conversion pour transformer les nitrates, exprimés en azote, en nitrates totaux (mg-NO₃/mg-N)
- B :** nombre de prises d'eau ou biberons par jour (sans unité)
- Hb/100 :** niveau d'hémoglobine (gm Hb/100 ml)
- V_s :** volume sanguin (ml)
- 0,7 :** facteur représentant la quantité de NO₂ nécessaire pour convertir 1 g d'hémoglobine en méthémoglobine (mg-NO₂/gm Hb)
- 1,35 :** facteur de conversion pour transformer la quantité de NO₂ en NO₃ (mg-NO₃/mg-NO₂)
- FC :** proportion de NO₃ transformée en NO₂ dans l'organisme (sans unité)

Dans cette équation, le numérateur représente la quantité de nitrates ingérée avec chaque biberon, alors que le dénominateur représente la quantité de nitrates nécessaire pour transformer toute l'hémoglobine de l'organisme en méthémoglobine. Donc, en divisant ces deux entités, nous obtenons la proportion d'hémoglobine transformée en méthémoglobine lors de la prise d'un biberon.

Une fois que nous avons déterminé la proportion d'hémoglobine transformée en méthémoglobine (niveau de méthémoglobine) pour une quantité donnée de nitrates, nous pouvons estimer les variations de ces niveaux de méthémoglobine dans le temps à l'aide d'un modèle pharmacocinétique unicompartmental. Ce modèle comporte une constante de formation (Ka) et d'élimination (Kel) de la méthémoglobine et tient compte de l'intervalle de temps entre les doses de nitrates (boires). Les études réalisées par Kirk *et al.* (1993) et Young *et al.* (1994) sur la formation de la méthémoglobine à partir du nitrite de sodium viennent justifier le choix de ce modèle. Nous avons également considéré que les niveaux de méthémoglobine étaient à l'équilibre, étant donné que l'ingestion de nitrates par l'eau potable est sur une base chronique.

Le modèle unicompartmental nous permet de calculer une concentration moyenne et une concentration maximale de méthémoglobine à partir des équations suivantes :

Concentration moyenne

$$M_{\text{moy}} = \frac{P}{\text{Kel} \tau} \quad (8)$$

Concentration maximale

$$M_{\text{max}} = P \times \left[\frac{1}{1 - e^{-\text{Kel}\tau}} \right] \times \left[\frac{\text{Ka} (1 - e^{-\text{Kel}\tau})}{\text{Kel} (1 - e^{-\text{Ka}})} \right]^{\text{Kel}/(\text{Ka} - \text{Kel})} \quad (9)$$

où

M_{moy} : concentration moyenne de méthémoglobine (sans unité, il s'agit de la proportion (pourcentage) de Hb transformée en méthémoglobine)

M_{max} : concentration maximale de méthémoglobine (sans unité, il s'agit de la proportion (pourcentage) de Hb transformée en méthémoglobine)

P : proportion d'hémoglobine transformée en méthémoglobine pour une concentration donnée de nitrates

Kel : constante d'élimination de la méthémoglobine (heures⁻¹)

Ka : constante de formation de la méthémoglobine (heures⁻¹)

τ : intervalle de temps entre la dose (ou l'ingestion) de nitrates (heures)

À partir des équations 7, 8 et 9, des niveaux moyens et maximaux de méthémoglobine seront calculés pour les nourrissons du territoire à l'étude. Il est bon de rappeler ici que les niveaux ou concentrations de méthémoglobine sont rarement exprimés en gm/l. Dans la majorité des cas, les niveaux de méthémoglobine sont exprimés en pourcentage (ou proportion) d'hémoglobine transformée en méthémoglobine. Par exemple, si l'on parle d'une méthémoglobinémie à 10 % et que la concentration d'hémoglobine est de 14 gm/dl, cela signifie que 1,4 gm/dl d'hémoglobine sera transformée en méthémoglobine. Les niveaux de méthémoglobine calculés à partir des équations 7, 8 et 9 sont donc des proportions qui peuvent être transformées en pourcentage.

Pour la majorité des paramètres utilisés dans les équations, nous attribuerons une distribution de valeurs et, par l'utilisation subséquente des simulations Monte Carlo, nous pourrions ainsi obtenir une distribution

des niveaux de méthémoglobine pour les nourrissons exposés aux nitrates par l'eau. Les calculs et les simulations seront réalisés pour les nourrissons à la naissance et ceux âgés de 4 et 8 semaines.

Des données réelles recueillies auprès des populations à l'étude ont été utilisées pour les paramètres **Ce** et **Ve** (voir sections 4.1 et 4.2.1). La valeur de **FC** ainsi que sa distribution ont été estimées à partir d'une revue de la littérature des différentes études dans lesquelles le taux de transformation salivaire de nitrates en nitrites avait été calculé (voir section 3.2.2 et 4.2.2). Les concentrations d'hémoglobine utilisées (naissance $19,5 \pm 5$ mg %; 4 et 8 semaines $14 \pm 3,3$ mg %) proviennent de Wilson *et al.* (1992).

Le nombre de biberons pris quotidiennement par les nourrissons (**B**) a été fixé à 6, l'intervalle de temps entre les boires (τ) est donc de 4 heures. Le volume sanguin a été estimé à 80 ml/kg (*The Medical Algorithms Project 2003*).

Les poids des enfants provenant du rapport « Étude de la consommation d'eau chez les nourrissons » sont décrits par une distribution normale et ont les valeurs suivantes :

Naissance : 3376 ± 524 g,

4 semaines : 4374 ± 537 g,

8 semaines : 5345 ± 625 g.

Les valeurs de K_{el} et K_a proviennent de l'étude de Kirk *et al.* (1993) dans laquelle des valeurs de paramètres cinétiques (C_{max} , T_{max} et $T_{1/2}$) pour la méthémoglobine ont été déterminées chez quatre patients ayant inhalé des cyanures et que l'on avait traités à l'aide du nitrite de sodium. La valeur du K_{el} provient de la transformation de la valeur de la demi-vie ($T_{1/2}$) à l'aide de l'équation suivante :

$$K_{el} = \frac{0,693}{T_{1/2}} \quad (10)$$

On obtient un K_{el} ayant une valeur moyenne de $0,27 \pm 0,11$ heure⁻¹. Dans le cadre de la présente évaluation du risque, nous avons considéré que le K_{el} avait une valeur de $0,14 \pm 0,05$ heure⁻¹ étant donné que l'on considère que la capacité de réparation de la méthémoglobine est deux fois moindre chez le nourrisson que chez l'adulte.

La valeur de la constante de formation (K_a) de la méthémoglobine, à partir des nitrites, a été calculée à l'aide d'itération pour chaque patient à l'aide de la formule permettant de calculer le T_{max} qui représente le temps (heure) à l'intérieur de l'intervalle de temps entre les boires (τ) où la concentration de méthémoglobine est maximale.

$$T_{max} = \left[\frac{1}{(K_a - K_{el})} \right] \ln(k_a / K_{el}) \quad (11)$$

La valeur moyenne des K_a ainsi obtenue est de $3,585 \pm 1,038$ heures⁻¹.

Les simulations Monte Carlo ont été réalisées pour la zone en surplus et la zone témoin ainsi que pour tous les types de puits confondus, les puits profonds et les puits de surface et de captage. Les simulations Monte Carlo ont été réalisées à l'aide du logiciel Crystal Ball (Decisioneering, Inc.) et 10 000 essais ont été réalisés pour chaque simulation.

3.3.2 Cancer

Bien que l'on soupçonne depuis quelques décennies le pouvoir cancérigène des nitrates à la suite de leur transformation en nitrites et de leur réaction avec des précurseurs aminés et que des études chez les animaux de laboratoire appuient cette hypothèse (voir section 2.3.1.2), très peu d'évaluations du risque ont été réalisées à leur sujet. En fait, une recherche exhaustive de la littérature scientifique ne nous a permis de retrouver que deux publications sur le sujet.

La première évaluation du risque est celle que l'on trouve dans le rapport du National Academy of Sciences publié en 1981 (NAS 1981), mais elle nous apparaît inadéquate. Le calcul de la quantité de NOC formé *in vivo* est réalisé à partir d'une quantité de précurseurs (amines) fixée arbitrairement à 4 g et de la constante de nitrosation de la proline. L'évaluation du risque est par la suite effectuée en se référant à une étude de cancérogénicité chez l'animal pour le NDMA datant de 1967. Des études plus récentes de cancérogénicité pour le NDMA ont été publiées depuis.

La deuxième évaluation du risque que nous trouvons dans la littérature est celle de Shephard *et al.* (1987). On y trouve une évaluation du risque réalisée pour plusieurs NOC individuels formés dans l'estomac à partir des précurseurs en présence de nitrites. Les doses de chaque précurseur individuel ont été estimées, de même que leur constante de nitrosation. L'évaluation du risque qui y est présentée est cependant qualitative ou tout au plus semi-quantitative. Les auteurs ne calculent pas un risque additionnel de cancer pour chaque NOC formé, mais plutôt un risque de cancer relatif (qu'on nommera ici risque comparatif) au risque de cancer associé à la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) préformée qui se trouve dans les aliments. L'évaluation du risque de Shephard *et al.*, (1987) peut être décrite par le modèle suivant :

$$\begin{aligned} \text{Risque} = & \text{[apport quotidien de précurseurs aminés (mole/j)]} \\ & \times \text{[concentration gastrique de nitrites (M)]}^n \\ & \times \text{[constante de nitrosation (k) (sec}^{-1} \text{ M}^{-2}\text{)]} \\ & \times \text{[3600 secondes]} \\ & \times \text{[indice du potentiel cancérigène du NOC formé ou OPI]} \end{aligned} \quad (12)$$

où « n » égale 2 pour les amines et 1 pour les amides

Les trois premiers termes de l'équation nous ramènent aux équations 1 et 2 décrites à la section 2.3.2. Cette partie de l'équation 12 constitue une approximation des quantités de NOC formées à partir d'un apport donné de précurseurs aminés et de nitrites. Étant donné que les équations 1 et 2 sont des équations différentielles, Shephard *et al.* (1987) ont supposé que les réactifs demeurent en concentrations constantes dans l'estomac pendant 1 heure. La multiplication par 3 600 secondes (1 heure) permet d'estimer l'intégration des équations 1 et 2, et de faire disparaître le « *dt* » (voir équation 1 et 2). Les auteurs ont également estimé que le volume stomacal était de un litre. Dans le cas des réactions de type « amide » un pH de 2 a été considéré, et l'équation 12 est multipliée par la concentration (M) d'ions H⁺.

Les quantités de NOC formées sont ensuite multipliées par un « *oncogenic potency index* » ou indice du potentiel cancérigène (OPI dernier terme de l'équation 12) qui permet une comparaison du potentiel cancérigène des différents NOC. Cet OPI dérive de l'équation suivante :

$$\text{OPI} = \frac{-\ln(1 - I)}{D \times t^n} \quad (13)$$

où

I : proportion des animaux chez lesquels on a noté l'apparition de tumeurs,

D : dose en mmole/kg-j,

t : durée de l'étude (en fractions de 2 ans),

n : 3.

Les unités² de OPI sont des kg jour mmole⁻¹. La détermination des OPI provient de modèles mathématiques décrivant une dose quotidienne et une durée de traitement nécessaire pour induire un nombre donné de tumeurs chez les rongeurs (Shephard *et al.*, 1987). Bien que l'équation 13 découle de travaux scientifiques (Meselson et Russel 1977, rapporté par Shephard *et al.*, 1987; Schmähl 1979), aucune information n'est fournie concernant la construction de l'équation.

Le risque obtenu à partir de l'équation 12 est une valeur permettant de comparer les différents NOC entre eux en fonction des quantités formées dans l'estomac et de leur indice de potentiel cancérigène individuel. Il ne s'agit pas d'une probabilité d'excès de cancer comme nous avons l'habitude de le voir. Pour rendre cette évaluation du risque plus concrète, Shephard *et al.* (1987) ont comparé le risque ainsi calculé pour chaque NOC formé dans l'estomac au risque associé à l'ingestion de N-nitrosodiméthylamine (NDMA) préformée dans les aliments. La dose de NDMA reçue par les aliments est estimée à 10 nmole/j, et on a attribué une valeur de 1 000 à l'OPI du NDMA³. Le risque attribuable au NDMA préformé peut s'exprimer ainsi :

$$\begin{aligned} \text{Risque NDMA} &= \text{exposition journalière NDMA} \times \text{OPI} \\ &= 10 \text{ nmole} \times 1000 \\ &= 10000^4 \end{aligned} \tag{14}$$

et le risque comparatif pour chaque NOC :

$$\text{Risque comparatif} = \text{risque NOC} / \text{risque NDMA} \tag{15}$$

Cette méthode nous apparaît, à certains égards, une approche intéressante par le fait qu'elle nous permet de comparer entre eux les différents NOC potentiellement formés dans l'estomac. Elle tient compte de plusieurs facteurs tels les apports des précurseurs, la capacité de nitrosation ainsi que le potentiel cancérigène des NOC formés. Elle permet ainsi d'orienter de futurs projets de recherche sur les NOC et leurs précurseurs risquant d'être les plus problématiques. Elle comporte cependant plusieurs lacunes dont la plus importante pour l'instant est le manque de données pour tout au moins deux paramètres de l'équation, soit l'apport quotidien en précurseurs aminés et l'OPI. Comme nous l'avons déjà mentionné (voir section 2.1.1), les données concernant les apports dans les aliments sont fragmentaires, incomplètes si ce n'est inexistantes. Il en va de même pour les études de cancérogénicité chez l'animal dont dérivent les OPI pour les NOC. Selon Shephard *et al.*, (1987), des études animales de cancérogénicité ont porté seulement sur les amines secondaires, les urées et le N-nitrosométhylaniline dans le cas des amines aromatiques. Les OPI des autres NOC sont estimés indirectement. De plus, comme nous l'avons mentionné, il aurait été très pertinent d'inclure dans la publication toutes les informations ayant conduit à

2. Il y a une erreur dans les unités pour les OPI dans la publication de Shephard *et al.*, (1987). Étant donné qu'une dose s'exprime en mmole/kg-j, et que *t* est une fraction donc sans unité, les unités des OPI sont des kg jour mmole⁻¹ et non pas des kg mmole⁻¹ jour⁻¹ année⁻³.
3. Dans la référence de Shephard *et al.*, (1987), nous retrouvons dans le texte à la page 101 une valeur de 3000 pour l'OPI. Cependant, dans le tableau 6 de la publication de Shephard, l'OPI pour la NDMA a une valeur de 1000, et si l'on refait les calculs de risque comparatif nous pouvons constater que les valeurs présentées dans le tableau 6 ont été calculées avec un OPI de 1000 pour le NDMA. Nous avons donc utilisé une valeur de 1000 pour la présente étude.
4. Il n'y a pas d'unités d'indiquées dans la publication de Shephard *et al.*, (1987) pour l'équation 14. Nous pouvons constater que certaines informations concernant les unités sont omises dans la publication. Ainsi, étant donné que les unités pour OPI sont exprimées en kg jour mmole⁻¹, l'exposition journalière à la NDMA devrait être mmole jr⁻¹ kg⁻¹. Il faudrait donc transformer l'exposition journalière de la NDMA en la multipliant par 10⁻³ (transformation des nmole en mmole) et la diviser par 70 kg poids moyen de l'homme adulte). Les risques pour la NDMA n'ont pas d'unité. Il faut cependant souligner qu'étant donné que le but du calcul de l'équation 14 est de servir à évaluer un risque comparatif (équation 15) le fait d'ajouter ou d'omettre ces modifications (multiplication par 10⁻³ et division par 70 kg) peut être sans importance, puisque même si nous effectuons les transformations, elles s'annuleront lorsque le rapport sera effectué à l'équation 15, à condition bien entendu que les méthodes de calcul soient identiques pour l'indice de risque du NOC et l'indice de risque du NDMA.

l'élaboration de l'équation 13 (ex. : pourquoi la valeur 3 de l'exposant, pourquoi exprimer le temps en fraction de 2 ans, etc.).

L'évaluation du risque cancérigène présentée dans le cadre de l'étude des sept bassins versants comporte deux parties. Dans un premier temps, elle sera qualitative et utilisera la méthodologie élaborée par Shephard *et al.*, (1987). Dans un deuxième temps, elle sera quantitative pour trois NOC dont nous retrouvons des estimateurs de risque établis par des organismes réglementaires. Dans ce cas-ci, il s'agit des « q* »⁵ développés par USEPA. (IRIS 1993a, IRIS1993b, IRIS 1994). Les 3 NOC en question sont :

- N-nitrosodiéthylamine (NDEA),
- N-nitrosodiméthylamine (NDMA),
- N-nitrosopyrrolidine (NPYR).

Évaluation qualitative du risque

L'évaluation qualitative du risque a été réalisée en utilisant la méthodologie de Shephard *et al.*,(1987). Les apports quotidiens moyens des précurseurs aminés sont présentés au tableau 13 (voir section 3.2.3 et 4.2.3). Nous retrouvons au tableau 4, les valeurs des constantes de nitrosation (k) et des indices du potentiel cancérigène (OPI) provenant de la publication de Shephard *et al.* (1987). Dans le cas du diéthylamine, on a attribué à « k » la valeur par défaut de 0,01 pour les amines secondaires (Shephard et Lutz 1989) et l'OPI a une valeur de 1 000 déduite à partir du tableau 5 de Shephard *et al.* (1987).

Un volume de un litre a été attribué au contenu gastrique, et le temps de contact entre les précurseurs a été fixé à une heure. Les quantités de nitrites ont été calculées en considérant un taux de transformation des nitrates de 3 % défini à partir d'une revue de littérature (voir section 3.2.2 et 4.2.2). Quant aux quantités de nitrates elles-mêmes, elles correspondent au 95^e percentile des concentrations trouvées dans les différentes classes de puits de l'étude (voir tableau 6), et ce, tant pour les groupes exposés que pour les groupes témoins.

Tableau 4 Valeurs des constantes de nitrosations (k) et des indices du potentiel cancérigène (OPI) utilisés dans l'évaluation qualitative du risque

Précurseurs	k (M ⁻² sec ⁻¹)	OPI (kg jour mmole ⁻¹)
Spermidine	0,005	100
Tyramine	0,05	100
Cadavérine	0,01	100
Putrescine	0,01	100
Méthylamine	0,005	1 000
Dopamine	0,01	100
Diméthylamine	0,002	1000
Diéthylamine	0,01	1 000
Pyrrolidine	0,005	100
N-méthylbenzylamine	0,013	1 000
N-méthylaniline	250	100
Aniline	500	100

5. Les q* représentent l'intervalle supérieure de l'intervalle de confiance (95 %) de la pente de la droite d'extrapolation de la proportion de cancers en fonction de la dose. Ils représentent un excès de risque de cancer par unité de dose (en général mg/kg-j).

Évaluation quantitative du risque

Par l'évaluation quantitative du risque, une probabilité d'excès de cancer a été calculée pour trois NOC (NDEA, NDMA et NPYR). Les doses de NOC potentiellement formées ont été estimées en utilisant la même équation de base que celle utilisée dans l'évaluation qualitative du risque, c'est-à-dire :

$$\begin{aligned} \text{NOC formés} = & [\text{apports quotidiens de précurseurs aminés (mole/j)}] \\ & \times [\text{concentrations de nitrites formés dans l'estomac (M)}]^2 \\ & \times [\text{constante de nitrosation (k) (sec}^{-1} \text{ M}^{-2})] \\ & \times [3600 \text{ secondes}] \end{aligned} \quad (16)$$

Les valeurs de « k » utilisées sont les mêmes que celles utilisées dans l'évaluation qualitative, un volume de un litre a été attribué au contenu stomacal, et le temps de contact a été fixé à une heure.

Dans le but de tenir compte de la variabilité biologique, nous avons attribué une distribution de valeurs à l'apport quotidien en précurseurs aminés. Pour le calcul de cet apport quotidien en précurseurs aminés, nous avons fait la somme des quantités (concentration dans un aliment donné \times quantité de cet aliment consommé/kg-j) de précurseurs contenus dans chaque aliment. La distribution (et la variabilité) était fournie par l'écart-type sur la moyenne des quantités d'aliments consommés chaque jour (voir annexe 7). Des simulations Monte Carlo ont été réalisées pour obtenir la distribution des apports quotidiens pour chacun des trois précurseurs : les moyennes, et les 5^e et 95^e percentiles résultant de ces simulations sont présentés au tableau 5. Cet apport quotidien exprimé en mg/kg-j a par la suite été multiplié par 70 kg et divisé par le poids moléculaire des précurseurs pour obtenir l'apport quotidien en mole/j.

Tableau 5 Moyennes, 5^e et 95^e percentiles (mg/kg-j) des précurseurs aminés utilisés dans l'évaluation quantitative du risque

Précurseurs	Distribution	Moyenne	5 ^e percentile	95 ^e percentile
Diméthylamine	Log-normale	$4,29 \times 10^{-2}$	$1,37 \times 10^{-2}$	$12,3 \times 10^{-2}$
Diéthylamine	Log-normale	$3,66 \times 10^{-3}$	$2,57 \times 10^{-3}$	$5,06 \times 10^{-3}$
Pyrolidine	Normale	$3,72 \times 10^{-3}$	$3,67 \times 10^{-3}$	$3,77 \times 10^{-3}$

Les quantités de nitrites formés dans l'estomac ont été calculées par l'équation suivante :

$$\begin{aligned} \text{Quantité de NO}_2 = & [\text{concentration de NO}_3 \text{ dans l'eau (M)}] \\ & \times [\text{volume d'eau consommée (L)}] \\ & \times [\text{taux de transformation de NO}_3 \text{ en NO}_2 \text{ (sans unité, proportion)}] \end{aligned} \quad (17)$$

Les concentrations de nitrates et les paramètres décrivant la distribution (moyenne géométrique et 95^e percentile) proviennent des mesures effectuées dans le cadre de notre étude. Les résultats se trouvent au tableau 6. Comme ces résultats sont exprimés en azote, ils ont été transformés en équivalents nitrates en les multipliant par 4,429. Par la suite, les mg de nitrates ont été transformés en moles en divisant par le poids moléculaire (62 000 mg). Les volumes d'eau consommés et les paramètres décrivant la distribution (10^e et 90^e percentiles) ont également été mesurés dans le cadre de la présente étude, et nous trouvons les résultats au tableau⁶ 9. Les paramètres de la distribution (10^e et 90^e percentiles) du taux de transformation de nitrates en nitrites sont ceux que nous avons estimés lors de notre revue de littérature (voir section 3.2.2 et 4.2.2), et les résultats sont présentés au tableau 12.

Les résultats de l'équation 16 exprimés en mole/jour sont transformés en mg/(kg-jour) en multipliant par les poids moléculaires respectifs (exprimés en mg) et en divisant par 70 kg. Finalement, pour être en mesure d'estimer quantitativement le risque, l'équation 16 est multipliée par un estimateur de risque cancérigène, les q^* calculés par USEPA et dont les valeurs sont les suivantes :

Nitrosodiméthylamine	$5,1 \times 10^{+1} \text{ (mg/(kg-jour))}^{-1}$
Nitrosodiéthylamine	$1,5 \times 10^{+2} \text{ (mg/(kg-jour))}^{-1}$
Nitrosopyrrolidine	$2,1 \times 10^0 \text{ (mg/(kg-jour))}^{-1}$

Ces trois estimateurs de risque (q^*) proviennent d'études animales. Les q^* représentent la pente de la droite d'extrapolation de la courbe dose réponse pour l'incidence de tumeurs chez l'animal. La NDMA et la NDEA ont été administrées par l'eau potable et ont toutes deux provoqué des tumeurs du foie chez les rats Colworth femelles (Peto *et al.*, 1984, rapporté par IRIS 1993a et IRIS 1993b). La NPYR administrée par la diète a provoqué des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires chez les rats Sprague-Dawley males et femelles (Preussman *et al.*, 1977, rapporté par IRIS 1994).

Les simulations Monte Carlo ont été réalisées pour la zone en surplus et la zone témoin ainsi que pour tous les types de puits confondus, les puits profonds et les puits de surface et de captage. Les simulations Monte Carlo ont été réalisées à l'aide du logiciel Crystal Ball, et 10 000 essais ont été effectués pour chaque simulation.

6. Le fait d'utiliser les volumes d'eau consommés mesurés dans le cadre de cette présente étude surestime la quantité de nitrites formés étant donné que les volumes d'eau sont supérieurs à 1 litre et que le contenu stomacal où a lieu la réaction est arbitrairement fixé à 1 litre. Ceci aura pour conséquence de surestimer le risque. Nous pouvons cependant considérer que ceci nous rend plus conservateurs ou sécuritaires dans nos conclusions, ce qui n'est pas à négliger étant donné les incertitudes liées à cette analyse du risque.

4 RÉSULTATS

4.1 CONTAMINATION DE L'EAU DES PUIITS PAR LES NITRATES

Le tableau 6 présente les moyennes arithmétique et géométrique, les écarts-types arithmétique et géométrique, la médiane ainsi que les 10^e, 90^e et 95^e centiles des concentrations de nitrates pour chacune des zones à l'étude (témoin versus en surplus) ainsi que pour tous les types de puits confondus et pour chacun des types de puits (profonds, surface et captage de source).

Tableau 6 Concentrations de nitrates mesurées dans les zones en surplus et les zones témoins selon le type de puits

Types de puits	Concentration de nitrates (mg-N/l)					Centiles		
	Moy. arith.	Moy. géom.	Écart-type	Éc.-type géom.	Médiane	10	90	95
Tous types de puits confondus (zones témoins)	0,90	0,21	1,80	6,91	0,29	0,01	2,22	2,94
Tous types de puits confondus (zones en surplus)	1,40 ^{*1}	0,11 ^{*2}	3,67	11,38	0,06	0,01	4,18	7,52
Puits profonds (zones témoins)	0,58	0,16	0,87	6,72	0,2	0,01	1,66	2,1
Puits profonds (zones en surplus)	1,02 ^{*3}	0,07 ^{*2}	3,13	9,67	0,03	0,01	2,6	5,8
Puits de surface et captage de source (zones témoins)	1,33	0,33	2,48	6,42	0,40	0,02	2,85	5,05
Puits de surface et captage de source (zones en surplus)	2,59 ^{*4}	0,44	4,55	11,27	0,89	0,01	6,6	10,06

* Différence statistiquement significative : 1) p=0,0025; 2)p<0,0001; 3)p=0,0015; 4)p=0,0012.

On constate que la distribution des valeurs est mieux décrite par la moyenne géométrique que par la moyenne arithmétique, puisque les valeurs des moyennes géométriques se rapprochent plus de celles de la médiane.

Les moyennes arithmétiques des zones en surplus sont plus élevées que celles des zones témoins et ces différences sont statistiquement significatives. Les moyennes géométriques des zones témoins sont plus élevées que celles des zones en surplus pour tous les types de puits confondus ainsi que pour les puits profonds, et cette différence est statistiquement significative.

Finalement, on constate que les 90^e et 95^e centiles sont plus élevés pour les zones en surplus que pour les zones témoins, et ce, pour tous les types de classification (tous types de puits confondus, puits profonds, puits de surface et captage de source). C'est donc dire que les valeurs extrêmes se situent davantage dans les zones en surplus que dans les zones témoins. La présence de ces valeurs extrêmes pourrait expliquer pourquoi les moyennes arithmétiques sont plus élevées dans les zones en surplus que dans les zones témoins.

La tendance aux valeurs extrêmes dans les zones en surplus est mise en évidence au tableau 7 qui présente la répartition des résultats en fonction de 4 classes de concentrations.

Tableau 7 Répartition des puits en fonction des concentrations de nitrates, pour les zones en surplus et témoins

Types de puits	Concentration de nitrates (mg-N/l)					P Test de comparaison	P Test de tendance
	0 à 0,2 (%)	> 0,20 à 3,0 (%)	> 3,0 à 10,0 (%)	> 10,0 (%)	Total		
Tous types de puits confondus (zones témoins)	101 (46,1)	107 (48,9)	8 (3,7)	3 (1,4)	219 (100,0)	< 0,0001	0,0041
Tous types de puits confondus (zones en surplus)	648 (61,5)	276 (26,2)	99 (9,4)	30 (2,9)	1053 (100,0)		
Puits profonds (zones témoins)	60 (50,4)	57 (47,9)	2 (1,7)	0 (0)	119 (100,0)	< 0,0001	0,0007
Puits profonds (zones en surplus)	528 (70,1)	161 (21,4)	48 (6,4)	16 (2,1)	753 (100,0)		
Puits de surface et captage de source (zones témoins)	38 (39,6)	49 (51,0)	6 (6,3)	3 (3,1)	96 (100,0)	0,0138	0,0211
Puits de surface et captage de source (zones en surplus)	81 (33,2)	102 (41,8)	48 (19,7)	13 (5,3)	244 (100,0)		

Le tableau 7 permet de constater que le pourcentage de puits dont la concentration est > 3 à 10 mg-N/l et > 10 mg-N/l est plus élevé dans les zones en surplus, et ce, pour les trois types de classification. Cependant, la proportion de valeurs très faibles (0 à 0,2 mg-N/l) est également plus grande dans les zones en surplus, pour tous les types de puits confondus et pour les puits profonds. Pour ce qui est de la classe de concentration > 0,2 à 3 mg-N/l, ce sont les zones témoins qui présentent les plus fortes proportions.

La répartition des concentrations de même que la tendance aux fortes concentrations sont différentes (statistiquement significatives) entre la zone témoin et la zone en surplus, et ce, pour tous les types de classification de puits.

Le tableau 8 compare les zones témoins et les zones en surplus en fonction de certains seuils de concentrations de nitrates.

Tableau 8 Répartition, entre la zone en surplus et la zone témoin, du nombre de puits selon certains seuils de concentration de nitrates

Types de puits	Concentration de nitrates (mg-N/l)							
	Non détectée (%)	P Test de comparaison	> 3 (%)	P Test de comparaison	> 10 (%)	P Test de comparaison	> 20 (%)	P Test de comparaison
Tous types de puits confondus (zones témoins)	14,16	< 0,0001	5,02	0,0019	1,37	0,2103	0	0,2283
Tous types de puits confondus (zones en surplus)	37,99		12,25		2,85		1,04	
Puits profonds (zones témoins)	19,33	< 0,0001	1,68	0,0049	0	0,1481	0	1,0000
Puits profonds (zones en surplus)	44,09		8,50		2,12		0,8	
Puits de surface et captage de source (zones témoins)	5,21	0,0009	9,38	< 0,0001	3,13	0,5710	0	0,5803
Puits de surface et captage de source (zones en surplus)	19,67		25,00		5,33		1,64	

On constate notamment que la répartition différente entre les deux zones des pourcentages de valeurs non détectées est statistiquement significative pour tous les types de puits confondus de même que pour les puits profonds et les puits de surface et captage de source. Pour les valeurs > 3 mg-N/l, on constate cependant qu'il y a une tendance aux plus fortes concentrations dans les zones en surplus. Pour ce qui est des classes > 10 mg-N/l et > 20 mg-N/l, la proportion est plus grande dans les zones en surplus, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les effectifs de ces classes sont faibles.

4.2 DÉTERMINATION DES PARAMÈTRES CONSIDÉRÉS DANS L'ÉVALUATION DU RISQUE

4.2.1 Consommation d'eau

Les tableaux 9 et 10 présentent les volumes d'eau retenus pour l'évaluation du risque pour la population adulte de même que pour les nourrissons. Il s'agit des volumes d'eau du robinet qui ne comprennent donc pas les quantités d'eau embouteillée consommées. Pour les adultes (évaluation du risque cancérigène), les volumes d'eau sont ceux de la population totale (c'est-à-dire qu'ils comprennent ceux qui ne boivent pas d'eau), ce qui permet une estimation du risque plus représentative de la population. Pour les nourrissons (évaluation du risque de méthémoglobinémie), nous avons considéré les volumes d'eau uniquement pour les enfants qui consommaient de l'eau; le risque de méthémoglobinémie étant un risque aigu, il nous apparaît plus pertinent de ne considérer que les enfants buvant de l'eau. Les données ont été obtenues des deux rapports intitulés « Étude de la consommation d'eau dans la population adulte » et « Étude de la consommation d'eau chez les nourrissons » qui s'inscrivent dans le cadre du projet intitulé « Étude sur la qualité de l'eau potable dans sept bassins versants en surplus de fumier et impacts potentiels sur la santé ».

Le tableau 9 présente les volumes d'eau utilisés (moyennes et centiles) pour l'estimation du risque cancérigène. Les volumes d'eau retenus sont spécifiques pour chacune des populations (zones témoins et zones en surplus) compte tenu des effectifs importants de l'étude.

Tableau 9 Consommation quotidienne d'eau de boisson provenant du robinet par les consommateurs (population adulte) alimentés à partir d'un puits

	Consommation quotidienne d'eau (ml/j)		
	Moyenne géométrique	Centile	
		10 ^e	90 ^e
Tous types de puits confondus (zones témoins)	1 295	450	2 700
Tous types de puits confondus (zones en surplus)	1 270	450	2 700
Puits profonds (zones témoins)	1 328	675	2 700
Puits profonds (zones en surplus)	1 265	450	2 700
Puits de surface et captage de source (zones témoins)	1 432	675	3 150
Puits de surface et captage de source (zones en surplus)	1 347	675	2 925

Le tableau 10 présente les volumes d'eau utilisés pour évaluer le risque de méthémoglobinémie chez les nourrissons. Ces volumes d'eau regroupent les populations résidant dans les zones témoins et dans les zones en surplus, étant donné le très petit effectif de l'étude.

Tableau 10 Consommation quotidienne d'eau provenant du robinet par les consommateurs (nourrissons) alimentés à partir d'un puits

	Moyenne ± écart-type (ml/j)		
	0 à 15 jours	4 semaines	8 semaines
Tous types de puits confondus	294 ± 176	464 ± 243	550 ± 307
Puits profonds	309 ± 183	456 ± 257	571 ± 311
Puits de surface et captage de source	256 ± 185	510 ± 225	487 ± 293

4.2.2 Taux de transformation nitrates - nitrites

Le tableau 11 présente la liste des études consultées pour la détermination du taux de transformation des nitrates en nitrites. Pour chacune des études consultées, on précise si cette dernière a été retenue pour le calcul du taux de transformation et, lorsque l'étude n'est pas retenue, la raison qui justifie son exclusion est donnée.

Tableau 11 Études consultées pour estimer le taux de transformation de nitrates en nitrites

Études consultées	Étude retenue (oui/non)	Raisons
Harada <i>et al.</i> , 1975	Oui	
Ishiwata <i>et al.</i> , 1975a	Oui	
Ishiwata <i>et al.</i> , 1975b	Non	Première et troisième expérimentations : les données ne permettent pas de déterminer le taux de transformation des nitrates en nitrites, puisqu'elles sont exprimées en mg de nitrates ingérés en fonction de la concentration salivaire de nitrites. Deuxième expérimentation : la quantité de nitrates ingérée par les volontaires n'est pas connue.
Ishiwata <i>et al.</i> , 1975c	Non	Présente six expérimentations <i>in vitro</i> .
Tannenbaum <i>et al.</i> , 1976	Non	Première expérimentation : les données sont présentées sous forme de moyennes et d'écart-types pour 14 individus. Deuxième et troisième expérimentations : les données ne permettent pas de déterminer le taux de transformation des nitrates en nitrites, puisqu'elles sont exprimées en mg de nitrates ingérés en fonction de la concentration salivaire de nitrites.
Spiegelhalder <i>et al.</i> , 1976	Oui	
Eisenbrand <i>et al.</i> , 1980	Non	Présente les données de Spiegelhalder <i>et al.</i> , 1976 (revue de littérature).
Stephany and Schuller, 1980	Non	Aucune donnée disponible pour permettre le calcul du taux de conversion des nitrates en nitrites. Les auteurs proposent malgré tout un taux de conversion de 6,3 mol %.
Walters and Smith, 1981	Non	Deux premières expérimentations : la quantité de nitrates ingérée par les volontaires n'est pas connue. Troisième et quatrième expérimentations : les données ne permettent pas de déterminer le taux de transformation des nitrates en nitrites, puisqu'elles sont exprimées en mg de nitrates ingérés en fonction de la concentration salivaire de nitrites.
ECETOC, 1988	Non	Aucune donnée expérimentale (revue de littérature).
Bruning-Fann <i>et al.</i> , 1993	Non	Aucune donnée expérimentale (revue de littérature).

Comme le tableau 11 l'indique, trois études ont été retenues pour le calcul du taux de transformation des nitrates en nitrites. Il s'agit des études de Harada *et al.*, 1975, de Ishiwata *et al.*, 1975 et de Spiegelhalder *et al.*, 1976.

Les lignes qui suivent résument les données présentées par ces auteurs, les transformations apportées à ces données pour le calcul du taux de transformation ainsi que la justification quant à l'exclusion de certaines données.

Harada *et al.*, 1975

Le tableau 2 de l'article de Harada *et al.*, 1975 présente les quantités de nitrates et de nitrites ingérées par un individu pendant six jours ainsi que les quantités moyennes de nitrates et de nitrites sécrétées pour chacune des journées.

Pour le calcul du taux de transformation des nitrates en nitrites, les données du tableau 2 présentées sous forme de mg de nitrates ingérés et de nitrites sécrétées ont été transformées en moles. Par la suite, nous avons déterminé le rapport entre la quantité de nitrites sécrétées (mole) et la quantité de nitrates ingérées (mole).

Les données des jours 3, 4 et 6 ont cependant dû être exclues, puisque la quantité de nitrates ingérées présentait une proportion trop faible par rapport à la quantité de nitrates endogènes formées.

Aussi, le tableau 3 de l'article présente les quantités de nitrates et de nitrites ingérées par un individu pendant deux jours. Quant au tableau 4, il présente la quantité moyenne de nitrates et de nitrites sécrétée pour les deux jours. Les données provenant de ces deux tableaux ont donc été utilisées pour le calcul du taux de transformation. Les modifications apportées aux données d'origine sont les mêmes que pour les données du tableau 2.

Ishiwata *et al.*, 1975a

L'article d'Ishiwata *et al.* (1975) présente six expérimentations. Lors de chacune de ces expérimentations, une diète de base faible en nitrates, ou la même diète de base supplémentée d'un aliment riche en nitrates (laitue, chou chinois, épinards, radis) ou de nitrate de sodium (600 mg ou 200 mg) a été ingérée par un individu. Les expérimentations se sont déroulées sur deux jours, à l'exception de l'expérimentation avec le chou chinois salé qui a été réalisée durant quatre jours. Lors de ces expérimentations, l'individu ingérait la diète de base pour une journée, et la diète de base supplémentée de nitrates l'autre journée.

Aux tableaux 1 à 6 de l'article, on trouve donc les quantités de nitrates et de nitrites ingérées (diète de base ou diète enrichie de nitrates) ainsi que les quantités de nitrates et de nitrites sécrétées dans la salive pour chacune des journées d'expérimentation.

Pour le calcul du taux de transformation des nitrates en nitrites, les données des tableaux 1 à 6, présentées sous forme de mg de nitrates ingérés et de nitrites sécrétés, ont été transformées en moles. Par la suite, le rapport entre la quantité de nitrites sécrétée (mole) et la quantité de nitrates ingérée (mole) a été déterminé.

Cependant, ce ne sont pas toutes les données présentées aux tableaux 1 à 6 qui ont pu être utilisées pour déterminer le taux de transformation des nitrates en nitrites puisque, pour les jours où seule la diète de base était consommée, la quantité de nitrates ingérée présentait une proportion trop faible par rapport à la quantité de nitrates endogènes formée. Il s'agit du jour 2 dans le cas des expérimentations avec la laitue, le chou chinois salé (et le jour 4) et le nitrate de sodium (200 mg) et du jour 1 pour les expériences avec les épinards, les radis et le nitrate de sodium (600 mg). Au total, 7 des 14 résultats d'expérimentation ont pu être conservés pour le calcul du taux de transformation des nitrates en nitrites.

Spiegelhalder *et al.*, 1976

Les données présentées à la figure 2(b) de l'article de Spiegelhalder *et al.* (1976) proviennent de 30 expériences menées avec 11 volontaires ayant ingéré des quantités de nitrates variant entre 30 et

550 mg à partir de jus de légumes ou d'épinards. Les données sont représentées sur un graphique qui illustre les quantités de nitrates ingérées (mg) en fonction de l'augmentation des nitrites sécrétés dans la salive (mg).

Pour le calcul du taux de transformation des nitrates en nitrites, les données de la figure 2(b) ont, dans un premier temps, été extrapolées à partir du graphique puis transformées en moles. Par la suite, le rapport entre la quantité de nitrites sécrétée (mole) et la quantité de nitrates ingérée (mole) a été déterminé.

Cependant, 6 données sur 30 n'ont pu être considérées dans le calcul du taux de transformation des nitrates en nitrites parce qu'il était impossible de procéder à leur extrapolation à partir du graphique.

Finalement, les trois études retenues ont permis de déterminer, à partir des données de nitrates ingérés et de nitrites sécrétés, 36 valeurs correspondant à des taux de transformation de nitrates en nitrites. Au total, 16 taux de transformation ont dû être éliminés pour les raisons présentées ci-dessus.

Le tableau 12 présente les moyennes arithmétique et géométrique, les écarts-types arithmétique et géométrique, la médiane ainsi que les 10^e, 90^e et 95^e centiles du taux de transformation des nitrates en nitrites obtenu à partir des trois études citées précédemment.

Tableau 12 Résumés des taux de transformation calculés à partir des différentes études

	Moy. arith.	Moy. géom.	Écart-type	Éc.-type géom.	Médiane	Centiles		
						10	90	95
Taux de transformation nitrates-nitrites	5,31	3,46	3,62	3,54	4,46	1,11	10,95	11,02

4.2.3 Apport des principaux précurseurs dans les aliments

Nous retrouvons au tableau 13 l'apport journalier de quelques précurseurs aminés calculés à partir des concentrations rapportées dans les aliments et des quantités d'aliments consommés en moyenne par jour par la population. En termes de mg/kg, ce sont les amines primaires qui constituent la classe de précurseurs ayant les apports les plus élevés. Il faut cependant rappeler encore une fois que les données concernant les apports en précurseurs sont très déficientes et qu'il est possible, et même probable, que certains précurseurs aminés puissent se retrouver en concentration supérieure dans les aliments. De même, il n'est pas exclu non plus que les précurseurs présentés au tableau 13 puissent se trouver dans d'autres aliments que ceux que nous avons utilisés pour les présents calculs.

Tableau 13 Doses journalières de précurseurs aminés (mg/kg de poids corporel)

Amines primaires					
Méthylamine	Tyramine	Cadavérine	Putrescine	Spermidine	Dopamine
1,97 X 10 ⁻²	5,15 X 10 ⁻¹	2,44 X 10 ⁻¹	1,54 X 10 ⁻¹	1,11 X 10 ⁻¹	1,79 X 10 ⁻³
Amines secondaires			Arylamines		
Diméthylamine	Diéthylamine	Pyrrolidine	N-méthylbenzylamine	Aniline	N-méthylaniline
1,63 X 10 ⁻²	3,30 X 10 ⁻³	3,72 X 10 ⁻³	2,87 X 10 ⁻³	6,11 X 10 ⁻³	1,05 X 10 ⁻²

4.3 ÉVALUATION DU RISQUE

4.3.1 Méthémoglobinémie

Les concentrations moyennes et maximales de méthémoglobinémies résultant des simulations sont présentées au tableau 14 pour tous types de puits confondus, au tableau 15 pour les puits profonds et au tableau 16 pour les puits de surface. Nous avons rapporté les 95^e et 97,5^e percentiles de la distribution des niveaux de méthémoglobine obtenus lors des simulations. Le 50^e percentile n'a pas été rapporté étant donné qu'il ne représente jamais une augmentation de la méthémoglobinémie cliniquement significative ($\ll 0,1\%$).

Tableau 14 Niveaux moyen et maximal de méthémoglobine pour tous types de puits confondus

Âge		Niveaux de méthémoglobine (%)			
		95 ^e percentile		97,5 ^e percentile	
		Moyen	Maximal	Moyen	Maximal
0-15 jours	Témoins	0	0	0	0
	Exposés	0	0	1	1
4 semaines	Témoins	0	0	0	1
	Exposés	0	1	1	2
8 semaines	Témoins	0	0	0	0
	Exposés	0	1	1	1

Tableau 15 Niveaux moyen et maximal de méthémoglobine pour les puits profonds

Âge		Niveaux de méthémoglobine (%)			
		95 ^e percentile		97,5 ^e percentile	
		Moyen	Maximal	Moyen	Maximal
0-15 jours	Témoins	0	0	0	0
	Exposés	0	0	1	1
4 semaines	Témoins	0	0	0	0
	Exposés	0	1	1	1
8 semaines	Témoins	0	0	0	0
	Exposés	0	1	1	1

Tableau 16 Niveaux moyen et maximal de méthémoglobine pour les puits de surface

Âge		Niveaux de méthémoglobine (%)			
		95 ^e percentile		97,5 ^e percentile	
		Moyen	Maximal	Moyen	Maximal
0-15 jours	Témoins	0	0	0	1
	Exposés	0	1	1	1
4 semaines	Témoins	0	1	1	1
	Exposés	1	1	2	2
8 semaines	Témoins	0	1	1	1
	Exposés	1	1	1	2

À la lumière de ces résultats de simulation, nous pouvons constater que, selon les concentrations de nitrates mesurées dans les territoires étudiés, il apparaît peu probable qu'une augmentation des niveaux de méthémoglobine puisse être observée chez les nourrissons. Bien que le modèle proposé nous permette de constater que l'augmentation des niveaux de méthémoglobine est légèrement plus élevée chez les nourrissons du territoire exposé, et plus particulièrement chez ceux alimentés par un puits de surface, ces augmentations demeurent trop faibles pour pouvoir être observées sur le terrain.

Une analyse de sensibilité a également été réalisée pour cette évaluation du risque parallèlement aux simulations Monte Carlo. Ceci nous permet de connaître quelle proportion de la variabilité du système est attribuable à chaque paramètre. Les concentrations de nitrates et le taux de transformation de nitrates en nitrites sont les deux variables responsables de la plus grande partie de la variabilité du système. Dans la zone en surplus, 70 à 85 % de la variabilité est liée aux concentrations de nitrates et 60 à 70 % dans la zone témoin. En ce qui concerne le taux de transformation de nitrates en nitrites, il explique 8 à 15 % de la variabilité dans la zone en surplus et 17 à 20 % dans la zone contrôle.

4.3.2 Cancer

Évaluation qualitative du risque

Nous retrouvons au tableau 17 les résultats des calculs des risques comparatifs, c'est-à-dire le risque cancérigène des NOC potentiellement formés en comparaison du risque représenté par le NDMA déjà préformé que nous trouvons dans l'alimentation.

La première constatation que nous pouvons faire à la lumière de ces résultats est que les concentrations de nitrates mesurées lors de la campagne d'échantillonnage des puits n'apportent pas de risque de cancer plus important que celui pouvant être lié à la consommation de NDMA déjà présente dans l'alimentation. La valeur la plus élevée des risques relatifs est de 0,038 pour le Nitrosoaniline, ce qui signifie que le risque de cancer associé au NDMA se trouvant dans l'alimentation est 26 fois plus élevé que celui pouvant découler de la formation *in vivo* de Nitrosoaniline lorsque la concentration de nitrates est de 10,06 mg/l. Il faut également rappeler que cette estimation de risque est plutôt conservatrice étant donné qu'elle a été réalisée avec le 95^e percentile de la distribution des concentrations de nitrates. Il faut cependant ajouter que, vu la rareté des données d'exposition aux précurseurs ou des études toxicologiques, le risque comparatif n'a pu être calculé que pour un nombre restreint de NOC.

Pour un NOC formé dans l'estomac, les risques comparatifs sont toujours inférieurs dans la zone témoin à ceux calculés dans la zone en surplus de fumier (pour les 95^e percentiles des concentrations de nitrates dans l'eau). Il est également pertinent de souligner que tous les NOC pour lesquels nous avons pu calculer un risque comparatif étaient formés à la suite d'une réaction d'ordre « 2 ». Cela signifie qu'une augmentation des concentrations de nitrates résultera en une augmentation à la puissance 2 (au carré) des quantités de NOC formés. L'augmentation du risque se fera donc également à la puissance 2.

Évaluation quantitative du risque

Nous retrouvons au tableau 18 les résultats des simulations Monte Carlo pour l'évaluation du risque calculée pour le NDMA, le NDEA et le NPYR. Étant donné que le calcul des quantités de NOC formés a été fait en attribuant une distribution possible de valeurs à la majorité des éléments de l'équation (voir section 3.3.2), nous obtenons ainsi une distribution de doses probable pour les trois NOC concernés et, conséquemment, une distribution d'excès de risques de cancer qui leur sont liés. Nous avons présenté au tableau 18 le 50^e percentile représentant la tendance centrale et les 95^e et 97,5^e percentiles illustrant les tendances extrêmes.

On constate que l'excès de risque de cancer associé à la formation dans l'estomac de NDMA, NDEA et NPYR est très faible et peut être considéré comme négligeable, et ce, même si l'on considère le 97,5^e percentile de la distribution. Aucun excès de cancer causé par la présence de nitrates dans l'eau des puits ne devrait être détectable dans les populations à l'étude.

Tableau 17 Rapport entre le risque de cancer estimé pour les NOC formés *in vivo*, sur le risque de cancer associé à la consommation de NDMA préformée dans les aliments (risque comparatif)

NOC	Zones	Puits		
		Tous types de puits confondus	Puits profonds	Puits de surface et de captage
<i>Amines primaires</i>				
Nitrosospermidine	Surplus	$2,5 \times 10^{-6}$	$1,5 \times 10^{-6}$	$4,5 \times 10^{-6}$
	Témoin	$3,8 \times 10^{-7}$	$2,0 \times 10^{-7}$	$1,1 \times 10^{-6}$
Nitrosotyramine	Surplus	$1,2 \times 10^{-4}$	$7,3 \times 10^{-5}$	$2,2 \times 10^{-4}$
	Témoin	$1,9 \times 10^{-7}$	$9,6 \times 10^{-6}$	$5,5 \times 10^{-5}$
Nitrosocadavérine	Surplus	$1,6 \times 10^{-5}$	$9,3 \times 10^{-6}$	$2,8 \times 10^{-5}$
	Témoin	$2,4 \times 10^{-6}$	$1,2 \times 10^{-6}$	$7,0 \times 10^{-6}$
Nitrosoputrescine	Surplus	$1,1 \times 10^{-5}$	$6,8 \times 10^{-6}$	$2,0 \times 10^{-5}$
	Témoin	$1,75 \times 10^{-6}$	$8,9 \times 10^{-7}$	$5,2 \times 10^{-6}$
Nitrosométhylamine	Surplus	$2,1 \times 10^{-5}$	$1,2 \times 10^{-5}$	$3,7 \times 10^{-5}$
	Témoin	$3,2 \times 10^{-6}$	$1,6 \times 10^{-6}$	$9,3 \times 10^{-6}$
Nitrosodopamine	Surplus	$7,6 \times 10^{-8}$	$4,5 \times 10^{-8}$	$1,4 \times 10^{-7}$
	Témoin	$1,2 \times 10^{-8}$	$6,0 \times 10^{-9}$	$3,4 \times 10^{-8}$
<i>Amines secondaires</i>				
Nitrosodiméthylamine	Surplus	$4,73 \times 10^{-6}$	$2,8 \times 10^{-6}$	$8,5 \times 10^{-6}$
	Témoin	$7,2 \times 10^{-7}$	$3,7 \times 10^{-7}$	$2,1 \times 10^{-6}$
Nitrosodiéthylamine	Surplus	$3,0 \times 10^{-6}$	$1,8 \times 10^{-6}$	$5,3 \times 10^{-6}$
	Témoin	$4,5 \times 10^{-7}$	$2,3 \times 10^{-7}$	$1,3 \times 10^{-6}$
Nitrosopyrrolidine	Surplus	$1,7 \times 10^{-7}$	$1,0 \times 10^{-7}$	$3,1 \times 10^{-7}$
	Témoin	$2,6 \times 10^{-8}$	$1,3 \times 10^{-8}$	$7,7 \times 10^{-8}$
Nitroso-N-méthylbenzylamine	Surplus	$2,0 \times 10^{-6}$	$1,2 \times 10^{-6}$	$3,6 \times 10^{-6}$
	Témoin	$3,1 \times 10^{-7}$	$1,6 \times 10^{-7}$	$9,1 \times 10^{-7}$
<i>Arylamine</i>				
Nitrosométhylaniline	Surplus	0,016	0,0095	0,029
	Témoin	0,0025	0,0013	0,0072
Nitrosoaniline	Surplus	0,021	0,013	0,038
	Témoin	0,0033	0,0017	0,0096

Tableau 18 Distribution des risques de cancer pour le NDMA, le NDEA et le NPYRR pour la zone en surplus de fumier et la zone témoin

Composés N-Nitrosés	Zones	Percentiles		
		50 ^e	95 ^e	97,5 ^e
Nitrosodiméthylamine				
Tous types de puits	Surplus	$2,07 \times 10^{-12}$	$1,99 \times 10^{-8}$	$1,41 \times 10^{-7}$
	Témoins	$8,21 \times 10^{-12}$	$5,46 \times 10^{-9}$	$1,99 \times 10^{-8}$
Puits profonds	Surplus	$9,00 \times 10^{-13}$	$1,30 \times 10^{-8}$	$7,68 \times 10^{-8}$
	Témoins	$7,09 \times 10^{-12}$	$4,01 \times 10^{-9}$	$1,31 \times 10^{-8}$
Puits de surface	Surplus	$5,90 \times 10^{-11}$	$8,79 \times 10^{-8}$	$3,17 \times 10^{-7}$
	Témoins	$3,64 \times 10^{-11}$	$2,70 \times 10^{-8}$	$8,96 \times 10^{-8}$
Nitrosodiéthylamine				
Tous types de puits	Surplus	$2,43 \times 10^{-12}$	$2,37 \times 10^{-8}$	$1,31 \times 10^{-7}$
	Témoins	$9,12 \times 10^{-12}$	$5,77 \times 10^{-9}$	$1,74 \times 10^{-8}$
Puits profonds	Surplus	$9,92 \times 10^{-13}$	$1,32 \times 10^{-8}$	$7,77 \times 10^{-8}$
	Témoins	$7,68 \times 10^{-12}$	$3,90 \times 10^{-9}$	$1,19 \times 10^{-8}$
Puits de surface	Surplus	$6,64 \times 10^{-11}$	$3,32 \times 10^{-8}$	$3,08 \times 10^{-7}$
	Témoins	$3,96 \times 10^{-11}$	$2,69 \times 10^{-8}$	$9,00 \times 10^{-8}$
Nitrosopyrrolidine				
Tous types de puits	Surplus	$1,80 \times 10^{-14}$	$1,69 \times 10^{-10}$	$9,62 \times 10^{-10}$
	Témoins	$6,50 \times 10^{-14}$	$4,30 \times 10^{-11}$	$1,34 \times 10^{-10}$
Puits profonds	Surplus	$7,23 \times 10^{-15}$	$9,57 \times 10^{-11}$	$5,44 \times 10^{-10}$
	Témoins	$5,71 \times 10^{-14}$	$2,76 \times 10^{-11}$	$9,13 \times 10^{-11}$
Puits de surface	Surplus	$4,77 \times 10^{-13}$	$5,86 \times 10^{-10}$	$2,23 \times 10^{-9}$
	Témoins	$2,90 \times 10^{-13}$	$1,89 \times 10^{-10}$	$6,45 \times 10^{-10}$

La non-détection d'un excès de cancer est justifiée par le fait que pour les catégories « tous types de puits » et « puits profonds » le 50^e percentile du risque calculé est légèrement supérieur dans le cas du groupe témoin que pour le groupe en surplus de fumier. Ces résultats ne sont pas vraiment surprenants et ils concordent avec les valeurs des concentrations de nitrates présentées au tableau 6. En effet, les moyennes géométriques et les médianes des catégories « tous types de puits » et « puits profonds » ont des valeurs plus élevées dans le groupe témoin que dans le groupe en surplus de fumier. En plus, parallèlement à ce qui est mentionné dans la section 4.1, à savoir que l'effet du surplus de fumier sur l'eau souterraine est surtout observé au niveau des valeurs extrêmes des concentrations de nitrates dans l'eau, les risques de cancers seront légèrement supérieurs dans la zone en surplus pour les 95^e et 97,5^e percentiles, et ce, pour tous les types de puits.

Une analyse de sensibilité a également été réalisée pour cette évaluation quantitative du risque simultanément aux simulations Monte Carlo. Ceci nous permet de connaître quelle proportion de la variabilité du système est attribuable à chaque paramètre. Les concentrations de nitrates et le taux de transformation de nitrates en nitrites sont les deux variables responsables de la plus grande partie de la variabilité du système. Selon le type de puits ou le NOC en cause, les nitrates seront responsables de 65 à 85 % de la variabilité, alors que le taux de transformation de nitrates en nitrites le sera pour 10 à 20 %.

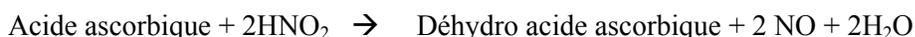
5 DISCUSSION

À la lumière des évaluations du risque réalisées dans la présente étude et malgré toutes les limites et incertitudes qui leur sont associées, nous pouvons considérer que le risque toxique associé aux nitrates couru par les populations vivant dans les zones en surplus de fumier est très faible. Il est même très peu probable que l'on puisse détecter quelque effet que ce soit dans une étude épidémiologique.

Malgré toutes les lacunes dont nous discuterons un peu plus loin, nous pouvons tout de même considérer que ces évaluations du risque sont conservatrices et, par le fait même, sécuritaires. Ce conservatisme provient en grande partie de l'hypothèse de base que nous avons faite, à savoir que tous les nitrites formés ne réagissaient qu'avec les cibles (ex. : fer de l'hémoglobine, NDMA, NDEA, etc.). Nous sommes conscients qu'en réalité les nitrites formés peuvent réagir en même temps avec plusieurs autres cibles présentes. La dose de nitrites ne sera donc pas disponible pour un seul réactif mais se distribuera entre tous ceux présents, selon les affinités. Ces affinités n'ont pas fait l'objet de beaucoup d'études jusqu'à présent.

Les évaluations du risque n'ont pas non plus tenu compte de la présence d'inhibiteurs (ex. : antioxydants comme la vitamine C), des réactions des nitrites avec le fer de l'hémoglobine ou avec les précurseurs aminés. Nous avons vu à la section 2.3.1.2 que l'induction de tumeurs chez les animaux de laboratoire auxquels on administrait conjointement des nitrites et un précurseur aminé pouvait être inhibée par la vitamine C, l'acide gallique, la fève soya ou du concentré de thé. La formation de NOC chez l'humain pourrait également être inhibée par l'administration de vitamine C ou de thé vert (voir section 2.3.2). Cette inhibition possible n'a donc pas été considérée, car il demeure pour l'instant trop d'inconnus. Nous ne connaissons pas tous les inhibiteurs possibles, et leurs « doses » en provenance de l'alimentation demeurent encore inconnues. Leurs mécanismes d'actions sont également très peu documentés et, en plus, il est possible qu'à faibles doses certaines substances (ex. : thé vert) inhiberaient la formation de NOC, mais qu'à fortes doses elles pourraient l'activer.

La vitamine C agirait par une réaction d'oxydo-réduction (Mirvish 1986). Dans l'équation proposée par Mirvish, la vitamine C (acide ascorbique) est oxydée par le NO₂ qui se trouve ainsi réduit et donc incapable de réagir soit avec le fer de l'hémoglobine ou les précurseurs aminés.



Nous voyons qu'une mole d'acide ascorbique peut réduire 2 moles de nitrites. Le fait que l'alimentation contienne en général un minimum d'apport en vitamine C et que nous n'en ayons pas tenu compte rend l'interprétation sécuritaire. Pour être capable cependant de l'intégrer dans l'évaluation du risque, il faudrait tout d'abord être capable de décrire à l'intérieur de l'organisme les variations des concentrations de vitamines C parallèlement aux variations des concentrations de nitrites.

Cette évaluation du risque, ainsi que la revue de littérature exhaustive qui l'accompagne, nous a permis de constater que, bien que la contamination des eaux souterraines par les nitrates soit répandue dans le monde entier, il demeure toujours beaucoup de lacunes sur le plan de nos connaissances. Une de ces lacunes concerne le taux de transformation de nitrates en nitrites. Bien que tous les problèmes de santé liés aux nitrates reposent sur cette transformation, notre revue de littérature portant sur ce sujet nous a permis de constater que cette question est loin d'être totalement éclaircie. Nous avons pu noter, entre autres, que le fait de ne pas soustraire le niveau de base de nitrites dans la salive provenant de la formation endogène de nitrates pouvait faire surestimer le taux de transformation, en particulier aux faibles doses de nitrates. De plus, aucune étude n'a mesuré ce taux de transformation chez les enfants, et encore moins chez les nourrissons.

Enfin, nous pouvons rappeler que les évaluations de risque réalisées ici ne considèrent que l'apport en nitrates provenant des puits. Il serait intéressant, lors de la réalisation de travaux futurs, de comparer ces risques à ceux associés aux nitrates provenant de l'alimentation ou encore à la formation endogène de nitrates.

Nous allons maintenant commenter plus en détail chacune des évaluations du risque prises individuellement.

Méthémoglobinémie

Le modèle élaboré dans le cadre de la présente étude pour prédire les risques de méthémoglobinémie ne prévoit pas d'augmentation notable de niveaux de méthémoglobine chez les nourrissons aux concentrations de nitrates relevées sur les territoires à l'étude. Ce résultat ne nous surprend pas vraiment compte tenu des faibles concentrations de nitrates qui étaient de beaucoup inférieures aux normes existantes pour l'eau potable.

Nous avons également constaté que les concentrations de nitrates et le taux de transformation de nitrates en nitrites sont les deux paramètres qui contribuent le plus à la variabilité du système. Ceci soulève des interrogations concernant des risques individuels lorsqu'un nourrisson est exposé à des concentrations plus élevées de nitrates (ex. : 36 mg-N/l, la concentration la plus élevée mesurée dans cette étude). De plus, comme nous l'avons mentionné auparavant, aucune étude n'a été réalisée chez les enfants pour estimer le taux de transformation de nitrates en nitrites. Ce point est pourtant d'une très grande importance pour être en mesure de statuer sur le bien-fondé de la norme actuelle (voir section 2.2.1).

Pour tenter de répondre à ces questions, nous avons repris le modèle élaboré ici et, tout en gardant les valeurs des paramètres identiques, nous avons, dans un premier temps, donné aux concentrations de nitrates des valeurs fixes de 10, 20 et 36 mg-N/l. Dans un deuxième temps, en considérant ces mêmes concentrations de nitrates, nous avons fixé le taux de transformation de nitrate en nitrites à 10 %. Nous présentons au tableau 19 les résultats de ces calculs dans le cas d'un nourrisson âgé de 4 semaines et buvant l'eau d'un puits de surface. Les résultats sont présentés au tableau 19.

Le tableau 19 est très intéressant, et il valide en quelque sorte notre modèle. Nous voyons qu'à la concentration de 10 mg-N/l le risque de présenter une méthémoglobinémie de 10 % est à peu près nul, et ce, même si le taux de transformation de nitrates en nitrites est de 10 %. Par contre, les nourrissons consommant une eau contenant 20 mg-N/l de nitrates présentent environ 2,5 % de risques d'avoir une méthémoglobinémie de 10 % si le taux de transformation nitrates-nitrites est de 3 %, et d'environ du double (5 %) s'il est de 10 %. Ceci correspond assez bien aux données de la littérature (voir section 2.2.2) montrant que ce ne sont pas tous les enfants qui développeront une méthémoglobinémie de 10 % à des concentrations de NO₃ de 20 mg-N/l. Certains le feront, et cela a d'autant plus de risques de se produire si le taux de transformation NO₃-NO₂ est élevé. Enfin, à une concentration de 36 mg-N/l, le risque de développer une méthémoglobinémie importante sera plus grand. En fait, le nourrisson aurait entre 20 et 30 % des risques de développer une méthémoglobine supérieure à 10 %.

Tableau 19 Effets sur le niveau de méthémoglobine (%), pour un nourrisson de 4 semaines exposé à différentes concentrations de nitrates

Concentration NO ₃ (mg-N/l)	Méthémoglobine	Taux de transformation NO ₃ -NO ₂					
		3 %			10 %		
		50 ^e	95 ^e	97,5 ^e	50 ^e	95 ^e	97,5 ^e
10	moyenne	1	3	5	2	5	7
	maximale	1	5	7	2	6	8
20	moyenne	1	7	10	3	10	14
	maximale	1	9	13	4	12	16
36	moyenne	2	12	18	5	18	25
	maximale	3	16	24	8	22	28

Ces quelques constatations doivent nous rappeler que, même si, dans la population exposée à un surplus de fumier, nous avons peu de risques de voir un enfant développer un problème de méthémoglobinémie, sur le plan individuel, le risque est toujours présent, surtout si les concentrations de nitrates sont supérieures à 20 mg-N/l. En plus, nous pouvons également constater qu'il serait de première importance de déterminer avec plus de précision le taux de transformation de nitrates en nitrites.

Enfin, un dernier point mérite d'être soulevé. Les constantes de réparation (ou d'élimination, K_{el}) ne sont pas non plus tellement bien documentées. Bien que l'on mentionne dans plusieurs ouvrages que ce processus de réparation de la méthémoglobine est deux fois moins efficace chez les nourrissons que chez les adultes, il est très difficile, voire impossible, de trouver des données précises sur ce plan, et nous avons dû les estimer.

Cancer

Le faible risque de cancer calculé dans cette étude pour la population exposée n'est pas surprenant compte tenu des faibles concentrations de nitrates mesurées dans les puits. Ce faible risque concorde également avec les études épidémiologiques souvent contradictoires.

L'évaluation du risque cancérigène réalisée ici peut être qualifiée d'exploratoire compte tenu des incertitudes importantes touchant les différents paramètres. En tout premier lieu, tout comme pour la problématique de la méthémoglobinémie, il faudrait définir avec plus de précision le taux de transformation de nitrates en nitrites. Cela est d'autant plus important que, pour certaines classes de précurseurs aminés (ex. : amines), la formation de NOC est proportionnelle au carré de la concentration de nitrites. En pratique, ceci signifie que, si le taux de transformation de nitrates en nitrites était de 6 % au lieu de 3 %, la quantité de NOC formée ne serait pas doublée mais quadruplée.

Une autre lacune très importante dans l'évaluation du risque cancérigène est l'absence de données concernant les apports de plusieurs précurseurs aminés dans les aliments. En fait, nous pouvons noter l'absence totale de données pour certaines classes de précurseurs. De plus, on soupçonne certains de ces précurseurs (ex. : urées, guanidines) de former des NOC possédant un potentiel cancérigène supérieur à celui du NDMA, NDEA et NPYRR qui sont des NOC très étudiés. En plus, dans certains cas comme la méthylurée, par exemple, la constante de nitrosation présente une valeur élevée, ce qui signifie que l'on risque d'atteindre des concentrations du NOC correspondant beaucoup plus élevées pour une même concentration de nitrates.

Compte tenu du nombre important de précurseurs présents dans l'alimentation, il pourrait cependant être fastidieux de vouloir tous les étudier. Il faudrait peut-être envisager la possibilité de déterminer des indicateurs pour les différentes classes de précurseurs.

Enfin, un dernier point, et non le moindre, concerne l'amélioration de nos connaissances au sujet des inhibiteurs de formations des NOC. Il faudra très certainement concevoir des protocoles expérimentaux très rigoureux pour mieux définir quels sont les principaux, et surtout leur mécanisme d'action impliqué. Ce point est probablement le plus complexe d'entre tous et pourrait être étudié à l'aide de modélisation pour être en mesure de tenir compte de tous les paramètres.

6 CONCLUSION

Le présent travail nous a permis de nous rassurer quant aux principaux risques auxquels les populations vivant dans les zones d'agriculture intensive peuvent être exposées par rapport aux nitrates. Ce travail nous a permis de réaliser une revue très exhaustive des données de la littérature scientifique concernant les effets à la santé associés aux nitrates. Nous avons maintenant une connaissance plus globale de cette problématique. Plusieurs travaux de recherche seront encore nécessaires pour être en mesure de répondre avec précision aux différentes questions liées aux nitrates et touchant la santé. En résumé, il est primordial de mieux définir le taux de transformation *in vivo* de nitrates en nitrites, et ce, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Il faudra également mieux documenter l'apport des différents précurseurs aminés, et peut-être définir des indicateurs pour les différentes classes. Enfin, il faudra également mieux comprendre le rôle joué par certains composés ayant un effet protecteur ainsi que leur mécanisme d'action. Ce dernier point est sûrement le plus complexe, mais s'avère très important pour comprendre les différentes interactions pouvant exister entre les contaminants et l'alimentation, et son utilité déborde même l'étude des nitrates. Par ailleurs, comme l'a bien démontré la revue de littérature, les données épidémiologiques, particulièrement pour le risque de cancer mais aussi pour le risque de méthémoglobinémie, sont très limitées. D'autres études épidémiologiques pourraient être utiles à l'évaluation du risque.

7 RÉFÉRENCES

- Avery A.A. (1999), Infantile methemoglobinemia : reexamining the role of drinking water nitrates. *Environ Health Perspect*, **107**, p. 583-586.
- Bruning-Fann, C.S. et Kaneene, J.B. (1993), The effect of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds on human health : A review, *Vet Human Toxicol*, **35**, p. 521-538.
- 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**, p. 268-270.
- Chartrand, J., Levallois, P., Gauvin, D., Gingras, S., Makuza, A., Ayotte, P. et Phaneuf, D. (2000), *La contamination de l'eau des puits privés de l'île d'Orléans (Québec) par les nitrates : analyse de risque à la santé*, dans *Facing the next millenium : New challenges to the production of quality drinking water*, (Ed, W. Robertson) CWWA, Ottawa, pp. 274-290.
- Comly, H.H. (1945), Cyanosis in infants caused by nitrates in well water, *JAMA*, **129**, 112-116.
- Curry, S. (1982), Methemoglobinemia, *Ann Emerg Med*, **11**, 214-221.
- ECETOC (1988), *Nitrate and drinking water*, Technical report No 27, European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre, Bruxelles, Belgique.
- Eisenbrand, G., Spiegelhalder, B. et Preussmann, R. (1980), Nitrate and nitrite in saliva, *Oncology*, **37**, 227-231.
- Ernst, H., Ohshima, H., Bartsch, H., Mohr, U. et Reichart, P. (1987), Tumorigenicity study in Syrian hamsters fed areca nut together with nitrite, *Carcinogenesis*, **8**(12), 1843-1846.
- Fong, L.Y.Y., Wong, F.W.T. et Chan, W.C. (1980), *Do chronic urinary tract infections induce cancer in the rat fed nitrate and aminopyrine?* In : Walker, E.A., Griucute, L., Castegnaro, M. et Borzsonyi, M. Eds. *N-nitroso compounds. Analysis, formation and occurrence* (IARC scientific publications No 41), Lyon, International Agency for Research on Cancer, p. 693-704.
- Forman, D. (1989), Are nitrates a significant risk factor in human cancer?, *Cancer Surveys*, **8**, 443-458.
- Freedman, D.M., et al. (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 sample mammalian assay for mutagenesis, *Mutat Res*, **37**(1), 67-76.
- Gangolli, S.D., van den Brandt, P.A., Feron, V.J., Janzowsky, C., Koeman, J.H., Speijers, G.J.A., Spiegelhalder, B., Walker, R. et Wishnok, J.S. (1994), Nitrate, nitrite and N-nitroso compounds, *Eur J Pharmacol*, **292**(1), 1-38.
- Gouvernement du Québec (2001), Règlement sur la qualité de l'eau potable L.R.Q., c. Q-2, r.18.1.1.
- Greenblatt, M. et Mirvish, S.S. (1973), Dose-response studies with concurrent administration of piperazine and sodium nitrite to strain mice, *J Natl Cancer Inst*, **50**, 119-124.

- Harada, M., Ishiwata, H., Nakamura, Y., Tanimura, A. et Ishidate, M. (1975), Studies on *in vivo* formation of nitroso compounds (I) : Changes of nitrite and nitrate concentrations in human saliva after ingestion of salted chinese cabbage, *J Food Hyg Soc*, **16**(1), p.11-18.
- Hegesh, E. et Shiloah, J. (1982), Blood nitrates and infantile methemoglobinemia, *Clin Chim Acta*, **125**(2), 107-115.
- Hesseling, P.B., Toens, P.D. et Visser, H. (1991), An epidemiological survey to assess the effect of well-water nitrates on infant health at Rietfontein in the northern Cape Province, South Africa, *South African Journal of Science*, **87**, 300-304.
- IRIS (1991), *Nitrate* (CASRN 14797-55-8), Integrated Risk Information System, U.S. Environmental Protection Agency <http://www.epa.gov/iris/subst/0076.htm>.
- IRIS (1993a), *N-Nitrosodiethylamine* (CASRN 55-18-5), Integrated Risk Information System, U.S. Environmental Protection Agency <http://www.epa.gov/iris/subst/0042.htm>.
- IRIS (1993b), *N-Nitrosodimethylamine* (CASRN 62-75-9), Integrated Risk Information System, U.S. Environmental Protection Agency <http://www.epa.gov/iris/subst/0045.htm>.
- IRIS (1994), *N-Nitrosopyrrolidine* (CASRN 930-55-2), Integrated Risk Information System, U.S. Environmental Protection Agency <http://www.epa.gov/iris/subst/0081.htm>.
- Ishiwata, H., Boriboon, P., Nakamura, Y., Harada, M., Tanimura, A. et Ishidate, M. (1975a), Studies on *in vivo* formation of nitroso compounds (II) : Changes of nitrite and nitrate concentrations in human saliva after ingestion of vegetable or sodium nitrate, *J Food Hyg Soc*, **16**(1), 19-24.
- Ishiwata, H., Tanimura, A. et Ishidate, M. (1975b), Studies on *in vivo* formation of nitroso compounds (III) : Nitrite and nitrate concentrations in human saliva collected from salivary ducts, *J Food Hyg Soc*, **16** (2), 89-92.
- Ishiwata, H., Boriboon, P., Harada, M., Tanimura, A. et Ishidate, M. (1975c), Studies on *in vivo* formation of nitroso compounds (IV) : Changes of nitrite and nitrate concentrations in incubated human saliva, *J Food Hyg Soc*, **16**(2), 93-98.
- Johnson, C.J., Bonrud, P.A., Dosch, T.L., *et al.* (1987), Fatal outcome of methemoglobinemia in an infant, *JAMA*, **257**, 2796-2797.
- Kirk, M.A., Gerace, R., Kulig, K.W. (1993), Cyanide and methemoglobin kinetics in smoke inhalation victims treated with the cyanide antidote kit, *Annals of Emergency Medicine*, **22**(3), 1413-1418.
- Knobeloch, L., Salna, B., Hogan, A., Postle, J. et Anderson, H. (2000), Blue babies and nitrate-contaminated well water, *Environ Health Perspect*, **108**, 675-678.
- Levallois, P. et Phaneuf, D. (1994), La contamination de l'eau potable par les nitrates : analyse des risques à la santé, *Revue canadienne de santé publique*, **85**(3), 192-196.
- 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, *The Science of the Total Environment*, **217**, 91-101.
- Levallois, P., Ayotte, P., Louchini, R., Desrosiers, T., Baribeau, H., Phaneuf, D., Gingras, S., Dumas, P., Zee, J. et Poirier, G. (2000), Sources of nitrate exposure in residents of rural areas in Québec, Canada, *J Expo Ana Environ Epidemiol*, **10**(2), 188-195.

- L'hirondelle, J.L. (1998), L'innocuité des nitrates alimentaires, *Médecine/Science*, **14**, 636-639.
- Lin, J.K. et Ho, Y.S. (1992), Hepatotoxicity and hepatocarcinogenicity in rats fed with squid with or without exogenous nitrite, *Food Chem Toxic*, **30**, 695-702.
- Mansouri, A, et Lurie, A.A. (1993), Concise review : Methemoglobinemia, *American Journal of Hematology*, **42**, 7-12.
- Mirvish, S.S., Cardesa, A., Wallcave, L. et Shubik, P. (1975a), Induction of mouse tumor lung adenomas by amines or urea plus nitrite and by N-nitroso compounds : effects of ascorbate, gallic acid, thiocyanate and caffeine, *J Natl Cancer Inst*, **55**, 633-636.
- Mirvish, S.S. (1975b), Formation of N-nitroso compounds : Chemistry, kinetics, and *in vivo* occurrence, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **31**, 325-351.
- Mirvish, S.S., Pelfrene, A.F. et Shubik, G.H. (1976), Effect of sodium ascorbate on tumor induction in rats treated with morpholine and sodium nitrite, and with nitrosomorpholine, *Cancer Lett*, **2**, 101-108.
- Mirvish, S.S., Salmasi, S., Cohen, S.M., Patil, K. et Mahboubi, E. (1983), Liver and forestomach tumours 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. (1986), Effects of vitamins C and E on nitroso Compounds Formation Carcinogenesis and cancer, *Cancer*, **58**, 1842-1850.
- Mokhtar, N.M., El-Aaser, A.A., Bolkainy, M.N., Ibrahim, H.A., Badr Eldin, N. 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**, 403-411.
- NAS (1981), *Estimation of risk to human health*, In *The health effects of Nitrate, Nitrite and N-Nitroso Compounds*, National Academy Press, Washington, p.10.1-10.40.
- National Program of Toxicology. (2001), NTP. *Technical report on the Toxicology and Carcinogenesis studies of sodium nitrite* (CAS No 7632-00-0), In F344/N Rats and B6C3F1 Mice (drinking water studies). NTP TR 495 NHI Publication N0.01-3954. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health.
- National Research Council (NRC) (1995), *Nitrate and nitrite in drinking water*, National Academy Press, Washington, D.C. 63 p.
- Organisation mondiale de la Santé (1995), Évaluation de certains additifs alimentaires et contaminants : quarante-quatrième rapport du comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires, Genève, p. 32-46.
- Organisation mondiale de la Santé (2000), *Nitrates et nitrites*, In *Directives de la qualité pour l'eau de boisson ; Volume 2 – Critères d'hygiène et documentation à l'appui, Vol. 2 Organisation mondiale de la Santé*, Genève, p. 324-336.
- 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), p. 292-294.

- Santé Canada (1992), *Le nitrate et le nitrite. Recommandation pour la qualité de l'eau potable au Canada – Documentation à l'appui*.
www.hc-sc.gc.ca/ehp/dhm/catalogue/dpc_pubs/rqepdoc_appui/nitrate.pdf
- Schmähel, D. (1979), Problems of dose-response studies in chemical carcinogenesis with special reference to N-nitroso compounds, *CRC Critical Review in Toxicology*, **6**, 257-281.
- Shearer, L.A., Goldsmith, J.R., Young, C. *et al.* (1972), Methemoglobin levels in infants in an area with high nitrate water supply, *American Journal of Public Health*, **62**, 1174-1180.
- Shephard, S.E., Schlatter, C.H. 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.
- Shephard, S.E. et Lutz, W.K. (1989), Nitrosation of dietary precursors, *Cancer Surveys*, **8**(2), 401-421.
- Shuval, H.I. et Gruener, N. (1972), Epidemiological and toxicological aspects of nitrates and nitrites in the environment, *American Journal of Public Health*, **62**, 1045-1052.
- Spiegelhalder, B., Eisenbrand, G., Preussmann, R. (1976), Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva : possible relevance to *in vivo* formation of N-nitroso compounds, *Fd Cosmet Toxicol*, **14**, 545-548.
- Steindorf, K., *et al.* (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.
- Stephany, R.W. et Schuller, P.L. (1980), Daily dietary intakes of nitrate, nitrite and volatile N-nitrosamines in the Netherlands using the duplicate portion sampling technique, *Oncology*, **37**: 203-210.
- Super, M., Heese, H.De V., McKenzie, D. *et al.* (1981), An epidemiological study of well-water nitrates in a group of South West African/Namibian infants, *Water Research*, **15**, 1265-1270.
- Tannenbaum, S.R., Weisman, M., Fett, D. (1976), The effect of nitrate intake on nitrite formation in human saliva, *Fd Cosmet Toxicol*, **14**, 549-552.
- The Medical Algorithms Project (2003), Blood Volume www.medal.org/adocs/doc_ch2/doc_ch2.08.html
- United States Environmental Protection Agency (1991), National primary drinking water regulations; Final rule, In *Federal Register Part II (40 CFR Parts 141, 142 and 143, January 1991)*, p. 3526-3597.
- United States Environmental Protection Agency (1997), *Exposure Factors Handbook*, Volume 1, 2 et 3, Office of Research and Development, National Center For Environmental Assessment, Washington, August 1997 (EPA/600/P-95/002Fa) www.epa.gov/ncea/pdfs/efh/front.pdf
- van Loon, A.J., *et al.* (1998), Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study, *Br J Cancer*, **78**(1), 129-35.
- Vermeer, I.T.M., Moonen, E.J.C., Dallinga, J.W., Kleinjans, J.C.S. et 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**, 353-361.
- Walker, R. (1990), Nitrates, nitrites and N-nitrosocompounds : a review of the occurrence in food and diet and the toxicological implications, *Food Add Contam*, **7** (6), 717-768.

- Walters, C.L., Smith, P.L.R. (1981), The effect of water-borne nitrate on salivary nitrite, *Fd Cosmet. Toxicol*, **19**, 297-302.
- Walton, G.W. (1951), Survey of the literature relating to infant methemoglobinemia due to nitrate-contaminated water, *American Journal of Public Health*, **41**, 986-996.
- Ward, M.H., *et al.* (1996), Drinking water nitrate and the risk of non-Hodgkin's lymphoma, *Epidemiology*, **7** (5), 465-71.
- Ward, M.H., *et al.* (2003), Nitrate in public water supplies and risk of bladder cancer, *Epidemiology*, **14**(2), 183-190.
- 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**, 163-166.
- Weyer, P.J., *et al.* (2001), Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women : the Iowa Women's Health Study, *Epidemiology*, **12** (3), 327-338.
- Wilson, J.D., Braunwald, E., Isselbaker, K.J., Petersdorf, R.G., Martin, J.B., Fauci, A.S. et Root, R.K. (1992), Harrison Principes de médecine interne, 5^e édition française, Appendice : tableau A-XII, Flammarion, Paris.
- Winton, E.F., Tardiff, R.G. et McCabe, L.J. (1971), Nitrate in drinking water, *J Am Water Works Assoc*, **63**(2), 95-98.
- 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, Y. et Han, C. (1990), The effect of Chinese tea on the occurrence of oesophageal tumors induced by N-nitrosomethylbenzylamine formed in vivo, *Biomed Environ Sci*, **3**, 406-412.
- Yang, C.Y., *et al.* (1998), Calcium, magnesium, and nitrate in drinking water and gastric cancer mortality, *Jpn J Cancer Res*, **89**(2), 124-30.
- Yong, J.D., Dyar, O., Xiong, L., Howell, S. (1994), Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide, *Intensive Care Med*, **20**, 581-584.

ANNEXE 1

PRÉCURSEURS AMINÉS

Tableau 1 Aperçu de quelques amines identifiées dans certains aliments de consommation courante

Précurseurs aminés	Aliments sources (mg/kg d'aliment considéré)
AMINES PRIMAIRES	
Méthylamine	Épinards (12); carotte (4); pomme (4); cacao (60); radis rouge (42); maïs (27); café séché à froid (16-80); fève soja (50); orge (5); produits fermentés (1-26); chou (3); chou frisé (17); chou rouge (23); chou-fleur (65); laitue (38); thé (50); gâteau de colza (550); betterave blanche (18); betterave rouge (30); œuf de morue (10); céleri (6); fromage (3-12); bière (0.3)
Éthylamine	Épinards (8); betterave blanche (4); radis (10); pomme (3); radis rouge (40); radis (10); laitue (3); orge (3); bière (1,07); maïs (3,4)
n-pentylamine	Café séché à froid (10-15); laitue (3,3); radis rouge (7); chou-fleur (3); paprika mariné (2-3); concombre mariné avec de la moutarde (3)
Isopentylamine	Épinards (4); rutabaga (5); gâteau de colza (140); betterave blanche (8); rhubarbe (4); cacao (10); vin blanc (2-3)
Benzylamine	Épinards (6); chou frisé (4); chou (3); chou rouge (3); cacao (6); carotte (3); radis rouge (5); maïs (3); rhubarbe (3); betterave blanche (5); céleri (3); laitue (12)
Phenethylamine	Rutabaga (40); rhubarbe (3); chou frisé (3); gâteau de colza (90); chou rouge (9); vin blanc (2); saucisse mature (5)
2-Phenylethylamine	Chocolat (100-2000); fromage cheddar (500-5 000); vin (<100); bœuf rôti (100-500); porc rôti (<100); poulet rôti (<100); fèves cuites au four (100-500)
Tyramine	Fromage (27-1 500); tomate (4); choucroute (20-95); framboises (13-98); jambon (2-8); banane (7); tomate (4); bière (2-11); viande (0-1 200); saucisse mature (60-564); porc (11); vin (3); avocat (23); bière (trace-11,2); fromages (0-1 200); cheddar (28-1 500); roquefort (50-1 100); gouda (80-670); camembert (70-660); bleu de Bresse (trace-313); cottage (6-13); edam (197); gruyère (201); extrait de viande (95-304); foie de poulet (94-113); foie de bœuf (274)
Histamine	Épinards (38); porc fumé (4-5); saucisse (60-140); porc (6); choucroute (6-100); tomate (22); bacon (1-15); vin (7); cheddar (37-1 300); roquefort (50-2 300); gouda (50-450); camembert (50-480); bleu de Bresse (trace-4 100); fromage Suisse (4-2 500); provolone (20-235); sap-Sago (4-2 500); edam (88); gruyère (200)
Cadavérine	Petits pois (6-7); porc fumé (14-630); saucisse (15-174); sauce soja (200); porc (170); choucroute (3-30); cheddar (408); gruyère (57); bleu (2271); roquefort (303); brie (553); camembert (1 180)
Putrescine	Sauce soja (80); saucisse mature (90); porc (170); porc fumé (11-500); bacon (2-36); choucroute (1-40); café non rôti (37 -54); cheddar (996); gruyère (160); bleu (151); roquefort (131); brie (122); camembert (605); café non rôti (1-3)
Spermidine	Porc (420); porc fumé (150-1 270); bacon (3); jambon (4); café non rôti (15 -20)
Dopamine	Banane (8)
Éthanolamine	Jambon (4-6); bacon (10-22); porc (8); choucroute (2-7)
Tryptamine	Tomate (4); porc (14); bacon (3-13); fromage (0-1 100); saucisse (10); jambon (8-67); cheddar (2-300); roquefort (10-1100); gouda (10-200); camembert (10-60)

Tableau 1 Aperçu de quelques amines identifiées dans certains aliments de consommation courante (suite)

Précurseurs aminés	Aliments sources (mg/kg d'aliment considéré)
Sérotonine	Banane (28); ananas (17-65); tomates (12)
Spermine	Porc (61); porc fumé (6-1 800); bacon (1-37); jambon (51); café non rôti (7 000-10 000)
AMINES SECONDAIRES	
Diméthylamine	Chou-fleur (14); chou rouge (3); chou frisé (6); maïs (27); concombre mariné (15); café (2-8.9); fève de soja (8); céleri (5); laitue (7); pain brun (3); bière (0,65)
Diéthylamine	Épinards (15); orge (6); pomme (3); oignon mariné (3); maïs (20)
Méthylethylamine	Betterave blanche (8); carotte (7); café (<0,5);
Pyrrolidine	Épinards (3); concombre mariné (6); oignon mariné (8); fromage (1-20); radis rouge (38); café séché à froid (7-10); bière (trace); café (6) maïs (3,5)
Pyrroline	Radis rouge (20)
Pipéridine	Paprika mariné (5); cacao (9); pepperoni mariné (6); café (1)
N-méthylbenzylamine	Laitue (10); carotte (16); hareng (2)
Aniline	Chou-fleur (22); carotte (31); radis rouge (5); chou (4); radis (3); gâteau de colza (120)
N-méthylaniline	Épinards (3); concombre mariné (14); céleri mariné (7); paprika mariné (13); oignon mariné (7); fromage (38)
Carnosine	Muscle (90- 4 600)
Créatine	Muscle de vertébré (5 000)
Créatinine	Bacon (3 300); bœuf frit (540)

Sources : Maga, 1978; Gangolli, (1981); Shephard *et al.*, (1987); Chaytor *et al.*, 1975.

Tableau 2 Teneurs en amines de quelques produits marins exprimés en milligramme d'amines par kilogramme

Amines	Type de produit	Concentrations
Créatine	Muscle de poisson	7 000
Créatinine	Poisson séché	4 100
Diéthylamine	Hareng Œufs de morue	2-5 5
Méthylurée	Poisson fumé séché (Bonito)	25
Méthylguanidine	Produits à base de poissons séchés Sardines	20-180 60-1 900
Méthylamine	Hareng Œufs de morue	2-7 10
n-pentylamine	Hareng	17
Triméthylamine	Concentré de poisson Poisson	5.1 1 400
Histamine	Poisson	1-30
Sarcosine	Homard Poissons cartilagineux	- -
Tyramine	Hareng salé séché Poisson fumé/mariné	470 470-3 000
Diméthylamine	Hareng cru Hareng Hareng mariné Brochet rôti Brochet rôti Thon cru Thon à l'huile Thon émietté Thon en boîte Maquereau cru Maquereau Maquereau rôti Maquereau bouilli Maquereau cru émietté Œufs de maquereau crus Espadon cru Espadon rôti Perche crue Perche rôtie Perche Sériole (Yellowtail) cru Sériole (Yellowtail) rôti Poisson scorpion cru Poisson scorpion rôti Brème bouillie Tille Truite Truite de roche crue Truite de roche rôtie Grondin cru Grondin rôti Morue	13 30,6 3-8 3,2 55,5 5,4 13,1 12,6 23,2 2,3 26 24,3 56,3 126,6 23,3 5,9 10,4 0,3 5,4 180 2,8 15,8 2,2 16,2 191,2 110 7 5,4 14,4 1,8 6,3 738

Tableau 2 Teneurs en amines de quelques produits marins exprimés en milligramme d'amines par kilogramme (suite)

Amines	Type de produit	Concentrations
Diméthylamine	Morue crue	8,1
	Morue rôtie	21,6
	Morue crue séchée	237,5
	Œufs de morue crue	163
	Œufs de morue rôtie	144
	Plie crue	0,1
	Plie rôtie	22,5
	Sardine crue	5,9
	Sardine crue séchée	14,8
	Sardine rôtie	48,6
	Sardine à l'huile	179,6
	Crevette crue	4
	Crabe cru	0,3
	Crabe rôti	1,9
	Crabe en boîte	23
	Seiche crue	0,4
	Seiche rôtie	6,8
	Seiche crue fumée	155,5
	Seiche crue séchée	237,5
	Ormeau cru (oreille de mer)	0,3
	Ormeau rôti (oreille de mer)	1,6
	Huître crue	0,1
	Pieuvre au soja	369
	Huître rôtie	0,2
	Œufs de merlan crus	116,6
	Œufs de merlan rôtis	205,7
	Oursin de mer cru	4,1
	Oursin de mer cru	10,4
	Saumon cru et salé	12,1
	Saumon rôti et salé	24,4
	Saumon	48
Œufs de saumon crus	2,3	
Saumon bouilli	47,7	
Concentré de poisson	151	

Sources : Maga, (1978); Singer & Lijinsky (1976) et Shephard *et al.*, (1987).

REFERENCES

- Chaytor, J.P., Crathorne, B. & Saxby, M.J. (1975). The identification and significance of 2-phenylethylamine in foods. *J. Sc. Food Agric.* 26. p. 593-598.
- Gangolli, S.D. (1981). Metabolic activation and detoxification of nitroso compounds. In Safety evaluation of nitrosatable drugs and chemicals. Edited by Gibson, G.G. & Ioannides, C. p. 157. Taylor & Francis, London.
- Maga, J.A. (1978). Amines in foods. *CRC Critical Rev. Food. Sci. Nutr.* 10 : p. 373-403.
- Shephard, S.E., Schlatter, C.H. & Lutz, W.K. (1987). Assessment of the risk of formation of carcinogenic N-nitro compounds from dietary precursors in the stomach. *Food Chem. Toxicol.* 25(1) : p. 91-108.
- Singer, G.M. & Lijinsky, W. (1976). Naturally occurring nitrosatable components. I. Secondary amines in foodstuffs. *J. Agric. Food. Chem.* 24(3). p. 550-553.

ANNEXE 2

ÉTUDES ANIMALES DE CANCÉROGÉNÉICITÉ

Tableau 1 Récapitulation des études cancérigènes effectuées *in vivo* chez des animaux exposés à long terme aux nitrates et nitrites

Système testé	Substances testées	Durée	Résultats	Références
20 rats/groupe/sexe	Diète : NaNO ₃ (0 à 100 000 mg/kg de diète)	2 ans	Négatif	Lehman (1958)
15 rats/sexe/groupe	H ₂ O : NaNO ₃ (0 à 5 000 mg/l)	84 semaines	Négatif	Lijinsky <i>et al.</i> , (1973b)
50 rats/sexe/groupe	Diète : NaNO ₃ (25 000 ou 50 000 mg/kg)	2 ans	Négatif (*)	Maekawa <i>et al.</i> , (1982)
50 souris/sexe/groupe	Diète : NaNO ₃ (0 à 50 000 mg/kg)	Exposition à vie	Négatif	Sugiyama <i>et al.</i> , (1979)
96 rats des 2 sexes	Diète : NaNO ₂ (0 ou 1 000 mg/kg)	125 semaines	Positif (1)	Shank & Newberne (1976)
68 rats/sexe/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0 à 2 000 mg/l) Diète : NaNO ₂ (0 ou 2 000 mg/kg)	Exposition à vie	Positif (2)	Newberne (1978; 1979).
50 souris/sexe/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0 à 5 000 mg/l)	Plus de 18 mois	Négatif	Inai <i>et al.</i> , (1979)
45 rats des 2 sexes	H ₂ O : NaNO ₂ (0 à 3 000 mg/l)	Exposition à vie	± (3)	Mirvish <i>et al.</i> , (1980)
24 rats mâles	Diète : NaNO ₂ (800 ou 1 600 mg/kg)	92 semaines	± (4)	Aoyagi <i>et al.</i> , (1980)
24 rats/sexe/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (2 000 mg/l) ou Diète : NaNO ₂ (2 000 mg/kg)	2 ans	Négatif (5)	Lijinsky <i>et al.</i> , (1983)
50 rats/sexe/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (1 250 ou 2 500 mg/l)	2 ans	Négatif	Maekawa <i>et al.</i> , (1982)
15 hamsters syriens des 2 sexes	Diète : NaNO ₂ (2 000 mg/kg)	Exposition à vie	Négatif	Ernst <i>et al.</i> , (1987)
50 rats mâles	Diète : NaNO ₂ (0 à 5 000 mg/kg)	115 semaines	Négatif (**)	Grant & Butler (1989)
200 souris	H ₂ O : NaNO ₂ (0 à 2 000 mg/l)	Exposition à vie	Négatif	Hawkes <i>et al.</i> , (1992)
50 rats/sexe/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0 à 3 000 mg/l)	2 ans	Négatif (6)	NTP (2001)
50 souris/sexe/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0 à 3 000 mg/l)	2 ans	Positif (7)	NTP (2001)

*) Réduction significative de l'incidence de leucémies des cellules mononucléaires dans tous les groupes expérimentaux des deux études. En outre, le taux de survie des animaux mâles après 100 semaines d'expérimentation était significativement supérieur à celui des groupes témoins.

**) On a observé une réduction significative de l'incidence et l'apparition de lymphomes, de leucémies et des tumeurs du tissu testiculaire interstitiel. Cette incidence était par ailleurs corrélée à la dose et au poids corporel des animaux traités.

- 1) Augmentation significative des incidences (27 %) de tumeurs du système lymphoréticulaire chez les animaux exposés.
- 2) Augmentation significative (10,2 %) des incidences de lymphomes chez 1 383 rats traités comparativement à 5,4 % chez 573 rats du groupe témoin. Conclusion contraire de la FDA (1980a, b) après une réévaluation des données histologiques des deux études par un comité expert composé de pathologistes.
- 3) Faible augmentation mais statistiquement significative de papillomes spinocellulaires du préestomac chez 18 % des 45 rats traités comparativement à 2 % chez 91 rats témoins.
- 4) Incidence significative ($p < 0,05$) de tumeurs par rapport à celle du groupe témoin. Il faut préciser que cette expérimentation a été réalisée avec un nombre limité d'animaux du même sexe, et les diètes utilisées contenaient du nitrodiméthylamine et du N-nitrosopyrrolidine. Par conséquent, on ne peut attribuer l'augmentation des tumeurs aux nitrites seuls.
- 5) La réduction de l'incidence de leucémie monocystique a été observée chez les animaux traités avec des nitrites.
- 6) La réduction de l'incidence de leucémie mononucléaire a été observée chez les animaux des 2 sexes traités avec des nitrites.
- 7) Évidence équivoque, car une tendance positive des incidences de papillomes cellulaires squameux et/ou de carcinome du préestomac a été observée chez des femelles exposées aux nitrites.

RÉFÉRENCES

- Aoyagi, M., Matsukura, N., Uchida, E., Kawachi, T., Sugimura, T., Takayama, S. & Matsui, M. (1980). Induction of liver tumors in Wistar rats by sodium nitrite given in pellet diet. *J. Natl. Cancer Inst.* 65 : p. 411-414.
- Ernst, H., Ohshima, H., Bartsch, H., Mohr, U. & Reichart, P. (1987). Tumorigenicity study in Syrian hamsters fed areca nut together with nitrite. *Carcinogenesis*. 8(12) : p. 1843-1846.
- FDA (1980a) Re-evaluation of the pathology findings of studies on nitrites and cancer : histologic lesions in Sprague-Dawley rats. Report of Nitrite Task Force, Washington.
- FDA (1980b) Evaluation of the MIT nitrite feeding study to rats. Report of the Interagency Working Group on Nitrite Research, Washington.
- Grant, D., & Butler, W.H. (1989). Chronic toxicity of sodium nitrite in the male F344 rat. *Food Chem. Toxicol.* 27(9) : p. 565-571.
- Hawkes, C.H., Cavanagh, J.B., Darling, J.L., Watkins, B.A. & Thomas, D.G.T. (1992). Chronic low-dose exposure of sodium nitrite in VM-Strain mice : central nervous system changes. *Human Exper. Toxicol.* 11 : p. 279-281.
- Inai, K., Aoki, Y. & Tokuoka, S. (1979). Chronic toxicity of sodium nitrite in mice, with reference to its tumorigenicity. *Gann.* 70. p. 203-208.
- Lehman, A.J. (1958). Nitrates and nitrites in meat products. *Q. Bull. Assoc. Food Drug. Off.* 22 : p. 136-138.
- Lijinsky, W., Greenblatt, M. & Kommineni, C. (1973b). Feeding studies of nitrilotriacetic acid and derivatives in rats. *J. Natl Cancer Inst.* 50 : p. 1061-1063.
- Lijinsky, W., Kovatch, R. & Riggs, C.W. (1983). Altered incidences of hepatic and haemopoietic neoplasms in F344 rats fed sodium nitrite. *Carcinogenesis*. 4(9) : p. 1189-1191.
- Maekawa, A., Ogiu, T., Onodera, H., Furuta, K., Matsuoka, C., Ohno, Y. & Odashima, S. (1982). Carcinogenicity studies of sodium nitrite and sodium nitrate in F-344 rats. *Food. Chem. Toxicol.* 20(1) : p. 25-33.
- Mirvish, S.S., Bulay, O., Runge, R.G. & Patil, K. (1980). Study of the carcinogenicity of large doses of dimethylamine, N-nitroso-L-proline and sodium nitrite administered in drinking water to rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 64 : p. 1435-1442.
- National Programme of Toxicology. (2001). NTP. Technical report on the Toxicology and Carcinogenesis studies of sodium nitrite (CAS No 7632-00-0) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (drinking water studies). NTP TR 495 NHI Publication N0.01-3954. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service National Institutes of Health.
- Newberne, P.M. (1978). Dietary nitrite in the rat. Final report on Contract FDA 74-2181, Food and Drug Administration, Public Health Service, U.S. Department of Health, Education and Welfare, Rockville, MD. Department of Nutrition and Food Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA.
- Newberne, P.M. (1979). Nitrite promotes lymphoma incidence in rat. *Science*. 204 : p. 1079-1081.

Shank, R.C. & Newberne, P.N. (1976). Dose-reponse study of the carcinogenicity of dietary sodium nitrite and morpholine in rats and hamsters. *Food Cosmet. Toxicol.* 14 : p. 1-8.

Sugiyama, K. Tanaka, T. & Mori H. (1979). Carcinogenicity examination of sodium nitrate in mice. *Acta Scholae Med. Univ. Gifu.* 27 : p. 1-6.

ANNEXE 3

ÉTUDES ANIMALES, ADMINISTRATION CONJOINTE DE NITRATES OU NITRITES ET DE PRÉCURSEURS DE NITROSATION

Tableau 1 Résumé des études expérimentales de cancérogénicité résultant de l'ingestion conjointe de nitrate, nitrite et précurseur aminé

Modèle animal	Substances testées	Résultats	Références
SOURIS			
20-40 souris/sexe/ groupe (80 souris pour le groupe témoin)	H ₂ O : NaNO ₂ (1 000 mg/l) + 6 250 mg/kg de piperazine, morpholine (3 330 mg/kg), méthylaniline (1 950 mg/kg) ou diméthylamine (5 900 mg/kg) dans la diète pendant 28 semaines	Induction de tumeurs dans les poumons	Greenblatt <i>et al.</i> , (1971)
15-80 souris mâles par groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0, 100 ou 150 mg/kg) + diméthylamine (0, 500, 1 000, 2 000 ou 2 500 mg/kg) ou + methylbenzylamine (0, 800, 1 200 ou 1 600 mg/kg) en dose unique ou répétée	Perte de poids, anorexie, nécrose du foie et mortalité en 3 jours	Asahina <i>et al.</i> , (1971)
31 à 144 souris	H ₂ O : NaNO ₂ (0 ou 1 000 mg/l) + 5 360 mg/kg méthylurée ou 6 360 mg/kg éthylurée dans la diète pendant 28 semaines	Induction de tumeurs dans le foie	Mirvish <i>et al.</i> , (1972)b
40 souris mâles par groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (50-2 000 mg/l) ou NaNO ₃ (12 300 mg/l) + Diète : piperazine (690-18 750 mg/kg) d'aliments pendant 20-25 semaines	Induction de tumeurs dans le foie corrélée à la dose lors de l'administration de NaNO ₂ . Aucun effet lors de l'administration de NaNO ₃	Greenblatt & Mirvish (1973)
40-60 souris mâles/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0, 500, 1 000 et 2 000 mg/l) + Diète : piperazine (0, 6 330 mg/kg) + morpholine (0, 6 250 mg/kg) + méthylurée (0, 2 680 mg/kg) avec ou sans ascorbate de Na (5 750, 11 500 et 23 000 mg/kg); acide gallique (5 450, et 21 800 mg/kg), caféine (1 000 mg/kg) ou thiocyanate (1 000 mg/kg) pendant 10-20 semaines (5 fois/sem.)	Induction de tumeurs cancéreuses dans les poumons des souris traitées avec nitrite + un précurseur aminé. En revanche, effet protecteur de l'acide gallique (15- 86 %) et d'ascorbate de Na (37- 98 %). Effet protecteur modéré avec la caféine (environ 65 %) mais aucun effet protecteur avec le thiocyanate	Mirvish <i>et al.</i> , (1975)
5-12 souris mâles/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0, 100 ou 150 mg/kg) + méthylurée ou dibutylamine (1 000 ou 2 000 mg/kg) pendant 3,5 heures	Réduction significative de la synthèse de DNA	Friedman & Staub (1976)
	H ₂ O : NaNO ₃ (0, 150 mg/kg) + méthylurée ou dibutylamine à raison de 2 000 mg/kg pendant 3,5 heures	Aucun effet significatif sur la synthèse de DNA	
20 souris/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (2 000 mg/l) + dibutylamine (1 000 mg/kg) pendant 10-12 mois	Induction de tumeurs bénignes dans la vessie et dans le foie	Mokhtar <i>et al.</i> , (1988)
	Supplémentation de la diète avec la poudre de la fève soja (30 %) ou avec l'acide ascorbique (5 000 mg/l) dans l'eau	Réduction de la dysplasie. En outre, pas de nécrose et de tumeur dans le foie et la vessie	
30 souris/sexe/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ /éthylurée en mg/kg/semaine (0/0; 100/0; 0/70; 25/17,5; 50/35 et 100/70) pendant 10 semaines	Induction de tumeurs dans les tissus lymphatiques, les poumons, le préestomac, les glandes Hardériennes et dans l'utérus	Yoshida <i>et al.</i> , (1993)

Tableau 1 Résumé des études expérimentales de cancérogénicité résultant de l'ingestion conjointe de nitrate, nitrite et précurseur aminé (suite)

Modèle animal	Substances testées	Résultats	Références
RATS			
Rats	H ₂ O : NaNO ₂ : (0 ou 5 000 mg/l) + 0 ou 5 000 mg/l de morpholine dans la diète pendant 56 semaines	Développement de tumeurs dans le foie après 150-234 jours	Sander (1969)
1 rat femelle par traitement	H ₂ O : NaNO ₂ 8,4 mg/ml et 65,6 µg-2µCi ou 350 µg-10,7µCi de N[¹⁴ C]-méthylurée pendant 5 h	Méthylation des acides nucléiques	Montesano & Magee (1971)
4 rats mâles/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (5-40 mg/ml) + aminopyrine (35 mg/ml) pendant 48 h	Nécroses hépatiques liées à la dose de nitrite	Lijinsky & Greenblatt (1972)
15 rats/sexe/groupe	N-NaNO ₂ (10 mg/kg/j) + acides aminés (25 mg/kg/j) pendant 122 semaines	Aucun effet significatif	Greenblatt <i>et al.</i> , (1973)
15 rats/sexe/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0, 250, 1 000 ou 2 000 mg/l) + aminopyrine (0, 250 ou 1 000 mg/l) + heptaméthylèneimine (0, 2 000 mg/l) pendant 28-30 semaines	Induction de tumeurs organo-spécifiques dans les groupes exposés à chacun des précurseurs aminés	Lijinsky <i>et al.</i> , (1973)
15 rats/sexe/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0 ou 2 000 mg/l) + heptaméthylèneimine (0, 2 000 mg/l) pendant 28 et 104 semaines	Induction de tumeurs dans les poumons, l'oropharynx, la langue, le préestomac et l'œsophage	Taylor & Lijinsky (1975)
40 rats mâles par groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0, ou 3 000 mg/l) + morpholine (10 000 mg/l) ou les deux + ascorbate de Na (22 700 mg/kg de diète) pendant 2 ans	Induction de tumeurs dans le groupe coadministré. Légère réduction de tumeurs dans le groupe supplémenté avec l'ascorbate de Na	Mirvish <i>et al.</i> , (1976)
94-172 rats/sexe/groupe	Diète : NaNO ₂ (0, 1 000 mg/kg) + morpholine (0, 1 000 mg/kg) pendant 125 semaines	Induction de carcinomes hépatocellulaires	Shank & Newberne (1976)
40 rats mâles/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0, 1 000 mg/l) + aminopyrine (0, 1 000 mg/l) avec ou sans vitamine C (7 000 mg/kg) pendant 40 semaines	Induction de tumeurs dans les reins, les poumons et le foie; les animaux supplémentés en vitamine C ont eu des tumeurs aux reins et aux poumons, mais pas au foie	Chan & Fong, (1977)
10-15 rats mâles par groupe	100 à 200 g d'extrait de poisson avec ou sans nitrite pendant 6 mois Homogénéisation à pH3, 25 °C, 3 h de 5 000 mg d'extrait de poisson + 5 000 mg NaNO ₂ + 5 000 mg de NaCl. Réaction stoppée par ajout de 5 000 mg de sulfamate d'ammonium	Induction de tumeurs dans l'estomac glandulaire (type de tumeurs spontanées très rares) et dans le préestomac, l'intestin et le pancréas	Weisburger <i>et al.</i> , (1980)
40 rats	Diète : NaNO ₂ (0, 2 000 mg/kg) + disulfurame (0, 1 000 mg/kg) pendant 78 semaines	Induction de tumeurs dans l'estomac, la langue, l'œsophage et la cavité nasale	Lijinsky & Rueber (1980)
40 rats mâles/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (2 000 mg/kg) + morpholine (10 000 mg/kg de diète) avec ou sans ascorbate de Na (22 700 mg/kg) pendant toute la durée de vie	Induction de tumeurs dans le groupe nitrite-morpholine. Efficacité d'inhibition (78 %) de la synthèse endogène de nitrosomorpholine	Mirvish <i>et al.</i> , (1983)

Tableau 1 Résumé des études expérimentales de cancérogénicité résultant de l'ingestion conjointe de nitrate, nitrite et précurseur aminé (suite)

Modèle animal	Substances testées	Résultats	Références
50-100 rats mâles/groupe	H ₂ O : NaNO ₃ (0, 1 000 mg/l) + aminopyrine (0, 1 000 mg/l). Certains groupes de rats ont été infectés avec <i>E. coli</i>	Induction de tumeurs dans les groupes nitrate-aminopyrine- <i>E. coli</i> et groupe <i>E. coli</i> sans traitement de précurseurs de nitrosation	Fong <i>et al.</i> , (1980)
20-24 rats mâles par groupe	H ₂ O ou diète : NaNO ₂ + allantoïne, OH-N-dimethyldodecylamine, diphenhydramine ou chlorpheniramine pendant toute la vie	Induction de nodules néoplastiques et de tumeurs dans le foie	Lijinsky (1984)
20-28 rats mâles par groupe	Diète : 2-hydroxypropylamine (10 000 mg/kg) + NaNO ₂ dans H ₂ O (0, 1 500 ou 3 000 mg/kg) pendant 94 semaines	Induction de tumeurs dans la cavité nasale, le poumon, le foie, l'œsophage et la vessie	Yamamoto <i>et al.</i> ; (1989)
22 rats mâles/groupe	NaNO ₂ dans une solution tamponnée de citrate de phosphate (34,5 mg/kg de poids corporel) + méthylbenzylamine (1mM) dissous dans le même véhicule que les nitrites (121,2 mg/kg de poids corporel) avec ou sans extrait concentré de thé	Induction significative de tumeurs dans l'œsophage des rats du groupe nitrite-méthylbenzylamine. En revanche, effet protecteur du thé, manifesté par une réduction significative de l'incidence de tumeurs dans les groupes	Xu & Han, (1990)
13 rats/groupe	Diète : extrait de calmar en poudre (0, 2, 4, 6 et 10 %) + NaNO ₂ (3 000 mg/kg) pendant 10 mois	Induction de carcinome hépatocellulaire	Lin & Ho (1992)
HAMSTERS			
24-55 hamsters/sexe/groupe	Diète : NaNO ₂ (0, 1 000 mg/kg) + morpholine (0, 1 000 mg/kg) pendant 110 semaines	Induction de tumeurs chez les animaux qui ont reçu une forte dose de nitrite en association avec une quantité élevée de morpholine (1 000 mg/kg)	Shank & Newberne (1976)
10 hamsters/sexe/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0 ou 1 000 mg/kg) + aminopyrine (0 ou 1 000 mg/kg) pendant 20 semaines	Induction de multiples foyers d'adénomes et de cholangiocarcinomes très différenciés au niveau du canal biliaire intrahépatique	Bergman & Whalin (1981)
15 hamsters/groupe/sexe	Poudre de noix d'areca (0, 20 000 mg/kg) + nitrite (0, 2 000 mg/kg) dans la diète pendant toute la vie	Dans les groupes nitrite-areca, on a noté une augmentation significative de tumeurs chez les mâles par rapport aux femelles	Ernst <i>et al.</i> , (1987)
14-18 hamsters/groupe	H ₂ O : NaNO ₂ (0, 1 000 mg/kg) + aminopyrine (0, 1 000 mg/kg) pendant 8-10 semaines	Induction de carcinomes dans le foie, des nodules hépatocellulaires et des cholangiofibroses	Thamavit <i>et al.</i> , (1988)
COBAYES			
20 cobayes mâles/groupe	NaNO ₂ dans H ₂ O (0, 400 ou 800 mg/l) + chlorure de diéthylamine (0, 2 000 ou 4 000 mg/kg) pendant 30 mois	Pas d'effet sur les incidences de tumeurs	Sen <i>et al.</i> , (1975)

RÉFÉRENCES

- Asahina, S., Friedman, M.A., Arnold, E., Millard, G.N., Mishkin, M., Bishop, Y. & Epstein, S.S. (1971). Acute synergistic toxicity and hepatic necrosis following oral administration of sodium nitrite and secondary amines to mice. *Cancer. Res.* 31 : p. 1201-1205.
- Bergman, F. & Vahlin, T. (1981). Tumor induction in Syrian Hamster fed a combination of aminopyrine and nitrite. *Acta. Path. Microbiol. Scand. Sect. A.* 89 : p. 241-245.
- Chan, W.C. & Fong, Y.Y. (1977). Ascorbic acid prevents liver tumor production by aminopyrine and nitrite in the rat. *Int. J. Cancer.* 20 : p. 268-270.
- Ernst, H., Ohshima, H., Bartsch, H., Mohr, U. & Reichart, P. (1987). Tumorigenicity study in Syrian hamsters fed areca nut together with nitrite. *Carcinogenesis.* 8(12) : p. 1843-1846.
- Fong, L.Y.Y., Wong, F.W.T. & Chan, W.C. (1980). Do chronic urinary tract infections induce cancer in the rat fed nitrate and aminopyrine? In: Walker, E.A., Griucute, L., Castegnaro, M. & Borzsonyi, M. Eds. N-nitroso compounds. Analysis, formation and occurrence (IARC scientific publications No 41), Lyon, International Agency for Research on Cancer. p. 693-704.
- Friedman, M. A., Staub, J. (1976). Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential sample mammalian assay for mutagenesis. *Mutat Res.* 37 (1) : p. 67-76.
- Greenblatt, M., Mirvish, S.S. & 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 : p. 1029-1034.
- Greenblatt, M. & Mirvish, S.S. (1973). Dose-reponse studies with concurrent administration of piperazine and sodium nitrite to strain mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 50 : p. 119-124.
- Greenblatt, M., Kommineni, V.R.C. & Lijinsky, W. (1973). Null effect of concurrent feeding of sodium nitrite and amino acids to MRC rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 50 : p. 799-802.
- Lijinsky W, Greenblatt M (1972). Carcinogen dimethylnitrosamine produced in vivo from nitrite and aminopyrine. *Nat New Biol* 236(67) : p. 177-178.
- Lijinsky, W., Taylor, H.W, Snyder, C. & Nettesheim, P. (1973). Malignant tumours of liver and lung in rats fed aminopyrine or heptamethyleneimine together with nitrite. *Nature* : 244 : p. 176-178.
- Lijinsky, W. (1984). Induction of tumors in rats by feeding nitrosable amines together with sodium nitrite. *Fd. Chem. Toxic.* 22 : p. 715-720.
- Lijinsky, W. & Rueber, M.D. (1980). Tumors induction in Fischer 344 rats by the feeding of disulfiram together with sodium nitrite. *Food Cosmet. Tox.* 18 : 85-87.
- Lin, J.K. & Ho, Y.S. (1992). Hepatotoxicity and hepatocarcinogenicity in rats fed with squid with or without exogenous nitrite. *Food Chem. Toxic.* 30 : 695-105.
- Mirvish, S.S., Greenblatt, M., Choudari, M. & Kommineni, V.R. (1972)b. Nitrosamine formation in vivo : Induction of lung adenomas in Swiss mice by concurrent feeding of nitrite and methylurea or ethylurea. *J. Natl. Cancer Inst.* 48 : p. 1311-1315.

- Mirvish, S.S., Cardesa, A., Wallcave, L & Shubik, P. (1975). Induction of mouse tumor lung adenomas by amines or urea plus nitrite and by N-nitroso compounds: effects of ascorbate, gallic acid, thiocyanate and caffeine. *J. Natl. Cancer Inst.* 55 : p. 633-633.
- Mirvish, S.S., Pelfrene, A.F. & Shubik, G.H. (1976). Effect of sodium ascorbate on tumor induction in rats treated with morpholine and sodium nitrite, and with nitrosomorpholine. *Cancer Lett.* 2 : p. 101-108.
- Mirvish, S.S., Salmasi, S., Cohen, S.M., Patil, K. & Mahboubi, E. (1983). Liver and forestomach tumours 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.
- Mokhtar, N.M., El-Aaser, A.A., Bolkainy, M.N., Ibrahim, H.A., Badr Eldin, N. & 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 : 403-411.
- Montesano, R. & Magee, P.N. (1971). Evidence of formation of N-methyl-N-nitrosourea in rats given N-methylurea and sodium nitrite. *Int. J. Cancer.* 7 : 249-255.
- Sander, J. & Burkle, G. (1969). Induktion maligner Tumoren bei Ratten durch gleichzeitige Verfütterung von Nitrit und sekundären Aminen. *Z. Krebsforsch.* 73 : 54-66.
- Sen, N.P., Smith, D.C., Moodie, C.A. & Grice, H.C. (1975). Failure to induce tumors in guinea-pigs after concurrent administration of nitrite and dimethylamine. *Food Cosmet. Toxicol.* 13(4) : 423-425.
- Shank, R.C. & Newberne, P.N. (1976). Dose-response study of the carcinogenicity of dietary sodium nitrite and morpholine in rats and hamsters. *Food Cosmet. Toxicol.* 14 : 1-8.
- Taylor, H.W. & Lijinsky, W. (1975). Tumor induction in rats by feeding heptamethyleneimine and nitrite in water. *Cancer Res.* 35 : 812-815.
- Thamavit, W., Moore, M.A., Hiasa, Y. & Ito, N. (1988). Generation of high yields of Syrian Hamster cholangiocellular carcinomas and hepatocellular nodules by combined nitrite and aminopyrine administration and opisthorchis viverrini infection. *Jpn. J. Cancer Res.* 79 : 909-916.
- Weisburger, J.H., Marquardt, H., Hirota, N., Mori, H. & 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 : 163-166.
- Xu, Y. & Han, C. (1990). The effect of Chinese tea on the occurrence of oesophageal tumors induced by N-nitrosomethylbenzylamine formed in vivo. *Biomed. Environ. Sci.* 3 : 406-412.
- Yamamoto, K., Nakajima, A., Eimoto, H., Tsutsumi, M., Maruyama, H., Denda, A., Nii, H., Mori, Y. & Konishi, Y. (1989). Carcinogenic activity of endogenously synthesized N-nitrosobis (bis-hydroxypropyl) amine in rat administered bis (2-hydroxy-propyl) amine and sodium nitrite. *Carcinogenesis.* 10 : 1607-1611.
- Yoshida, Y., Harada, T. & Maita, K. (1993). Tumor induction by concurrent oral administration of ethylthiourea and sodium nitrite in mice. *Toxicol. Pathol.* 21 (3) : 303-310.

ANNEXE 4

FORMATION DE COMPOSÉS N-NITROSÉS *IN VIVO* CHEZ L'ANIMAL

Tableau 1 Résumé de quelques études de formation des composés N-nitrosés *in vivo*

Espèces	Conditions expérimentales	Quantité de composés N-nitrosés formés	Références
Rat	Anse intestinale isolée par ligature 125 mg Pipéridine-HCl + 25 mg NaNO ₂ (pH 6,5-6,6); volume total de 10 ml 625 mg Pipéridine-HCl + 25 mg NaNO ₂ (pH 6,5-6,6); volume total de 10 ml 1 250 mg pipéridine-HCl + 25 mg NaNO ₂ (pH 6,5); volume total de 10 ml Estomac isolé par ligature 250 mg Pipéridine-HCl + 10 mg NaNO ₂ (pH 3,6); volume total de 4 ml 312,5 mg Pipéridine-HCl + 12,5 mg NaNO ₂ (pH 5,4); volume total de 5 ml 500 mg Pipéridine-HCl + 10 mg NaNO ₂ (pH 3,6-4,2); volume total de 4 ml 625 mg Pipéridine-HCl + 10 mg NaNO ₂ (pH 3-4); volume total de 10 ml	Aucune synthèse de NPIP 5-25 µg NPIP 157-159 µg NPIP 22 µg NPIP 11 µg NPIP 19-46 µg NPIP 12-24 µg NPIP	Alam <i>et al.</i> , (1971)
Souris	Injection de 2 mg de morpholine + Inhalation de NO ₂ : 2 mg/l d'air pendant 3 h 50 mg/l d'air pendant 0,5 h 2 à 47 mg/l d'air (0,141 m ³ /h)	NMOR <5 ng/souris chez les souris exposées uniquement à la morpholine ou NO ₂ 74 ± 22 ng/souris NMOR 358 ± 86 ng/souris NMOR Synthèse de NMOR dépendante de la durée d'exposition et du logarithme des concentrations de NO ₂	Epstein <i>et al.</i> , (1980)
Souris	250 µg de diméthylamine + 250 µg NaNO ₂ 5 µg de morpholine + 250 µg NaNO ₂ À quantité équivalente de morpholine et diméthylamine (250 µg pour chacun) + 250 µg NaNO ₂ 5 µg de morpholine + 100 µg NaNO ₂ 250 µg de morpholine + 250 µg NaNO ₂ + 125 mg d'acide ascorbique + 100 mg de tocophérol + 100 mg de sulfamate d'ammonium + 100 mg d'ascorbate de Na	↑ de la synthèse de NDMA jusqu'à concentration maximale à 3 min (70 ng/souris), suivie après d'une réduction progressive Profil comparable à celui de NDMA, mais concentration maximale à 9 min (25 ng) Concentration maximale à 3 min pour les 2 amines, mais rendement de NMOR plus élevé (941 ± 325 ng/souris) que NDMA (70 ng/souris) ↓ de la synthèse de NMOR (5,5 ± 4,8 ng/souris) Inhibition de la NMOR de 94 % Inhibition de la NMOR de 55 % Inhibition de la NMOR de 99 % Inhibition de la NMOR de 97 %	Iqbal & Epstein (1980)

Tableau 1 Résumé de quelques études de formation des composés N-nitrosés *in vivo* (suite)

Espèces	Conditions expérimentales	Quantité de composés N-nitrosés formés	Références
Rats	<p>Protocole expérimental ci-dessus L-proline (0 et 50 000 mg/kg de diète) + 0 mg/l d'eau NaNO₂</p> <p>L-proline (50 000 mg/kg de diète) + 10 mg/l d'eau NaNO₂</p> <p>L-proline (500, 5 000 ou 50 000 mg/kg de diète) + 100 mg/l d'eau NaNO₂</p> <p>L-proline (0, 500, 5 000 ou 50 000 mg/kg de diète) + 1 000 mg/l d'eau NaNO₂</p> <p>L-proline (0, 5 000 ou 50 000 mg/kg de diète) + 2 000 mg/l d'eau NaNO₂</p> <p>L-proline (0, 500, 5 000 ou 50 000 mg/kg de diète) + 4 000 mg/l d'eau NaNO₂</p>	<p>Dans l'ensemble, 78 % (57-99 %) de NPRO excrétée dans les urines et le reste dans les fèces</p> <p>Très grande variabilité dans les concentrations de NPRO excrétées dans les urines</p> <p>NPRO formée dépendante du logarithme de la dose de proline et du carré de la dose de nitrite</p>	Ohshima <i>et al.</i> , (1983)
Cobaye	<p>7,5 µM méthylurée + 15 µM NaNO₂ injecté dans des estomacs ligaturés dans l'animal</p> <p>Intubation orale des animaux à jeun de 7,5 µM méthylurée + 15 µM NaNO₂</p> <p>Intubation orale des animaux pas à jeun de 7,5 µM méthylurée + 15 µM NaNO₂</p>	<p>3,6 à 5 µM NMU après 5 à 50 min d'incubation Parallèlement, niveaux sanguins de 0,5-1,2 µM</p> <p>1,03 et 0,57 µM NMU après 10 à 30 min. Niveaux sanguins de 0,6-0,9 µM NMU après 30 min, mais NMU absente des échantillons prélevés après 10 min</p> <p>0,67 et 0,66 µM NMU après 10 à 30 min dans l'estomac; niveaux sanguins non fournis</p>	Yamamoto <i>et al.</i> , (1987)

RÉFÉRENCES

- Alam, B. S., Saporoschetz, I. B. et Epstein, S. S. (1971). Formation of N-nitrosopiperidine from piperidine and sodium nitrite in the stomach and the isolated intestinal loop of the rat, *Nature*, 232(5306), 116-118.
- Epstein, S. S., Iqbal, Z. M. et Johnson, M. D. (1980). *In vivo* nitrosation of morpholine in mice by inhaled NO₂, *IARC Sci Publ*, (31), 195-206.
- Iqbal, Z. M., Epstein, S. S., Krull, I. S., Goff, U., Mills, K. et Fine, D. H. (1980). Kinetics of nitrosamine formation in mice following oral administration of trace-level precursors, *IARC Sci Publ*, (31), 169-182.
- Ohshima, H., Mahon, G. A., Wahrendorf, J. et Bartsch, H. (1983). Dose-response study of N-nitrosoproline formation in rats and a deduced kinetic model for predicting carcinogenic effects caused by endogenous nitrosation, *Cancer Res*, 43(11), 5072-5076.
- Yamamoto, M., Ishiwata, H., Yamada, T., Yoshihira, K., Tanimura, A. et Tomita, I. (1987). Studies in the guinea-pig stomach on the formation of N-nitrosomethylurea, from methylurea and sodium nitrite, and its disappearance, *Food Chem Toxicol*, 25(9), 663-668.

ANNEXE 5

FORMATION DES COMPOSÉS N-NITROSÉS CHEZ L'HUMAIN

Tableau 1 Résumé de quelques études sur la formation endogène de composés N-nitrosés chez l'humain vivant dans une région sans incidence spéciale de cancer du tube digestif

Nature des amines	Dose et sujets	Quantité totale de composés N-nitrosés/24 h formés dans l'estomac	Références
Non précisée	Sandwich composé de 170 g de bacon + 310 g d'épinards + 200 g de tomate + 120 g de pain + 460 g de bière Nombre de sujets non fourni	Non estimée, mais : ↑ NDMA de 2 000 ng à 4 350 ng ↑ NDEA de 570 à 2 600 ng dans le sang	Fine <i>et al.</i> , (1977)
Diméthylamine	8 hommes Repas composé de riz, radis, maquereau et œufs de morue + soupe de poisson et de chou (quantités non fournies) Apports alimentaires de nitrates : 223-236 mg; de nitrites 2-3 mg; de la diméthylamine 5-9 mg et de la NDMA 1,7-3,1 µg	Non estimée, mais NDMA (< 0,5-1,3 ng/ml) détectée dans le sang Résultats non concluants. Certains sujets avaient déjà des concentrations de NDMA élevées dans le sang	Yamamoto <i>et al.</i> , (1980)
Non précisée	10 hommes Repas faible en bacon et nitrate (61 à 82 mg de NaNO ₃) Repas riche en bacon et nitrate (242 à 697 mg NaNO ₃) Repas de morue cuite au four (113 à 130 mg NaNO ₃) Repas de viande fumée de type « smoked meat » (74 à 218 mg NaNO ₃) Repas de « corned beef » (74-192 mg NaNO ₃)	Non estimée, mais : Profils des concentrations sanguines de NDEA et NDMA très inconsistants pour les lier aux apports exogènes de précurseurs de nitrosation dans les repas ingérés Résultats non concluants. Certains sujets avaient déjà des concentrations de NDEA et NDMA élevées dans le sang	Kowalski <i>et al.</i> , (1980)
Proline	Homme à jeun 1) 250 ml jus de betterave seul (contenant 375 mg de nitrate) 2) 250 mg de proline 3) 1) + 2) 4) 325 mg de nitrate (jus de betterave) + 500 mg de proline 5) 1) + 2) + 1 000 mg d'acide ascorbique 6) 1) + 2) + 1 000 mg d'α-tocophérol	Non estimée, mais : NPRO basale dans les urines < 3 µg 2,93 µg/24 h NPRO dans les urines 1,96 µg/24 h NPRO dans les urines 14,9 µg/24 h NPRO dans les urines 23 µg/24 h NPRO dans les urines 2,83 µg/24 h NPRO dans les urines 7,26 µg/24 h NPRO dans les urines	Ohshima & Bartsch (1981)

Tableau 1 Résumé de quelques études sur la formation endogène de composés N-nitrosés chez l'humain vivant dans une région sans incidence spéciale de cancer du tube digestif (suite)

Nature des amines	Dose et sujets	Quantité totale de composés N-nitrosés/24 h formés dans l'estomac	Références
Pipérazine	4 hommes à jeun 1) une dose de 480 mg de pipérazine dans l'eau 2) 480 mg pipérazine + 2 g d'acide ascorbique	30-66 µg N-nitrosopipérazine 3-24 µg N-nitrosopipérazine grâce à l'effet inhibiteur de la vitamine C	Bellander & Hagmar (1984)
Amidopyrine	3 hommes : breuvage et/ou radis selon les protocoles suivants : 1) 500 mg d'amidopyrine; 500 ml de bière 2) 250 g de radis + 500 ml de bière; 500 mg d'amidopyrine; 500 ml de bière 3) 250 g de radis + 500 ml d'eau minérale; 500 mg d'amidopyrine; 500 ml d'eau minérale 4) 250 g de radis + 500 ml de bière; 0 mg d'amidopyrine; 500 ml de bière	Excrétion urinaire de NDMA de 1,8 à 15 µg/24 h Excrétion urinaire de NDMA de 0,7 à 2,9 µg/24 h Excrétion urinaire de NDMA de 0,05 à 0,3 µg/24 h Niveaux indétectables de NDMA Toutefois, d'après les auteurs, 25-1 800 µg de NDMA seraient formées après l'ingestion de nitrate, d'amidopyrine et de l'alcool	Spiegelhalter & Preussman (1984)
Proline	20 hommes Régime faible en nitrates pendant 5 jours avant l'expérimentation NaNO ₃ dans l'eau 3,5 mM avec la proline (4,3 mM) seule ou avec 2 000 mg d'acide ascorbique ou de vitamine E (400 mg)	Non estimée, mais : ↑ des excrétions urinaires de NPRO de 50 à 318 nM/24 h par rapport aux niveaux de base (26 ± 10 nM/24 h) Effet inhibiteur de la vitamine C (81 à 95 %). Vit E inefficace sur la synthèse endogène de NPRO Aucun effet significatif des 2 vitamines sur les excrétions urinaires de base de NPRO	Wagner <i>et al.</i> , (1984)
Non précisée	5 hommes 325 mg de nitrates fournis par le jus de betterave + 10 % d'alcool dans l'eau carbonatée + régime nord américain	Tout au plus 0,5 µM (25 µg) de NDMA	Milligan <i>et al.</i> , (1987)
Proline	7 hommes Diète contrôlée 7 jours avant le début de l'expérimentation NaNO ₃ (5,24 mM) dans la diète + proline (4,35 mM) et/ou acide ascorbique (0,01 à 5,68 mM) dans l'eau	Non estimée, mais : ↑ de la NPRO excrétée dans les urines après ingestion de la proline Effet inhibiteur de la vitamine C sauf sur les niveaux de base	Leaf <i>et al.</i> , (1987)

Tableau 1 Résumé de quelques études sur la formation endogène de composés N-nitrosés chez l'humain vivant dans une région sans incidence spéciale de cancer du tube digestif (suite)

Nature des amines	Dose et sujets	Quantité totale de composés N-nitrosés/24 h formés dans l'estomac	Références
Non précisée	4 hommes et 2 femmes 1) diète faible en nitrate pendant une semaine 2) 1) + une dose de 300 mg de nitrates ou dose fractionnée 6 x 50 mg 3) sandwich au bacon (1,5 mg de nitrites)	Non estimée, mais : Par rapport aux niveaux excrétés avec 1), ↑ de nitrates, de nitrites et des acides nitrosoaminés (NPRO, N-nitrososarcosine et d'acide N-nitrosothiazolidine-4-carboxylique) dans les urines après ingestion de 2) et 3). Excrétion urinaire des acides nitrosoaminés plus élevée avec le bacon qu'avec les nitrates. Effet comparable quant au type de dose de nitrate ingéré (dose unique ou fractionnée)	Smith <i>et al.</i> , (1990)
Non précisée	8 hommes Viande rouge (60 ou 600 g) : bœuf, porc ou agneau Effet du son de blé considéré Substitution de viande rouge par la viande blanche (poulet ou dinde) ou du poisson Réintroduction de viande rouge en remplacement de la viande blanche ou du poisson	Non estimée, mais : ↑ concentrations fécales de composés N-nitrosés et du nitrite avec la dose de 600 g de viande rouge Viande rouge en association avec 20 g de son de blé s'est traduite par une légère augmentation des teneurs des composés N-nitrosés fécaux Aucun effet significatif sur les niveaux fécaux de composés N-nitrosés et du nitrite ↑ concentrations fécales de composés N-nitrosés	Bingham <i>et al.</i> , (1996)
Non précisée	Groupe 1 : 14 femmes âgées de 41 ± 9 ans (nitrate dans l'eau de robinet : 0,02 mg/l de nitrate) Groupe 2 : 21 femmes âgées de 42 ± 8 ans (nitrate dans l'eau de robinet : 17,5 mg/l de nitrate) Groupe 3 : 6 femmes âgées de 38 ± 6 ans (nitrate dans l'eau de puits : 25 mg/l NaNO ₃) Groupe 4 : 9 femmes âgées de 45 ± 10 ans (nitrate dans l'eau de puits : 135 mg/l nitrate)	Non estimée, mais : Niveaux comparables de composés N-nitrosés excrétés dans les urines entre les groupes Corrélation significative entre la NPYR et nitrates urinaires chez tous les sujets ↑ des fréquences de mutants dans les lymphocytes statistiquement significatives dans le groupe 3 comparativement aux groupes 1 et 2	Maanen <i>et al.</i> , (1996)
Non précisée	25 femmes 1) Diète faible en nitrate et amines	On a estimé que 174 µg NDMA était formé dans l'estomac en considérant que 0,5 % de la dose est excrétée inchangée dans l'urine	Vermeer <i>et al.</i> , (1998)

Tableau 1 Résumé de quelques études sur la formation endogène de composés N-nitrosés chez l'humain vivant dans une région sans incidence spéciale de cancer du tube digestif (suite)

Nature des amines	Dose et sujets	Quantité totale de composés N-nitrosés/24 h formés dans l'estomac	Références
	<p>2) 1) + 210 mg nitrate (170 mg fournis par 277 mg de KNO₃; le reste comblé par des aliments et l'eau) associé à l'ingestion d'un repas riche en amines à base de poisson (morue, aiglefin, saumon, crevette)</p> <p>Quantité de poisson non précisée dans l'étude</p>	<p>↑ de NDMA et de NPIP excrétées dans les urines après l'ingestion de nitrate et de poisson</p> <p>Corrélation entre nitrates urinaires et NDMA excrétée dans les urines</p> <p>Corrélation entre nitrates et nitrites salivaires et la NDMA urinaire</p> <p>Corrélation entre concentrations cumulatives de nitrates urinaires et les teneurs cumulatives de la NPIP</p>	
Non précisée	<p>8 hommes et 4 femmes</p> <p>Diète faible en nitrates une semaine avant l'expérimentation</p> <p>Diète riche en amines (poissons) et nitrates (légumes) pendant 4 jours consécutifs</p> <p>Effet rince-bouche antibactérien 2 fois/jour étudié</p>	<p>Non estimée, mais :</p> <p>↑ des nitrates urinaires et salivaires</p> <p>↑ des nitrites salivaires</p> <p>↑ Excrétion urinaire de l'ensemble des composés N-nitrosés analysés de 2-7 nM/24 h et spécifiquement celle de NDMA (de 1,2 à 2,9 nM/24 h) et NMOR (0,4 à 4 nM/24 h)</p> <p>↓ Des niveaux urinaires (significatif) de NMOR (de 7 à 0,3 nM/24 h) avec bactéricide</p> <p>↑ légère (non significatif) de NDMA (de 2,6 à 3,2 nM/24 h) avec bactéricide</p>	Maanen <i>et al.</i> , (1998)
Non précisée	<p>25 femmes</p> <p>C : Diète faible en nitrate et amines pendant 1 semaine (contrôle)</p> <p>T1 : C + 210 mg nitrate + repas riche en amine pendant 1 semaine</p> <p>C : contrôle X 1 semaine</p> <p>T2 : T1 + 250 mg vitamine C X 1 semaine</p> <p>C : contrôle X 1 semaine</p> <p>T3 : T1 + 250 mg vitamine C X 1 semaine</p> <p>C : contrôle X 1 semaine</p> <p>T4 : T1 + 4 tasses de thé vert infusé (0,5 mg x 4) X 1 semaine</p>	<p>NDMA : Quantité formée non estimée, mais les quantités urinaires mesurées sont :</p> <p>C : 385 ng NDMA/24 h</p> <p>T1 : 871 ng NDMA/24 h (jours 1-3); 640 ng NDMA/24 h (jours 4-7)</p> <p>T2 : 898 ng NDMA/24 h (jours 1-3); 254 ng NDMA/24 h (jours 4-7)</p> <p>T3 : 905 ng NDMA/24 h (jours 1-3); 312 ng NDMA/24 h (jours 4-7)</p> <p>T4 : 1 261 ng NDMA/24 h (jours 1-3); 424 ng NDMA/24 h (jours 4-7)</p> <p>T5 : 1 386 ng NDMA/24 h (jours 1-3); 1 701 ng NDMA/24 h (jours 4-7)</p>	Vermeer <i>et al.</i> , (1999)

Tableau 1 Résumé de quelques études sur la formation endogène de composés N-nitrosés chez l'humain vivant dans une région sans incidence spéciale de cancer du tube digestif (suite)

Nature des amines	Dose et sujets	Quantité totale de composés N-nitrosés/24 h formés dans l'estomac	Références
	<p>C : contrôle X 1 semaine</p> <p>T5 : T1 + 8 tasses de thé vert infusé (0,5 mg x 8)</p>	<p>Dans l'ensemble, aucun effet inhibiteur de la vitamine C ou du thé les 3 premiers jours de supplémentation</p> <p>Toutefois, efficacité de la vitamine C supérieure par rapport à celui du thé. Effet activateur de 8 tasses de thé démontré</p> <p>Indépendamment des concentrations utilisées, la même substance peut se comporter à la fois comme activateur et inhibiteur</p> <p>NPIP : quantité formée non estimée, mais les quantités urinaires mesurées sont :</p> <p>C : 117 ng/24 h</p> <p>T1 : 86 ng/24 h (jours 1-3); 94 ng/24 h (jours 4-7)</p> <p>T2 : 129 ng/24 h (jours 1-3); 58 ng/24 h (jours 4-7)</p> <p>T3 : 88 ng/24 h (jours 1-3); 147 ng/24 h (jours 4-7)</p> <p>T4 : 100 ng/24 h (jours 1-3); 67 ng/24 h (jours 4-7)</p> <p>T5 : 222 ng/24 h (jours 1-3); 225 ng/24 h (jours 4-7)</p> <p>Excrétions urinaires de NPIP trop variables pour les lier aux effets spécifiques de nitrate et amines dans la diète ou à la présence d'inhibiteurs</p>	
Non précisée	<p>2 hommes + 2 femmes</p> <p>20 ml de sauce de poisson ajusté à pH 2,8 en association avec 580 µM de nitrite (26,7 mg)</p>	<p>↑ de la NMU dans l'estomac (4-100 nM). Toutefois, NMU indétectable sans ajustement préalable de pH</p>	Deng & Xing (2000)
Non précisée	<p>Groupe 1 : 27 femmes âgées de 46 ans (nitrate dans l'eau égal à 0,5 mg/l N-NaNO₃)</p> <p>Groupe 2 : 32 femmes âgées de 49 ans (nitrate dans l'eau égal à 10,5 mg/l N-NaNO₃)</p>	<p>Non estimée, mais :</p> <p>↑ de l'excrétion urinaire de nitrates dans le groupe 2 (22 versus 15 mg de N-nitrate/l/24 h)</p> <p>Corrélation modérée (r = 0,71; p < 0,001) entre niveaux de nitrates dans les urines et apport total de nitrates</p>	Levallois <i>et al.</i> , (2000)

Tableau 1 Résumé de quelques études sur la formation endogène de composés N-nitrosés chez l'humain vivant dans une région sans incidence spéciale de cancer du tube digestif (suite)

Nature des amines	Dose et sujets	Quantité totale de composés N-nitrosés/24 h formés dans l'estomac	Références
		<p>↑ de NPIP urinaire chez les sujets du groupe 1 (80 versus 56 ng/l/24 h)</p> <p>Aucune corrélation significative entre niveaux de NPIP dans les urines et :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) apports de nitrates dans les aliments 2) apports de nitrates dans l'eau de boisson 3) apports de vitamines (C et E) dans les aliments 4) excréctions urinaires de nitrates <p>Faible corrélation ($r = 0,31$; $p < 0,01$) entre niveaux urinaires de NPIP et ingestion de café</p>	
Non précisée	<p>12 hommes</p> <p>Diètes contenant 0, 60, 240 ou 420 g/jour de viande de porc ou bœuf</p>	<p>Non estimée, mais :</p> <p>↑ significative de l'excrétion de N-urinaire et celle de nitrites et de composés N-nitrosés totaux dans les fèces après ingestion de repas contenant 240 et 420 g de viande</p> <p>Aucune différence significative dans l'excrétion de N urinaire et celle de nitrites et de composés N-nitrosés dans les fèces avec des doses de viande de 0 et 60 g</p> <p>Temps de transit intestinal plus long avec ingestion de 240 et 420 g de viande</p> <p>Corrélations entre :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) teneurs élevées de composés N-nitrosés dans les fèces et temps de transit intestinal plus long ($r = 0,55$; $p < 0,0001$) 2) apport de protéines alimentaires et excrétion de nitrites dans les urines ($r = 0,95$; $p < 0,0001$) 3) apport de protéines dans la diète et excrétion de composés N-nitrosés ($r = 0,75$; $p < 0,0001$) et de nitrites ($r = 0,41$; $p < 0,02$) dans les fèces <p>Niveaux d'exposition aux composés N-nitrosés observés avec 240 et 420 mg de viande comparables à ceux estimés avec la fumée de tabac</p>	Hughes <i>et al.</i> , (2001)

C: Contrôle
T: Traitement

Tableau 2 Résumé de quelques études sur la formation endogène de composés chez l'humain résidant dans une région à faible ou à forte incidence de cancer du tube digestif

Nature des amines	Dose et sujets	Quantité totale de composés N-nitrosés/24 h formés dans l'estomac	Références
Proline	<p>238 hommes et femmes vivant dans des régions chinoises à faible et à haut risque de cancer de l'œsophage</p> <p>1) 3 x 100 mg de proline</p> <p>2) 1) + 3 x 100 mg de vitamine C chez les habitants à haut risque seulement</p>	<p>Non estimée, mais :</p> <p>↑ des acides N-nitrosoaminés et du nitrate urinaire de base chez les habitants à haut risque (21,2 µg/jour/personne) par rapport aux habitants à faible risque (5,6 µg/jour/personne)</p> <p>↑ de NPRO (8,3 µg/jour/personne) chez les deux populations, toutefois les habitants à haut risque en excrétaient beaucoup plus dans leur urine que les autres (4,4 µg/jour/personne)</p> <p>↓ de la NPRO excrétée (2,4 µg/jour/personne) dans les urines par rapport aux niveaux de base (5,7 µg/jour/personne) et ceux estimés après l'ingestion de la proline (8,3 µg/jour/personne)</p>	Lu <i>et al.</i> , (1986)
Proline	<p>53 femmes + 51 hommes provenant des régions à faible et à haut risque de cancer d'estomac</p> <p>Ingestion orale d'une dose unique de 100 mg de proline 3 fois/jour avec ou sans vitamine C (100 mg)</p>	<p>Non estimée, mais :</p> <p>↑ de la NPRO excrétée dans les urines du groupe à haut risque de cancer de l'estomac</p> <p>Effet inhibiteur de la vitamine C chez les résidents de la région à forte incidence de cancer</p>	Kamiyama <i>et al.</i> , (1987)
Proline	<p>285 individus de la population rurale du Danemark répartis en 3 groupes d'après leurs apports de nitrates dans l'eau de boisson (0-5 mg NO₃/l; 35-59 mg NO₃/l et 60 ≥ mg NO₃/l</p> <p>Ingestion d'une dose unique de 500 mg de proline</p>	<p>Non estimée, mais :</p> <p>↑ de nitrates dans les urines, liée aux apports de nitrates dans l'eau Toutefois, l'excrétion urinaire de NPRO comparable pour les 3 groupes</p> <p>Faible association entre l'apport de nitrates dans l'eau et l'excrétion de la NPRO dans les urines</p>	Moller <i>et al.</i> , (1989)
Proline	<p>46 hommes et 51 femmes provenant de régions à faible et à fort risque de cancer de l'estomac</p> <p>Ingestion d'une dose unique de proline (100 mg 3 fois jour) avec ou sans vitamine C (100 mg)</p>	<p>Non estimée, toutefois :</p> <p>avant ingestion de la proline, excrétion urinaire d'acide 3-N-nitroso-N-méthylamino propionique et la N-nitrososarcosine 3 à 4 fois plus élevée chez les sujets de la région à risque élevé</p> <p>↑ de la NPRO excrétée dans les urines des sujets résidant dans la région à haut risque Effet inhibiteur de la vitamine C sur la nitrosation endogène de la proline</p>	Zatonski <i>et al.</i> , (1989)

Tableau 2 Résumé de quelques études sur la formation endogène de composés chez l'humain résidant dans une région à faible ou à forte incidence de cancer du tube digestif (*suite*)

Nature des amines	Dose et sujets	Quantité totale de composés N-nitrosés/24 h formés dans l'estomac	Références
Proline	<p>80 hommes provenant des régions à faible et à haut risque de cancer gastrique</p> <p>Ingestion orale d'une dose unique de 500 mg de proline</p>	<p>Non estimée, toutefois :</p> <p>NPRO urinaire de base plus élevée chez les habitants de la région à haut risque</p> <p>Après ingestion orale et comparativement aux niveaux de base, ↑ de NPRO urinaire de 69 % pour la région à haut risque et de 148 % pour la région à faible risque démontrant la synthèse endogène de NPRO</p> <p>Cependant, excrétion urinaire de NPRO comparable pour les deux populations après ingestion de la proline. Donc les différences observées dans l'excrétion basale de NPRO seraient liées aux apports exogènes de cette substance dans les aliments.</p>	Knight <i>et al.</i> , (1992)

↑ : augmentation; ↓ : réduction; mM : millimole; µM : micromole; nM : nanomole; mg : milligramme; kg : kilogramme; pg : picogramme; ng : nanogramme; N : azote; h : heure; r : coefficient de corrélation; p : probabilité; l : litre.

RÉFÉRENCES

- Bellander, B.T.D. & Hagmar, L. (1984). Nitrosation of piperazine in man. In N-nitroso compounds : Occurrence, biological effects and relevance to human cancer. Edited by O'Neill, I.K., von Borstel, R.C., Miller, C.T., Long, J.E. & Bartsch, H. IARC Sci. Publ. No 57 p. 171-178. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Bingham, S.A., Pignatelli, B., Pollock, J.R.A., Ellul, A. Malaveille, C., Gross, G., Runswick, S., Cummings, J.H. & O'Neill, I.K.O. (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.
- Deng, D. & Xin, H. (2000). Formation of N-(nitrosomethyl) urea in stomachs of experimental pigs and human volunteers given fish sauce *in vivo*. *J. Agric. Food Chem.* 48 : 2495-2498.
- Fine, D.H., Ross, R., Rounbehler, D.P., Silvergleid, A. & Song, L. (1977). Formation of *in vivo* volatile N-nitrosamines in man after ingestion of cooked bacon and spinach. *Nature*. 265 : 753-755.
- Hughes, R., Cross, A.J., Pollock, J.R.A. & Bingham, S. (2001). Dose-reponse of dietary meat on endogenous colonic N-nitrosation. *Carcinogenesis*. 22(1) : 199-202.
- Kamiyama, S., Ohshima, H., Shimada, A., Saito, N., Bourgade, M.C., Ziegler, P. & Barstch, H. (1987). Urinary excretion of N-nitrosamino acids and nitrate intake by inhabitants in high risk areas for stomach cancer in northern Japan. In Relevance of N-nitroso compounds to human cancer: Exposures and mechanisms. Edited by Bartsch, H. O'Neill, I.K. & Schulte-Hermann, R. IARC Sci. Publ. No 84. p. 497-502. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Knight, T., Pirastu, R., Palli, D., Cocco, P., Leach, S., Packer, P., Iannarilli, R. Manga, P. & Moller, H. (1992). Nitrate and N-nitrosoproline excretion in two Italian regions with contrasting rates of gastric cancer : the role of nitrate and other factors in endogenous nitrosation. *Int. J. Cancer*. 50 : 736-739.
- Kowalski, B., Miller, C.T. & Sen, N.P. (1980). Studies on the *in vivo* formation of nitrosamines in rats and humans after ingestion of various meals. In N-nitroso compounds : Analysis, formation and occurrence. Edited by Walker, E.A, Gričiute, L., Castegnaro, M. Borzsonyi, M. IARC Sci. Publ. No 31. p. 609-617. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Leaf, C.D., Vecchio, A.J. Roe, D.A. & Hotchkiss, J.H. (1987). Relationship between ascorbic dose and N-nitrosoproline excretion in humans on controlled diets. In Relevance of N-nitroso compounds to human cancer : Exposures and mechanisms. Edited by Bartsch, H. O'Neill, I.K. & Schulte-Hermann, R. IARC Sci. Publ. No 84. p. 298-303. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Levallois, P., Ayotte, P., Van Maanen, J.M.S., Desrosiers, T., Gingras, S., Dallinga, J.W., Vermeer, I.T.M., Zee, J. & Poirier, G. (2000). Excretion of volatile nitrosamines in rural population in relation to food and drinking water consumption. *Food. Chem. Toxicol.* 38 : 1013-1019.
- Lu, S.-H., Ohshima, H., Fu, H.-M., Tian, Y., Li, F.-M., Blettner, M., Wahrendorf, J. & Bartsch, H. (1986). Urinary excretion of N-nitrosamino acids and nitrate by inhabitants of high and low risk areas for oesophageal cancer in northern China : endogenous formation of nitrosoproline and its inhibition by vitamin C. *Cancer Res.* 46 : 1485-1491.

- Maanen, J.M.S., Pachen, D.M.F.A., Dallinga, J.W. & Kleinjans, J.C.S. (1998). Formation of nitrosamines during consumption of nitrate and amine rich foods and influence of the use of mouthwashes. *Cancer Detection and Prevention*. 22(3) : 204-212.
- Maanen, J.M.S., Welle, I.J., Hageman, G., Dallinga, J.W., Mertens, P.L.J.M. & Kleinjans, J.C.S. (1996). Nitrate contamination of drinking water : Relationship with HPRT variant frequency in lymphocytes DNA and urinary excretion of N-nitrosamines. *Environ. Health Prevent.* 104(5) : 522-528.
- Milligan, J.R., Zucker, P.F., Swann, P.F. & Archer, M.C. (1987). Absence of urinary N-nitrosodimethylamine in fasting humans following alcohol consumption. In *Relevance of N-nitroso compounds to human cancer : Exposures and mechanisms*. Edited by Bartsch, H. O'Neill, I.K. & Schulte-Hermann, R. IARC Sci. Publ. No 84. p. 297-298. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Moller, H., Landt, J., Pedersen, E., Jensen, P., Autrup, H. & Jensen, O.M. (1989). Endogenous nitrosation in relation to nitrate exposure from drinking water and diet in a Danish rural population. *Cancer Res.* 49 : 3117-3121.
- Ohshima, H. & Bartsch, H. (1981). Quantitative estimation of endogenous nitrosation by monitoring N-nitrosoproline excreted in the urine. *Cancer Res.* 41 : 3658-3662.
- Smith, P.L.R., Gillat, P.N. & Walters, C.L. (1990). Early detection of patients at high risk of developing gastric cancer. *Developments in Oncology*. 59 : 39-54.
- Spiegelhalder, B. & Preussman, R. (1984). *In vivo* formation of N-nitrosodiméthylamine in humans after amidopyrine intake. In *N-nitroso compounds : Occurrence, biological effects and relevance to human cancer*. Edited by O'Neill, I.K., von Borstel, R.C., Miller, C.T., Long, J.E. & Bartsch, H. IARC Sci. Publ. No 57. p. 179-183. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Vermeer, I.T.M., Pachen, D.M.F.A., Dallinga, J.W., Kleinjans, J.C.S. & 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. Perspec.* 106(8) : 459-463.
- Vermeer, I.T.M., Moonen, E.J.C., Dallinga, J.W., Kleinjans, J.C.S. & 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 : 353-361.
- Wagner, D.A., Shuker, D.E.G., Bilmazes, C., Obiedzinski, M., Young, V.R. & Tannenbaum, S.R. (1984). Modulation of endogenous synthesis of N-nitrosamino acids in humans. In *N-nitroso compounds : Occurrence, biological effects and relevance to human cancer*. Edited by O'Neill, I.K., von Borstel, R.C., Miller, C.T., Long, J.E. & Bartsch, H. IARC Sci. Publ. No 57. p. 179-183. International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- Yamamoto, M., Yamada, T. & Tanimura, A. (1980). Volatile nitrosamines in human blood before and after ingestion of meal containing high concentrations of nitrates and secondary amines. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 18 : 297-299.
- Zatonski, W., Oshima, H., Przewozniak, K., Drosik, K., Mierzwinska, J., Krygier, M., Chmielarczyk, W., Bartsch, H., (1989) Urinary excretion of N-nitrosamino acids and nitrate by inhabitants of high and low-risk areas for stomach cancer in Poland. *Int J Cancer* 44(5) : 823-827.

ANNEXE 6

**REVUE SYSTÉMATIQUE DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES
AYANT ÉVALUÉ LE RISQUE DE CANCER
ASSOCIÉ À LA CONTAMINATION DE L'EAU DE CONSOMMATION
PAR LES NITRATES CHEZ LES ADULTES**

**REVUE SYSTÉMATIQUE DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES
AYANT ÉVALUÉ LE RISQUE DE CANCER ASSOCIÉ À LA CONTAMINATION
DE L'EAU DE CONSOMMATION PAR LES NITRATES CHEZ LES ADULTES**

RAPPORT FINAL

Ray Bustinza
Patrick Levallois
Suzanne Gingras

Unité de recherche en santé publique, CHUQ
et
Institut national de santé publique

Octobre 2003

TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION.....	6-9
2	OBJECTIFS	6-11
3	MÉTHODOLOGIE	6-13
	3.1 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES.....	6-13
	3.2 STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DES ÉTUDES.....	6-13
	3.3 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES.....	6-14
	3.4 RÉSUMÉ DES ARTICLES.....	6-15
4	RÉSULTATS.....	6-17
	4.1 SÉLECTION DES ÉTUDES PERTINENTES.....	6-17
	4.2 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES.....	6-17
	4.3 DONNÉES DES ESTIMATIONS DE RISQUE.....	6-23
5	DISCUSSION.....	6-29
6	CONCLUSION	6-31
7	RÉFÉRENCES.....	6-33
	ANNEXES.....	6-37

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Résumé des études ayant évalué les risques de cancer gastrique selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau.....	6-18
Tableau 2	Résumé des études ayant évalué les risques des autres types de cancer selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau.....	6-20
Tableau 3	Critères utilisés pour évaluer la qualité des études ayant évalué les risques de différents types de cancer selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau.....	6-22
Tableau 4	Résumé des mesures d'association calculées dans les études ayant évalué les risques de cancer gastrique selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau.....	6-24
Tableau 5	Résumé des mesures d'association calculées dans les études ayant évalué les risques de lymphome non Hodgkinien selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau.....	6-25
Tableau 6	Résumé des mesures d'association calculées dans les études ayant évalué les risques de cancer de la vessie selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau.....	6-26
Tableau 7	Résumé des mesures d'association calculées dans les études ayant évalué les risques d'autres cancers selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau.....	6-27

1 INTRODUCTION

La contamination de l'eau souterraine par les nitrates est un problème assez fréquent pouvant être associé à l'utilisation d'engrais azotés en agriculture [1]. Les effets sur la santé résultant d'une contamination sont attribuables à la transformation des nitrates en nitrites au niveau du tube digestif et possiblement à la transformation des nitrites en nitrosamines au niveau de l'estomac [2].

Les principales sources d'apport en nitrates et nitrites chez l'humain sont la nourriture et l'eau potable. Près de 85 % de l'apport nutritionnel en nitrates provient de végétaux riches en nitrates tels que le céleri, la laitue, les épinards, les radis et les betteraves [3]. L'apport quotidien en nitrates provenant des aliments varie selon le régime alimentaire; l'Organisation mondiale de la Santé a considéré que l'apport quotidien moyen en nitrates par la diète est d'environ 20 mg (dosé sous la forme d'azote-N) [1].

L'eau est généralement une source très minime de nitrates/nitrites. En effet, de façon naturelle, la concentration en nitrates dans l'eau est toujours inférieure à 2 mg-N/l et le plus souvent inférieure à 0,2 mg-N/l. [4] Dans plusieurs pays, la concentration en nitrates des eaux souterraines a augmenté progressivement [1]. Aux États-Unis, on estime que 4 % des puits domestiques ruraux ont une concentration en nitrates dépassant 10 mg-N/l [4]. Les concentrations de nitrates et de nitrites dans les réseaux d'eau potable au Québec sont, dans la très grande majorité des cas, très faibles. Ainsi, les niveaux de nitrates et nitrites supérieurs à 3 mg-N/l ont été observés dans 4,3 % des prélèvements réalisés entre 1995 et 2000 dans les réseaux surveillés dans le cadre du Règlement sur l'eau potable [5]. Les concentrations supérieures à 10 mg-N/l représentaient, pour la même période, moins de 1 %. En ce qui concerne la teneur en nitrates et nitrites des puits, il apparaît que les teneurs les plus élevées se trouvent généralement dans les régions où les activités agricoles sont plus intenses. Ainsi, dans la région de Portneuf, l'échantillonnage de zones à haut risque de contamination a révélé la présence de nitrates à un niveau supérieur à 3 mg-N/l dans 54,7 % des cas et un niveau supérieur à 10 mg-N/l dans 13,3 % des puits [6]. Une contamination a aussi été observée à l'île d'Orléans. La concentration en nitrates était supérieure à 3 mg-N/l dans 41 % des puits échantillonnés et supérieure à 10 mg-N/l dans près de 5 % des cas [7]. D'autres études ont également mis en évidence une contamination de l'eau souterraine par les nitrates dans plusieurs autres régions rurales du Québec, notamment celles du Bas-Saint-Laurent [8] et de la Montérégie [9]. L'eau potable, lorsqu'elle est contaminée par les nitrates, peut donc être une source importante d'apport en nitrates pour l'humain.

Les effets sur la santé engendrés par la contamination de l'eau potable par les nitrates résultent de leur métabolisme dans l'organisme humain. La formation des composés N-nitroso à partir des nitrites pourrait être responsable du risque du cancer. Les nitrates et nitrites ne semblent pas cancérigènes par eux-mêmes. Ainsi, aucune étude animale n'a pu mettre en évidence un potentiel cancérigène des nitrates et nitrites [3]. Par contre, plusieurs nitrosamines et autres composés N-nitroso se sont révélés des cancérigènes puissants lors de plusieurs études animales [3]. Bien que la plausibilité d'un risque de cancer chez les humains associé à l'exposition aux nitrates et nitrites existe, les évidences épidémiologiques sont faibles [10].

Plusieurs études épidémiologiques de type écologique ont observé des associations entre le cancer gastrique et l'exposition à l'eau contaminée par les nitrates [11-14], mais d'autres n'ont pas trouvé d'association [15-17] et certaines ont même trouvé des associations négatives [18-20]. L'association entre le lymphome non Hodgkinien et les nitrates dans l'eau de consommation a été également étudiée mais avec des résultats contradictoires [16, 21, 22]. Trois études de type écologique n'ont pas trouvé de relation entre les nitrates dans l'eau de consommation et le cancer de la vessie [14-16], mais l'une d'entre elles a trouvé une association positive [23]. Quelques études, généralement de meilleure qualité, ont essayé d'évaluer ce risque en prenant en considération des expositions sur le plan individuel; mais, là également, les résultats ne semblent pas concordants [24-27] et, à notre connaissance, aucune revue systématique n'a été effectuée sur ce sujet.

Les normes concernant la concentration de nitrates et nitrites dans l'eau potable sont basées sur la prévention du risque de méthémoglobinémie chez le nourrisson qui est particulièrement vulnérable à cet effet [28]. La norme québécoise est équivalente à celle de l'OMS et à celle de l'US Environmental Protection Agency (EPA) : 10 mg-N/l pour la somme des nitrates et nitrites [29]. Santé Canada recommande une norme de 10 mg-N/l pour les nitrates seulement [30]. Par ailleurs, Santé Canada [30] et l'EPA [31] recommandent aussi une concentration maximale de 1 mg-N/l pour les nitrites. Le risque à long terme en raison du potentiel cancérigène des nitrosamines n'est actuellement pas pris en considération par ces normes. Il est donc important de faire une réévaluation des risques de cancer associés à l'exposition chronique aux nitrates par l'eau de consommation.

2 OBJECTIFS

Les objectifs suivants étaient visés par cette revue :

1. Déterminer les études épidémiologiques avec des données individuelles, de type cas témoins ou de cohorte, qui ont évalué le risque de différents sièges de cancer selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau de consommation.
2. Évaluer ces études à l'aide de critères de qualité selon une procédure systématique.
3. Résumer de façon standardisée la méthodologie et les résultats de ces études.
4. Calculer les risques relatifs résumés (méta-RR) pour chaque siège, par type d'étude et en stratifiant selon la qualité des études.

3 MÉTHODOLOGIE

3.1 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES

Les critères de sélection suivants ont été utilisés :

Type d'étude : cette revue n'inclut que des études épidémiologiques avec des données individuelles, principalement de type cas témoins ou cohorte.

Types de maladies retenues : tous les sièges de cancer, avec des cas incidents ou décédés chez les adultes.

Types d'exposition : exposition estimée à partir de la consommation de l'eau et la concentration de nitrates dans l'eau.

3.2 STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DES ÉTUDES

Une recherche bibliographique électronique a été effectuée pour la période comprise entre le début du recensement des écrits de chaque banque de données et septembre 2003 et dans toutes les langues. Les banques électroniques suivantes ont été consultées :

1. Medline. Période recensée à partir de 1966. Medline est une banque produite par la National Library of Medicine; elle dépouille et indexe près de 4 500 revues biomédicales.
2. Cochrane Library. La Cochrane Library est conçue en vue d'offrir des études systématiques basées sur les résultats des traitements, de type méta-analyse.
3. BDSP (Base de données de santé publique, France). La base documentaire de la BDSP couvre l'information scientifique et technique produite en France et à l'étranger depuis 1978.
4. Biological Abstracts. Période recensée à partir de 1969. La banque couvre les domaines traditionnels de la biologie, y compris la botanique, la zoologie et la microbiologie, ainsi que les domaines interdisciplinaires dont l'agriculture, l'écologie, l'environnement, la médecine clinique et expérimentale, la neurologie, la santé communautaire, la biochimie et la biotechnologie.
5. Cancerlit. Période recensée à partir de 1960. Produite par le National Cancer Institute, la banque Cancerlit recense la documentation mondiale sur le cancer. Articles de périodiques, livres, comptes rendus de conférences, rapports et thèses de doctorat y sont signalés.
6. Current Contents. Banque multidisciplinaire qui dépouille plus de 7 000 périodiques dans les domaines des sciences, sciences sociales, technologie, médecine, arts et humanités.
7. Dissertation Abstracts. Période recensée à partir de 1861. Sélection de mémoires de maîtrise et de thèses soutenues au Canada, aux États-Unis, en Grande-Bretagne et dans d'autres pays européens.
8. Research Library (ProQuest). Banque multidisciplinaire sur les sciences humaines et sociales, sciences et sciences de la santé.
9. TOXLINE. Banque bibliographique qui couvre les effets toxicologiques, pharmacologiques, biochimiques et physiologiques des médicaments et autres substances chimiques.
10. Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC/IARC). Banque de données sur les études en cours concernant la prévention du cancer. Les projets ne sont pas encore publiés, et ils couvrent principalement la prévention primaire, la chimio-prévention et la détection précoce.

Utilisation de mots clés et MeSH (Medical subject headings dans Medline) :

Nitrates et Nitrites (Exposition) :

1. Nitrate or nitrite & Water

Combinés avec :

Cancer (Cas) :

1. Cancer
2. Neoplasm

Lorsque plus d'un article a été publié sur la même étude, l'article le plus récent a été inclus dans la sélection, sauf si un article précédent fournissait de l'information plus adéquate pour la revue systématique.

Une recherche manuelle des articles pertinents se trouvant dans la bibliographie des articles repérés par la recherche électronique a également été effectuée.

Après cette sélection préliminaire des études pertinentes, et après la révision des titres et des résumés (lorsqu'ils étaient disponibles) et à la suite de l'application des critères de sélection, tous les articles retenus ont été révisés par chacun des auteurs de ce rapport. Ces chercheurs ont déterminé, de façon indépendante, si les articles satisfaisaient aux critères de sélection en évaluant chacun des aspects des études. Toute différence entre les chercheurs a été résolue par consensus. À cette étape, les chercheurs ne pouvaient déterminer l'auteur, le titre, le journal, l'institution, les résultats de l'étude ni la source de financement.

Pour déterminer si les articles satisfaisaient aux critères de sélection, nous avons utilisé des fiches de vérification des critères de sélection préparées pour cette étude (voir Annexe 1 : Fiche de vérification des critères de sélection). Les fiches ont permis d'accorder à chaque critère une des réponses suivantes : a) Critère satisfait, b) Information insuffisante, ou c) Critère non satisfait. Si au moins un des critères n'était pas satisfait, l'article était éliminé. Si pour au moins un des critères l'information était insuffisante, l'article n'a pas été exclu, mais nous avons vérifié le critère postérieurement, lors de la lecture de la présentation des résultats ou de la discussion.

3.3 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES

Les études ont été évaluées selon certains critères de qualité regroupés en quatre catégories : a) La sélection des cas et des témoins, b) Les covariables mesurées, c) La mesure de l'exposition, et d) Les analyses statistiques. Dans ce but, nous avons utilisé des fiches de vérification de la qualité préparées pour cette étude (voir Annexe 2 : Fiche de vérification de la qualité). Les trois chercheurs ont évalué de façon indépendante les articles. Tout désaccord entre les chercheurs a été résolu par consensus. Cette classification a aussi été effectuée sans l'information qui aurait permis de déterminer l'auteur, le titre, le journal, l'institution, les résultats de l'étude et la source de financement.

Pour les études cas témoins, les critères suivants répartis en quatre catégories ont été pris en considération dans cette évaluation :

- A. Critères de qualité sur la sélection des cas et des témoins : sélection aléatoire des cas de population (registre), sélection aveugle des cas et témoins pour la condition d'exposition, existence de critères spécifiques de la maladie, maladie validée par histologie ou par une autre méthode reconnue et sélection aléatoire de témoins de population.
- B. Covariables mesurées (selon du siège du cancer) : âge, sexe, race, tabagisme, occupation, diète, niveau socio-économique, antécédents médicaux, radiations ionisantes, contaminants de l'eau et médicaments.
- C. Critères de qualité sur la mesure de l'exposition : mesure de la quantité d'eau consommée, mesure de la concentration des nitrates avant le diagnostic de la maladie (ou le décès, si étude sur cas décédés), recherche historique de la source d'eau consommée et recherche historique complète de la concentration des nitrates dans l'eau.
- D. Critères de qualité des analyses statistiques : contrôle par modélisation ou appariement des variables confondantes, étude de la modification et sélection appropriée des variables incluses dans le modèle.

Pour les études de cohorte, la grille de critères de qualité utilisée a été modifiée partiellement pour l'adapter aux particularités de ces études [32, 33] :

Le nom de la catégorie « A » a été changé pour « Critères de qualité sur la sélection des exposés et des non-exposés » et les critères considérés dans cette catégorie étaient : recherche du statut de malade ou de non-malade indépendante du statut d'exposition, les perdus de vue sont indépendants du statut d'exposition, existence de critères spécifiques de la maladie et maladie validée par histologie ou par une autre méthode reconnue. Tous les autres critères des autres catégories restent les mêmes pour les études de cohorte.

La pertinence des covariables sélectionnées pour chaque siège de cancer de la catégorie B (covariables mesurées) a été établie à partir d'une revue de la littérature [34-37] (voir Annexe 3 : Facteurs de risque de certains cancers potentiellement associés à la consommation de nitrates).

Pour toutes les études considérées dans leur ensemble, l'atteinte de chaque critère a été calculée comme le pourcentage des études qui ont respecté le critère.

Pour chaque étude prise individuellement, chacune des quatre catégories a obtenu un score calculé comme le pourcentage des critères applicables respectés. Finalement, chaque étude a reçu un score global calculé à partir de la moyenne pondérée des quatre catégories, en recevant pour la sélection des cas et des témoins, les covariables mesurées et la mesure de l'exposition, le double du poids que celui accordé pour l'analyse statistique.

3.4 RÉSUMÉ DES ARTICLES

Les trois auteurs du rapport ont extrait, de façon indépendante, les données requises pour chaque article admissible. Tout désaccord entre eux a été résolu par consensus. L'extraction des données a aussi été faite sans connaissance de l'information qui aurait permis de déterminer l'auteur, le titre, le journal, l'institution et la source de financement. Les données ont été extraites dans des formats structurés prétestés (voir à l'Annexe 4 : Fiches de collecte de données).

4 RÉSULTATS

4.1 SÉLECTION DES ÉTUDES PERTINENTES

Au total, 1 152 études ont été répertoriées avec la stratégie de recherche électronique. Après la révision des titres et des résumés (lorsqu'ils étaient disponibles), et à la suite de l'application des critères de sélection pour ces 1 152 études, nous avons retenu de façon préliminaire 10 articles pertinents [24-27, 38-43]. Postérieurement, ces 10 articles ont été révisés par chacun des auteurs de ce rapport en vérifiant, à l'aide des fiches de vérification des critères de sélection, si les articles satisfaisaient aux critères de sélection. Pendant cette vérification, les chercheurs ne pouvaient déterminer l'auteur, le titre, le journal, l'institution, les résultats de l'étude ni la source de financement. À cette étape, un article [40] a été éliminé car il ne s'agissait que d'une étude de prévalence sans estimation de risque. Finalement, seulement 9 études ont été retenues.

Quatre études concernent le cancer gastrique [25, 26, 38, 39] (tableau 1), 3 études le lymphome non Hodgkinien [24, 27], 2 études le cancer de la vessie, 1 étude le cancer du cerveau [41] et 1 étude [42] a aussi étudié les autres sièges suivants : leucémie, colon, rectum, pancréas, autres organes du tube digestif, reins, seins, ovaires, utérus, poumons - bronches, et peau (mélanome) (tableau 2). Huit études sont des études cas témoins [24-27, 38, 39, 41, 43] et une étude est de type cohorte [42].

4.2 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES

Le tableau 3 montre les résultats de l'évaluation des critères de qualité pour les neuf études qui évaluent les risques de différents types de cancer selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau. Les critères de sélection aléatoire des cas, de sélection aveugle pour la condition d'exposition et l'existence de critères spécifiques pour le diagnostic de la maladie ont été dûment respectés dans les huit études cas témoins (100 %). Trois des quatre critères de sélection des exposés et non-exposés ont été respectés dans l'étude de cohorte. Le critère de vérification histologique est probable, puisqu'il s'agit de données provenant d'un registre, mais cela n'est pas précisé dans l'article, ni dans la thèse de doctorat dont il découle [44]. En général, les critères de sélection ne posent pas de problème.

Par contre, à l'exception de l'âge et du sexe (100 %), les autres covariables potentiellement confondantes n'ont pas souvent été mesurées.

Tableau 1 Résumé des études ayant évalué les risques de cancer gastrique selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau

Auteurs Année de publication Type d'étude	Score de qualité (/100)	Population	Cas	Témoins	Exposition	Variabes d'ajustement
Rademacher <i>et al.</i> [39] 1992 Cas témoins	35	Résidents adultes du Wisconsin (USA)	1 161 décès par cancer gastrique (population) entre 1982 et 1985	1 129 témoins décédés sélectionnés de façon aléatoire et appariés selon âge, sexe et année de décès	Mesure de la concentration de nitrates dans l'eau avant le décès (1970). Le niveau de nitrates dans l'eau de chaque municipalité a été utilisé comme indicateur d'exposition individuelle. La quantité d'eau consommée n'a pas été estimée	Variabes d'appariement (âge, sexe et année de décès)
Xu <i>et al.</i> [38] 1992 Cas témoins	44	6 800 résidents de villes de plus de 500 habitants du comté de Moping (Chine) âgés de 35 à 70 ans	30 cas prévalents (population) (groupe GC+Dys : 17 cancer et 13 dysplasie modéré ou sévère) entre 1986 et 1988	62 témoins de population sélectionnés aléatoirement (groupe N + SG : muqueuse normale et gastrites superficielles, et groupe IM : métaplasie intestinale modérée ou grave) appariés selon âge, sexe, occupation et conditions de vie	Mesure, au moment du diagnostic, de la proportion du type d'eau consommée (eau douce, salée et mi-salée) et de la concentration de nitrates selon le type d'eau. Avec ces informations, les auteurs ont estimé l'exposition moyenne aux nitrates par l'eau en mg/jour. La quantité d'eau consommée n'a pas été estimée	Variabes d'appariement (âge, sexe, occupation et conditions de vie)
van Loon <i>et al.</i> [26] 1998 Cas témoins	76	Résidents adultes des Pays-Bas âgés de 55 à 69 ans. Cohorte de 58 279 hommes et 62 573 femmes	282 cas incidents de cancer gastrique (registre) entre septembre 1986 et décembre 1992	3 123 témoins de population (appariement non spécifié)	Estimation de la quantité d'eau consommée l'année précédant l'étude (1985) à partir des données sur la quantité d'eau, café, thé et soupe consommée. Mesure de la concentration de nitrates dans l'eau avant l'issue (1986). Ces informations et les données sur le réseau de distribution permettent de calculer l'exposition individuelle aux nitrates par l'eau en mg/jour	Âge, sexe, tabagisme, niveau d'éducation, antécédent familial de cancer de l'estomac, antécédent de maladie gastrique, utilisation de réfrigérateur ou congélateur, et la consommation de café, vitamine C et bêta-carotène

Tableau 1 Résumé des études ayant évalué les risques de cancer gastrique selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau (*suite*)

Auteurs Année de publication Type d'étude	Score de qualité (/100)	Population	Cas	Témoins	Exposition	Variables d'ajustement
Yang <i>et al.</i> [25] 1998 Cas témoins	33	Résidents de 252 municipalités de Taiwan, âge moyen de 65,2 ans	6 766 décès par cancer gastrique (registre) entre 1987 et 1991	6 766 témoins décédés sélectionnés de façon aléatoire et appariés selon âge, sexe, année de décès, lieu de résidence et lieu de décès	Mesure de la concentration de nitrates dans l'eau durant et après le décès (1990) par municipalité. Le niveau de nitrates dans l'eau de chaque municipalité a été utilisé comme indicateur d'exposition individuelle. La quantité d'eau consommée n'a pas été estimée	Variables d'appariement (âge, sexe, année de décès, lieu de résidence et lieu de décès), niveau d'urbanisation résidentielle et niveau de calcium et magnésium dans l'eau de consommation

Tableau 2 Résumé des études ayant évalué les risques des autres types de cancer selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau

Auteurs Année de publication Type d'étude	Score de qualité (/100)	Population	Cas	Témoins	Exposition	Variables d'ajustement
Steindorf <i>et al.</i> [41] 1994 Cas témoins	76	Résidents adultes de la région Rhein-Neckar-Odenwald (Allemagne) âgés de 25 à 75 ans	168 cas incidents de cancer du cerveau (population) entre le 1 ^{er} janvier 1987 et le 31 décembre 1988	406 témoins sélectionnés aléatoirement appariés par âge et sexe	Mesure de la concentration de nitrates dans l'eau avant diagnostic. La concentration individuelle moyenne de nitrate en mg/litre a été calculée à partir des données disponibles sur la concentration en nitrates de l'eau de consommation. La quantité d'eau consommée n'a pas été estimée	Seulement les mesures d'association ajustées par groupe d'âge, sexe, tabagisme et diète ont été publiées. Les auteurs mentionnent que l'ajustement sur d'autres facteurs ne change pas l'association
Ward <i>et al.</i> [27] 1996 Cas témoins	90	Résidents blancs de 66 comtés du Nebraska (USA) âgés de 21 ans ou plus	104 cas incidents et décès par LNH (population) entre juillet 1983 et juin 1986	338 témoins blancs sélectionnés aléatoirement appariés par âge, sexe et statut vital	Estimation de la quantité d'eau consommée (1986-1987) à partir des données sur les quantités d'eau et de jus consommées. Mesure historique de la concentration de nitrates dans l'eau avant le diagnostic de cancer (1947 à 1987). La combinaison de ces informations et les données sur le réseau de distribution de l'eau et l'histoire résidentielle ont permis de calculer la consommation de nitrates en mg/jour	Âge, sexe, antécédent médical de cancer, utilisation de séchoirs à cheveux, herbicide 2,4-D et pesticide organophosphoré et organochloré. Les auteurs signalent que l'ajustement pour le nitrate dans la diète, vitamine C et carotène ne change pas l'association
Freedman <i>et al.</i> [24] 2000 Cas témoins	88	Résidents masculins blancs du Minnesota (USA), âgés de 30 ans ou plus	73 cas incidents de LNH (population) entre 1980 et 1982	147 témoins masculins blancs sélectionnés aléatoirement appariés par groupe d'âge et statut vital au moment de l'entrevue	Mesure de la concentration de nitrates dans l'eau avant le diagnostic de cancer (1947 à 1980). Le niveau de nitrates dans l'eau de chaque municipalité a été utilisé comme indicateur d'exposition individuelle en mg/litre. La quantité d'eau consommée n'a pas été estimée	Seulement les mesures d'association ajustées par groupe d'âge ont été publiées. Les auteurs mentionnent que l'ajustement sur d'autres facteurs (état civil, éducation, histoire médicale de cancer, occupation, tabagisme, alcool,

Tableau 2 Résumé des études ayant évalué les risques des autres types de cancer selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau (suite)

Auteurs Année de publication Type d'étude	Score de qualité (/100)	Population	Cas	Témoins	Exposition	Variabes d'ajustement
						utilisation de séchoirs à cheveux, utilisation de pesticides et proximité de lieux industriels) ne change pas l'association
Weyer <i>et al.</i> [42] 2001 Cohorte	61	16 641 femmes avec un permis de conduire d'Iowa (USA), âgées de 55 à 69 ans, exposées pour plus de 10 ans	105 cas de LNH, 94 de leucémie, 300 de cancer de colon, 106 de rectum, 61 de pancréas, 55 d'autres organes du tube digestif, 45 des reins, 47 de la vessie, 810 des seins, 82 des ovaires, 168 de l'utérus, 237 des poumons - bronches, et 68 de la peau (registre)	N/A	Mesure de la concentration de nitrates dans l'eau avant le diagnostic de cancer (1955 à 1988). La concentration moyenne de nitrates dans l'eau de chaque municipalité a été utilisée comme indicateur d'exposition en mg/litre. La quantité d'eau consommée n'a pas été estimée	Âge, niveau d'éducation, tabagisme, activité physique, masse corporelle, rapport taille - hanche, énergie totale, consommation de vitamine C, nitrate, fruits et légumes de la diète, et source d'eau
Ward <i>et al.</i> [43] 2003 Cas témoins	91	Résidents d'Iowa (USA) âgés de 40 à 85 ans	808 cas incidents de cancer de la vessie (population) entre 1986 et 1989	1 259 témoins sélectionnés aléatoirement appariés selon la distribution des cas dans les deux périodes de l'étude (1986-1987; 1988-1989)	Mesure de la concentration de nitrates dans l'eau avant et durant le diagnostic de cancer (1960 à 1988). Estimation de la quantité d'eau consommée à partir des données sur les quantités d'eau, de boissons et de soupes consommées. À partir de ces données, la concentration moyenne de nitrates en mg/litre dans l'eau de chaque municipalité et la consommation individuelle de nitrates en mg/jour ont été calculées	Âge, sexe, tabagisme, niveau d'éducation, temps d'utilisation d'eau de surface chlorée, diète, occupation et infection rénale ou de la vessie

Les neuf études ont toutes mesuré la concentration de nitrates dans l'eau de consommation avant, pendant ou après le diagnostic de la maladie ou le décès. Cependant, seulement 3 (33 %) études ont estimé la quantité d'eau consommée, et la recherche historique de la source d'eau consommée a été réalisée seulement dans 4 (44 %) études. La quantification historique de la concentration de nitrates dans l'eau a été évaluée de façon complète dans 5 (56 %) études, tandis que la quantification a été réalisée de façon partielle dans 1 (11 %) étude.

L'analyse statistique est de façon générale satisfaisante, mais on note que seulement 3 (33 %) études ont considéré les effets possiblement modifiant d'autres facteurs.

Tableau 3 Critères utilisés pour évaluer la qualité des études ayant évalué les risques de différents types de cancer selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau

Critères de qualité	Pourcentage * d'accomplissement
1. Critères de sélection	
Critères de sélection de cas et témoins – Études cas témoins	
Sélection aléatoire de cas de population (registre)	100 % (8/8)
Sélection aveugle de cas et témoins pour la condition d'exposition	100 % (8/8)
Existence de critères spécifiques de la maladie	100 % (8/8)
Maladie validée par histologie ou autre méthode	75 % (6/8)
Sélection aléatoire de témoins de population	75 % (6/8)
Critères de sélection des exposés et des non-exposés – Études de cohorte	
Recherche du statut de malade ou de non-malade indépendante du statut d'exposition	100 % (1/1)
Les perdus de vue sont indépendants du statut d'exposition	100 % (1/1)
Existence de critères spécifiques de la maladie	100 % (1/1)
Maladie validée par histologie ou autre méthode	0 % (0/1)
2. Covariables mesurées	
Cancer gastrique	
Âge	100 % (4/4)
Sexe	100 % (4/4)
Race	0 % (0/4)
Tabagisme	25 % (1/4)
Occupation	25 % (1/4)
Diète	50 % (2/4)
Niveau socio-économique	50 % (2/4)
Antécédents médicaux	25 % (1/4)
Radiations ionisantes	0 % (0/4)
Lymphome non Hodgkinien	
Âge	100 % (3/3)
Sexe	100 % (3/3)
Race	67 % (2/3)
Occupation	33 % (1/3)
Niveau socio-économique	33 % (1/3)
Antécédents médicaux	100 % (3/3)
Cancer de la vessie	
Âge	100 % (2/2)
Sexe	100 % (2/2)
Race	0 % (0/2)
Tabagisme	0 % (0/2)
Occupation	50 % (1/2)
Diète	50 % (1/2)
Antécédents médicaux	100 % (2/2)
Radiations ionisantes	0 % (0/2)
Contaminant de l'eau : arsenic ou produits de la chloration	50 % (1/2)
Médicaments	0 % (0/2)
Cancer du cerveau	
Âge	100 % (1/1)
Sexe	100 % (1/1)
Race	0 % (0/1)
Occupation	100 % (1/1)
Diète	100 % (1/1)
Niveau socio-économique	0 % (0/1)
Radiations ionisantes	0 % (0/1)
3. Mesure de l'exposition	
Mesure de la quantité d'eau consommée	33 % (3/9)
Mesure concentration nitrates - avant l'issue	78 % (7/9)
Recherche historique de la source d'eau consommée	44 % (4/9)
Recherche historique complète de la concentration de nitrates	56 % (5/9)
4. Analyse statistique	
Contrôle par modélisation ou appariement des variables confondantes	89 % (8/9)
Étude de la modification	33 % (3/9)
Sélection appropriée des variables dans le modèle	78 % (7/9)

* Si l'information pour déterminer l'accomplissement de l'étude n'était pas disponible, on présume que l'étude ne respectait pas le critère.

4.3 DONNÉES DES ESTIMATIONS DE RISQUE

1. Études ayant évalué le risque de cancer gastrique

Quatre études cas témoins [25, 26, 38, 39] ont évalué ce risque. Trois études cas témoins ont de faibles scores de qualité (< 50) [25, 38, 39] (voir tableau 1). Parmi ces dernières études, celles de Yang *et al.* [25] et Rademacher *et al.* [39] ont été effectuées auprès de cas décédés avec comme seules covariables considérées l'âge et le sexe. Elles n'ont pas pris en considération la consommation de l'eau et seule l'étude de Rademacher [39] a tenu compte de la concentration de nitrates dans le réseau d'eau des municipalités desservant les résidences avant le décès (entre 12 et 15 ans avant le décès). L'étude de Xu *et al.* [38] est très limitée en termes de taille d'échantillon (30 cas et 62 témoins), très peu de covariables ont été prises en compte et seule la concentration en nitrates de l'eau consommée au moment de l'étude a été considérée.

L'étude de meilleure qualité (score de 76) a été réalisée aux Pays-Bas par van Loon *et al.* [26] auprès de 282 cas incidents et 3 123 témoins. La quantité d'eau consommée avant le diagnostic a été évaluée ainsi que la concentration de nitrates dans l'eau consommée. Outre l'âge et le sexe, plusieurs covariables importantes ont été considérées : tabagisme, éducation, antécédents familiaux et personnels, utilisation de réfrigérateur et congélateur, consommation de café, de vitamine C et bêta-carotène.

Trois études présentent des estimations de risque relatif [25, 26, 39] (tableau 4). Seulement l'étude de Yang *et al.* [25] trouve une association statistiquement significative avec l'exposition aux nitrates par l'eau, mais les concentrations de nitrates observées dans cette étude sont très faibles et l'étude de meilleure qualité (van Loon *et al.* [26]) n'observe aucune augmentation du RR selon l'augmentation de l'exposition par quintile. À cause des différentes méthodologies et des différentes variables d'exposition considérées, aucun méta-RR n'a pu être calculé.

Tableau 4 Résumé des mesures d'association calculées dans les études ayant évalué les risques de cancer gastrique selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau

Auteurs Année de publication Type d'étude	Sexe	Catégories d'exposition aux nitrates	Mesure d'association	Intervalles de confiance
Rademacher <i>et al.</i> 1992 Cas-témoins	MF	Concentration de nitrates en mg/litre dans l'eau de consommation	RC	
		> 0,5 / <= 0,5	0,92	0,75 - 1,12
		> 2,5 / <= 2,5	0,97	0,74 - 1,35
		> 5,0 / <= 5,0	0,86	0,69 - 1,08
		> 10,0 / <= 10,0	1,50	0,12 - 18,25
		Puits privé/réseau	1,09	0,82 - 1,47
Xu <i>et al.</i> 1992 Cas témoins	MF	Moyenne d'exposition aux nitrates en mg/jour pour une consommation estimée de 1,5 litre d'eau par jour et par type de lésion gastrique		
		Normal + Gastrite superficielle : 108,7 (n=30)	-	-
		Métaplasie modérée ou grave : 147,6 (n=32)	-	-
		Cancer + Dysplasie modérée ou grave : 232,1 (n=30)	-	-
van Loon <i>et al.</i> 1998 Cas témoins	MF	Moyenne de la consommation de nitrates dans l'eau en mg/jour	RR	
		0,02 (n=61)	1,00	-
		1,65 (n=54)	0,93	0,62 - 1,39
		3,85 (n=53)	0,87	0,58 - 1,31
		6,91 (n=57)	0,83	0,55 - 1,24
		16,5 (n=57)	0,88	0,59 - 1,32
Yang <i>et al.</i> 1998 Cas témoins	MF	Concentration de nitrates en mg/litre dans l'eau de consommation	RC	
		<= 0,22 (n=2109)	1,00	-
		0,23 - 0,44 (n=2126)	1,10	1,00 - 1,20
		>= 0,45 (n=2531)	1,14	1,04 - 1,25

2. Études ayant évalué le risque de lymphome non Hodgkinien

Deux études cas témoins [24, 27] et une étude de cohorte [42] ont évalué ce risque. Ces études sont de meilleure qualité que les études ayant évalué le risque de cancer gastrique. C'est particulièrement le cas pour les études cas témoins de Ward *et al.* [27] (score de 90) et de Freedman *et al.* [24] (score de 88) (voir tableau 1). Il s'agit d'études populationnelles avec cas incidents et estimation de l'exposition aux nitrates pendant une longue période avant le diagnostic. Dans les deux études, de nombreuses covariables pertinentes sont considérées. L'autre étude, celle de Weyer *et al.* [42], est une étude de cohorte de moyenne qualité (score de 61). Cette étude ne tient compte que de trois covariables, et elle ne prend pas en considération la quantité d'eau consommée ni l'historique de la source d'eau consommée.

Seule l'étude de Ward *et al.* [27] rapporte un résultat statistiquement significatif (tableau 5) avec un rapport de cote de 1,9 lorsque la consommation estimée de nitrates est supérieure ou égale à 6,3 mg-N/j et les RC sont plus élevés pour les 3 quartiles supérieurs (valeur p pour la tendance = 0,07). Cette même étude ne rapporte pas d'augmentation du risque lorsque l'on considère les nitrates alimentaires. L'étude de Freedman *et al.* [24], qui utilise une méthodologie similaire, n'a pas observé une telle augmentation du risque, mais les niveaux d'exposition étudiés semblent beaucoup plus faibles et la quantité d'eau consommée individuellement n'a pas été prise en considération. Par ailleurs, l'étude de cohorte de Weyer *et al.* [42] n'a pas trouvé de risque augmenté avec l'augmentation de l'exposition et a même observé une réduction du risque non significative. Dans cette étude, les niveaux d'exposition sont aussi beaucoup plus faibles que ceux observés dans l'étude de Ward *et al.* À cause de la présentation de catégories d'exposition différentes selon les études, aucun méta-RR n'a pu être calculé.

Tableau 5 Résumé des mesures d'association calculées dans les études ayant évalué les risques de lymphome non Hodgkinien selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau

Auteurs Année de publication Type d'étude	Cancer	Sexe	Catégories d'exposition aux nitrates	Mesure d'association	Intervalle de confiance
Ward <i>et al.</i> 1996 [27] Cas témoins	LNH	MF	Consommation moyenne de nitrates par l'eau en mg/jour	RC	
			< 2,5 (n=15)	1,00	-
			2,5 - 3,9 (n=27)	1,50	0,7 - 3,0
			4,0 - 6,2 (n=27)	1,60	0,8 - 3,2
			>= 6,3 (n=35)	1,90	1,0 - 3,9
			Concentration moyenne de nitrates dans l'eau de consommation en mg/l	RC	
			< 1,6 (n=21)	1,00	-
			1,6 - 2,0 (n=67)	1,40	0,8 - 2,5
Freedman <i>et al.</i> 2000 [24] Cas témoins	LNH	M	Concentration moyenne de nitrates en mg/l dans l'eau de consommation	RC	
			<= 0,5 (n=41)	1,00	-
			> 0,5 - 1,5 (n=29)	1,40	0,70 - 2,50
> 1,5 (n=3)	0,30	0,10 - 0,90			
Weyer <i>et al.</i> 2001 [42] Cohorte	LNH	F	Concentration moyenne de nitrates en mg/l dans l'eau de consommation	RR	
			< 0,36 (n=31)	1,00	-
			0,36 - 1,00 (n=27)	0,85	0,49 - 1,47
			1,01 - 2,46 (n=23)	0,71	0,39 - 1,29
			> 2,46 (n=24)	0,55	0,29 - 1,04

3. Études ayant évalué le risque de cancer de la vessie

L'étude de cohorte de Weyer *et al.* [42], qui est de qualité moyenne (score de 61), a trouvé une association positive entre le cancer de la vessie et l'exposition aux nitrates par l'eau avec une dose-réponse positive statistiquement significative (tableau 6). Le risque de cancer de la vessie est augmenté de façon significative (RR = 2.83; IC 95 % : 1.11 - 7.19) lorsque la concentration moyenne de nitrates dans le réseau municipal est supérieure à 2,46 mg-N/l. Des associations plus faibles et non significatives ont été observées quand uniquement les nitrates alimentaires étaient considérés. Les limites de cette étude ont été exposées antérieurement.

L'étude de Ward *et al.* [43] est une étude de cas témoins de grande qualité (score de 91). Elle n'a trouvé aucune association entre le cancer de la vessie et la concentration moyenne de nitrates de l'eau de consommation (tableau 6) ou la consommation moyenne de nitrates (données non montrées). Même si l'auteur nous fait part de plusieurs limites de son étude quant à la quantification de l'exposition, en particulier à cause de la difficulté à reconstruire l'exposition et de l'exclusion des populations desservies par un puits privé, nous devons donner plus de poids à cette étude de qualité qu'à celle de Weyer qui est de qualité moyenne. Les données disponibles ne plaident donc pas pour un risque de cancer de la vessie associé à l'exposition aux nitrates.

Tableau 6 Résumé des mesures d'association calculées dans les études ayant évalué les risques de cancer de la vessie selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau

Auteurs Année de publication Type d'étude	Cancer	Sexe	Catégories d'exposition aux nitrates	Mesure d'association	Intervalles de confiance
Weyer <i>et al.</i> 2001 [42] Cohorte	Vessie	F	Concentration moyenne de nitrates en mg/l dans l'eau de consommation	RC	
			< 0,36 (n=7)	1,00	
			0,36 - 1,00 (n=14)	1,69	0,66 – 4,30
			1,01 - 2,46 (n=8)	1,10	0,38 – 3,20
			> 2,46 (n=18)	2,83	1,11 – 7,19
Ward <i>et al.</i> 2003 [43] Cas témoins	Vessie	M	Concentration moyenne de nitrates en mg/l dans l'eau de consommation	RC	
			< 0,6 (n=171)	1,00	-
			0,6 - < 1,4 (n=171)	0,90	0,60 - 1,20
			1,40 - < 3,09 (n=164)	0,80	0,60 – 1,10
			>= 3,09 (n=116)	0,50	0,40 – 0,80
		F	Concentration moyenne de nitrates en mg/l dans l'eau de consommation	RC	
			< 0,67 (n=57)	1,00	-
			0,67 - < 1,18 (n=44)	0,70	0,40 - 1,20
			1,18 - < 2,48 (n=38)	0,60	0,30 – 1,10
>= 2,48 (n=47)	0,80	0,40 – 1,30			

4. Études ayant évalué le risque d'autres cancers

L'étude cas témoins de Steindorf *et al.* [41] a évalué le risque de cancer du cerveau. Il s'agit d'une étude de bonne qualité (score de 76) qui a considéré la concentration de nitrates dans le réseau d'eau des municipalités desservant les résidences avant le diagnostic du cancer, mais qui n'a pas pris en compte la consommation de l'eau. Elle ne trouve pas d'association avec l'exposition aux nitrates par l'eau (tableau 7).

L'étude de Weyer *et al.* [42] a trouvé une association négative entre le cancer de l'utérus et du rectum et l'exposition aux nitrates par l'eau (tableau 7) et, lorsque l'on n'ajuste pas pour les sources d'eau, une association positive pour le cancer des ovaires (RR = 2,03; IC 95 % : 1,01 - 4,07). L'étude n'a pu étudier le risque de cancer gastrique à cause d'un manque d'effectifs. Les limites de cette étude ont été exposées précédemment.

Tableau 7 Résumé des mesures d'association calculées dans les études ayant évalué les risques d'autres cancers selon le degré d'exposition aux nitrates par l'eau

Auteurs Année de publication Type d'étude	Cancer	Sexe	Catégories d'exposition aux nitrates	Mesure d'association	Intervalles de confiance
Steindorf <i>et al.</i> 1994 [41] Cas témoins	Cerveau	MF	Concentration moyenne de nitrates en mg/l dans l'eau de consommation	RR	
			0 – 2,0 (n=45)	1,00	-
			> 2,0 – 11,3 (n=38)	0,99	0,60 - 1,63
			> 11,3 – 25,2 (n=44)	1,12	0,69 - 1,83
			> 25,2 (n=41)	1,00	0,61 - 1,64
Weyer <i>et al.</i> 2001 [42] Cohorte	Ovaires	F	Concentration moyenne de nitrates en mg/l dans l'eau de consommation	RR	
			< 0,36 (n=13)	1,00	-
			0,36 - 1,00 (n=19)	1,52	0,73 - 3,15
			1,01 - 2,46 (n=24)	1,94	0,96 - 3,90
	> 2,46 (n=26)	2,03	1,01 – 4,07		
	Utérus	F	Concentration moyenne de nitrates en mg/l dans l'eau de consommation	RC	
			< 0,36 (n=44)	1,00	
			0,36 - 1,00 (n=44)	0,86	0,55 – 1,35
			1,01 - 2,46 (n=48)	0,86	0,55 – 1,36
	> 2,46 (n=32)	0,55	0,33 – 0,92		
Rectum	F	Concentration moyenne de nitrates en mg/l dans l'eau de consommation	RC		
		< 0,36 (n=33)	1,00		
		0,36 - 1,00 (n=25)	0,72	0,41 – 1,25	
		1,01 - 2,46 (n=32)	0,95	0,56 – 1,62	
> 2,46 (n=16)	0,47	0,24 – 0,92			

5 DISCUSSION

L'hypothèse d'un risque de cancer associé à l'exposition aux nitrates a été évoquée depuis longtemps à cause d'une plausibilité biologique certaine (formation de nitrosamines qui sont cancérigènes chez l'animal), mais les données épidémiologiques collectées jusqu'à maintenant font défaut [45]. Les limites des études écologiques ont été depuis longtemps soulignées et l'accent a été mis sur la nécessité de s'attarder aux études épidémiologiques avec données individuelles qui essaient d'estimer l'exposition sur le plan individuel et qui considèrent plusieurs facteurs de risque importants [46]. Notre revue visait à faire le point sur l'ensemble des études de meilleure qualité qui ont été faites sur le sujet. Nous nous sommes donc attardés à réviser uniquement les études épidémiologiques avec données individuelles (études cas témoins et de cohorte). Nous avons procédé à l'aide d'une méthodologie rigoureuse afin de mieux évaluer la qualité des études effectuées et, si possible, procéder à un calcul des risques relatifs moyens (méta-RR).

Trois chercheurs indépendants (les auteurs de ce rapport) ont évalué la qualité et procédé à l'extraction des données de l'ensemble des études épidémiologiques avec données individuelles publiées jusqu'en septembre 2003 portant sur le cancer et les nitrates dans l'eau de consommation. Ils ont effectué leur évaluation de façon standardisée et en éliminant les informations pouvant biaiser le jugement (nom de la revue, du pays ou des auteurs). Les divergences d'opinion ont été minimales et ont toutes été réglées par consensus. Les grilles de qualité utilisées ont été construites à partir des écrits les plus récents concernant ce type de méthodologie.

Une des surprises a été le nombre très restreint d'études admissibles. Alors que 1 152 études avaient été recensées avec la recherche électronique, seulement 9 ont été retenues, car elles correspondaient à nos critères de sélection. De plus, peu d'études ont été disponibles lors de l'étude par siège de cancer. Le siège le plus étudié est l'estomac (4 études) [25, 26, 38, 39], suivi du lymphome non Hodgkinien (3 études) [24, 27, 42] et la vessie (2 études) [42, 43]. Les autres sièges n'ont été étudiés que par deux études [41, 42]. Par ailleurs, la qualité générale de ces études a été évaluée, dans l'ensemble, comme moyenne. Si la sélection des participants est souvent adéquate, la mesure de l'exposition est souvent limitée (la quantité d'eau consommée est rarement considérée et la reconstruction de l'exposition passée est rarement adéquate) et la prise en considération de covariables importantes fait souvent défaut. Cependant, quelques études émergent au-dessus du lot. Il s'agit en particulier des deux études cas témoins réalisées sur le risque de lymphome non Hodgkinien [24, 27] et de l'étude de Ward *et al.* [43] sur le cancer de la vessie. Un autre facteur limitatif important a été l'utilisation de catégories d'exposition variant d'une étude à l'autre, souvent déterminées par des quartiles d'exposition plutôt que par des valeurs-seuils prédéterminées. Ainsi, bien que cela soit un de nos objectifs, aucun métarisque relatif n'a pu être calculé.

Dans l'ensemble, les résultats des études répertoriées n'appuient pas la présence d'un risque de cancer associé à l'exposition aux nitrates par l'eau de consommation. Les études qui se sont attardées au risque de cancer gastrique sont toutes négatives sauf l'étude de moins bonne qualité [25]. Pour ce qui est du risque de lymphome non Hodgkinien, deux études cas témoins de très bonne qualité [24, 27] donnent des résultats divergents et l'autre étude (de type cohorte) [42] donne des résultats négatifs. L'étude de Ward [27] est intrigante puisque le risque de lymphome est observé avec des niveaux d'exposition inférieurs aux normes actuelles. De plus, les apports alimentaires, nettement supérieurs à ceux provenant de l'eau, n'ont pas été associés aux risques. Compte tenu des résultats négatifs des deux autres études sur le sujet, celle-ci reste pour l'instant une découverte fortuite qui devra être confirmée ou infirmée lors d'études subséquentes. En ce qui concerne le risque de cancer de la vessie, les résultats sont contradictoires; l'étude cas témoins de grande qualité [43] ne trouve pas d'association, tandis que l'autre étude de cohorte [42] de qualité inférieure est négative. Il faut cependant remarquer que les niveaux d'exposition dans les deux études sont inférieurs aux normes en vigueur.

Finalement, les autres sièges de cancer n'ont été étudiés qu'une seule fois, et le résultat positif de l'étude de cohorte [42] pour le cancer des ovaires peut être le fruit du hasard et demande confirmation.

6 CONCLUSION

Les données de la littérature épidémiologique actuellement disponibles n'appuient pas l'hypothèse d'une association entre les différents sièges de cancer et l'exposition aux nitrates par l'eau de consommation. Les résultats observés dans les études faisant l'objet de cette revue systématique sont dans l'ensemble discordants ou négatifs. Par ailleurs, peu d'études ont été réalisées sur le même siège. Parmi les quatre études ayant évalué le risque de cancer gastrique, trois sont de mauvaise qualité et la plus solide sur le plan méthodologique donne des résultats négatifs. Les trois études ayant évalué le risque de lymphome non Hodgkinien sont cependant de bonne qualité. Une est positive et les deux autres négatives. Les deux études ayant évalué le risque de cancer de la vessie sont discordantes et l'étude de meilleure qualité donne des résultats négatifs. Le résultat positif de l'étude de cohorte pour le cancer de l'ovaire demande confirmation. Les autres sièges de cancer ont été peu étudiés.

De façon générale, nous considérons que l'hypothèse de risque de cancer chez l'adulte n'est pas appuyée par la littérature épidémiologique disponible. Cependant, nous ne pouvons écarter ce risque. Les données expérimentales plaident pour une certaine plausibilité, et les études épidémiologiques avec données individuelles disponibles, que nous venons de réviser, sont encore trop peu nombreuses et de qualité généralement moyenne. D'autres études épidémiologiques seront nécessaires pour répondre de façon plus définitive à cette question de recherche.

7 RÉFÉRENCES

1. Organisation mondiale de la Santé, *Health hazards from nitrates in drinking water. Report of a WHO meeting. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe.* 1985.
2. Levallois, P., et D. Phaneuf, *La contamination de l'eau potable par les nitrates : analyse des risques à la santé.* Can J Public Health, 1994. **85**(3) : p. 192-6.
3. Environmental Protection Agency, *Integrated Risk Information System.* 1992.
4. Environmental Protection Agency, *Another look; National Survey of Pesticides in drinking water wells. Phase II Report. United States.* 1992.
5. Ministère de l'Environnement du Québec, *Système informatisé « Eau potable ».* 2002.
6. Levallois, P., et al., *La contamination par les nitrates des eaux souterraines et la culture intensive de la pomme de terre dans le comté de Portneuf, in Agriculture intensive et écosystème régionaux : du diagnostic aux interventions.* 2000. p. 157-170.
7. Chartrand, J., et al., *La contamination de l'eau souterraine par les nitrates à l'île d'Orléans.* Vecteur Environnement, 1999. **32**(1) : p. 37-46.
8. Laferrière, M., *Contamination des puits privés dans un secteur de culture intensive de pommes de terre (St-Arsène et les environs).* Sciences et Techniques de l'eau, 1988. **21** : p. 265-269.
9. Mercier, M., et D. Gaudreau, *La contamination de l'eau des puits privés par les nitrates en milieu rural : document complémentaire.* 2000, Direction de la santé publique de la Montérégie. p. 25.
10. Cantor, K.P., *Drinking water and cancer.* Cancer Causes Control, 1997. **8**(3) : p. 292-308.
11. Sandor, J., et al., *Association between gastric cancer mortality and nitrate content of drinking water: ecological study on small area inequalities.* Eur J Epidemiol, 2001. **17**(5). p. 443-447.
12. Gilli, G., G. Corrao et S. Favilli, *Concentrations of nitrates in drinking water and incidence of gastric carcinomas: first descriptive study of the Piemonte Region, Italy.* Sci Total Environ, 1984. **34**(1-2) : p. 35-48.
13. Sanz Anquela, J.M., et al., *Correlación del riesgo de cáncer gástrico en la provincia de Soria con el contenido de nitratos en las aguas de bebida.* Rev Esp Enferm Apar Dig, 1989. **75**(6 Pt 1) : p. 561-565.
14. Morales-Suarez-Varela, M.M., A. Llopis-Gonzalez, et M.L. Tejerizo-Perez, *Impact of nitrates in drinking water on cancer mortality in Valencia, Spain.* Eur J Epidemiol, 1995. **11**(1) : p. 15-21.
15. Leclerc, H., P. Vincent, et P. Vandevenne, *Nitrates de l'eau de boisson et cancer.* Ann Gastroenterol Hepatol (Paris), 1991. **27**(7) : p. 326-32.
16. Gulis, G., M. Czompolyova, et J.R. Cerhan, *An ecologic study of nitrate in municipal drinking water and cancer incidence in Trnava District, Slovakia.* Environ Res, 2002. **88**(3) : p. 182-187.
17. Juhasz, L., M.J. Hill, et G. Nagy, *Possible relationship between nitrate in drinking water and incidence of stomach cancer.* IARC Sci Publ, 1980(31) : p. 619-623.

18. Barrett, J.H., *et al.*, Nitrate in drinking water and the incidence of gastric, esophageal, and brain cancer in Yorkshire, England. *Cancer Causes Control*, 1998. **9**(2) : p. 153-159.
19. Beresford, S.A., *Is nitrate in the drinking water associated with the risk of cancer in the urban UK?* *Int J Epidemiol*, 1985. **14**(1) : p. 57-63.
20. Van Leeuwen, J.A., *et al.*, Associations between stomach cancer incidence and drinking water contamination with atrazine and nitrate in Ontario (Canada) agroecosystems, 1987-1991. *Int J Epidemiol*, 1999. **28**(5) : p. 836-40.
21. Law, G., *et al.*, Non-Hodgkin's lymphoma and nitrate in drinking water: a study in Yorkshire, United Kingdom. *J Epidemiol Community Health*, 1999. **53**(6) : p. 383-384.
22. Weisenburger, D.D., *Potential health consequences of ground-water contamination by nitrates in Nebraska*. *Nebr Med J*, 1993. **78**(1) : p. 7-12.
23. Morales Suarez-Varela, M., *et al.*, Concentration of nitrates in drinking water and its relationship with bladder cancer. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 1993. **12**(4) : p. 229-236.
24. Freedman, D.M., *et al.*, A case-control study of nitrate in drinking water and non-Hodgkin's lymphoma in Minnesota. *Arch Environ Health*, 2000. **55**(5) : p. 326-329.
25. Yang, C.Y., *et al.*, Calcium, magnesium, and nitrate in drinking water and gastric cancer mortality. *Jpn J Cancer Res*, 1998. **89**(2) : p. 124-130.
26. van Loon, A.J., *et al.*, Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer : a prospective cohort study. *Br J Cancer*, 1998. **78**(1) : p. 129-135.
27. Ward, M.H., *et al.*, Drinking water nitrate and the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Epidemiology*, 1996. **7**(5) : p. 465-471.
28. California Environmental Protection Agency, *Public Health Goal for Nitrate and nitrite in drinking water*. 1997 : p. 9.
29. Gouvernement du Québec, *Règlement sur la qualité de l'eau potable L.R.Q., c. Q-2, r.18.1.1*. 2001.
30. Santé Canada, *Résumé des recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada (résumé préparé par le Comité fédéral-provincial-territorial sur l'eau potable du comité fédéral-provincial-territorial de l'hygiène du milieu et du travail)*. 2002.
31. United States Environmental Protection Agency, *National primary drinking water regulations; Final rule*, in *Federal Register Part II (40 CFR Parts 141, 142 and 143, January 1991)*. 1991. p. 3526-3597.
32. Longnecker, M.P., *et al.*, A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *Jama*, 1988. **260**(5) : p. 652-656.
33. Longnecker, M.P., *et al.*, A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*, 1990. **1**(1) : p. 59-68.
34. Armijo, R., *et al.*, *Epidemiology of gastric cancer in Chile : II - Nitrate exposures and stomach cancer frequency*. *Int J Epidemiol*, 1981. **10**(1) : p. 57-62.

35. Higginson, J., C.S. Muir, et M. N., *Human cancer: epidemiology and environmental causes*. 1992, Cambridge, U.K.: Cambridge Monographs on Cancer Research. Cambridge University Press. 577.
36. Lebel, G., et al., *Étude descriptive de l'incidence du cancer au Québec de 1989 à 1993*. 1998 : Centre hospitalier universitaire de Québec. 49.
37. Schottenfield, D., et J.F. Fraumeni, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 1996, Oxford University Press : New York. 1521.
38. Xu, G., P. Song, et P.I. Reed, *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*, 1992. **1**(6) : p. 437-443.
39. Rademacher, J.J., T.B. Young, et M.S. Kanarek, *Gastric cancer mortality and nitrate levels in Wisconsin drinking water*. *Arch Environ Health*, 1992. **47**(4) : p. 292-294.
40. Cuello, C., et al., *Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents*. *J Natl Cancer Inst*, 1976. **57**(5) : p. 1015-1020.
41. Steindorf, K., et al., *Nitrate in drinking water. A case-control study on primary brain tumours with an embedded drinking water survey in Germany*. *Int J Epidemiol*, 1994. **23**(3) : p. 451-457.
42. Weyer, P.J., et al., *Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women : the Iowa Women's Health Study*. *Epidemiology*, 2001. **12**(3) : p. 327-338.
43. Ward, M.H., et al., *Nitrate in public water supplies and risk of bladder cancer*. *Epidemiology*, 2003. **14**(2). p. 183-190.
44. Weyer, P.J., *Municipal drinking water nitrate level and risk of non-Hodgkin's lymphoma, colon cancer and GI tract cancers : The Iowa women's health study*. 1998, The University of Iowa. p. 255.
45. Cantor, K.P., C.M. Shy, et C. Chilvers, *Water Pollution*, in *Cancer Epidemiology and Prevention*, F.J. Schottenfeld D, Editor. 1996, Oxford : New York : p. 418-437.
46. Forman, D., *Are nitrates a significant risk factor in human cancer?* *Cancer Surv*, 1989. **8**(2) : p. 443-458.

ANNEXES

Annexe 1
Fiche de vérification des critères de sélection

Fiche de vérification des critères de sélection

Pour déterminer si les études satisfaisaient aux critères de sélection, des « Fiches de vérification des critères de sélection » préparées pour cette étude ont été utilisées. Les fiches ont permis d'accorder à chaque critère une des réponses suivantes : a) Critère satisfait, b) Information insuffisante, ou c) Critère non satisfait. L'étude a été retenue seulement si tous les critères étaient satisfaits. Compte tenu qu'à cette étape les chercheurs ne pouvaient déterminer l'auteur, le titre, le journal, l'institution, les résultats de l'étude ni la source de financement, nous avons décidé que si, pour un ou plusieurs critères, l'information était insuffisante, l'article ne serait pas exclu, mais le critère serait vérifié postérieurement lors de la collection de données. À ce moment, si le critère n'était toujours pas respecté, l'étude était exclue définitivement.

Instructions :

1. Remplissez le formulaire en spécifiant les informations requises dans chacun des champs en gris. Pour vous déplacer d'un champ à un autre, vous pouvez appuyer sur **TABULATION** ou bien utiliser les flèches de direction. **N'appuyez pas sur ENTER**. Pour remplir les champs à cocher , cliquez sur le champ ou bien utilisez la barre d'espace.
2. Une fois que vous avez fini de remplir le formulaire, dans le menu **Fichier**, cliquez sur **Enregistrer sous**. Dans la zone **Nom de fichier**, ajoutez vos initiales et le numéro de l'article : « Fiche Sélection XX n° ».

Nom du chercheur :	Date :
Article n°	

Vérification des critères de sélection :

Critères	Commentaires
1. Type d'étude Cas témoins (critère satisfait) <input type="checkbox"/> Cohorte (critère satisfait) <input type="checkbox"/> Information insuffisante <input type="checkbox"/> Critère non satisfait <input type="checkbox"/>	
2. Type de cas de cancer Cas incidents (critère satisfait) <input type="checkbox"/> Cas prévalents (critère satisfait) <input type="checkbox"/> Décès (critère satisfait) <input type="checkbox"/> Information insuffisante <input type="checkbox"/> Critère non satisfait <input type="checkbox"/>	
3. Exposition Aux nitrates dans l'eau (critère satisfait) <input type="checkbox"/> Information insuffisante <input type="checkbox"/> Critère non satisfait <input type="checkbox"/>	
4. Participants Adultes (critère satisfait) <input type="checkbox"/> Information insuffisante <input type="checkbox"/> Critère non satisfait <input type="checkbox"/>	

Annexe 2
Fiche de vérification de la qualité
« Études cas témoins » et « Études de cohorte »

Fiche de vérification de la qualité - « Études cas témoins »

Pour déterminer si les études satisfaisaient aux critères de qualité, des « Fiches de vérification de la qualité » préparées pour cette étude ont été utilisées. À cette étape, les chercheurs ne pouvaient déterminer l'auteur, le titre, le journal, l'institution, les résultats de l'étude ni la source de financement.

Instructions :

1. Remplissez le formulaire en spécifiant les informations requises dans chacun des champs en gris. Pour vous déplacer d'un champ à un autre, vous pouvez appuyer sur TABULATION ou bien utiliser les flèches de direction. N'appuyez pas sur ENTER. Pour remplir les champs à cocher , cliquez sur le champ ou utilisez la barre d'espace.
2. Une fois que vous avez fini de remplir le formulaire, dans le menu Fichier, cliquez sur Enregistrer sous. Dans la zone Nom de fichier, ajoutez vos initiales et le numéro de l'article : « Fiche Qualité XX n° ».

Nom du chercheur :	Date :
Article n°	

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Vérification des critères de qualité :

Critères de qualité				
1. Sélection des cas et des témoins				
<input type="checkbox"/>	Sélection aléatoire des cas de population (registre)			
<input type="checkbox"/>	Sélection aveugle des cas et témoins pour la condition d'exposition			
<input type="checkbox"/>	Existence de critères spécifiques de la maladie			
<input type="checkbox"/>	Maladie validée par histologie ou par une autre méthode reconnue			
<input type="checkbox"/>	Sélection aléatoire de témoins de population			
2. Covariables mesurées				
	Gastrique	LNH	Cerveau	Vessie
Âge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sexe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Race	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabagisme	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Occupation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diète	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niveau socioéconomique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antécédents médicaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Radiations ionisantes	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contaminants de l'eau : arsenic, chlore				<input type="checkbox"/>
Médicaments : cyclophosphamide				<input type="checkbox"/>

3. Mesure de l'exposition

- Mesure de la quantité d'eau consommée
- Mesure de la concentration des nitrates dans l'eau avant l'issue
- Recherche historique de la source d'eau consommée
- Recherche historique complète de la concentration des nitrates dans l'eau

4. Analyse statistique

- Contrôle par modélisation ou appariement des variables confondantes
- Étude de la modification
- Sélection appropriée des variables incluses dans le modèle

Commentaires du chercheur :

Fiche de vérification de la qualité - « Études de cohorte »

Pour déterminer si les études satisfaisaient aux critères de qualité, des « Fiches de vérification de la qualité » préparées pour cette étude ont été utilisées. À cette étape, les chercheurs ne pouvaient connaître l'auteur, le titre, le journal, l'institution, les résultats de l'étude ni la source de financement.

Instructions :

1. Remplissez le formulaire en spécifiant les informations requises dans chacun des champs en gris. Pour vous déplacer d'un champ à un autre, vous pouvez appuyer sur TABULATION ou bien utiliser les flèches de direction. N'appuyez pas sur ENTER. Pour remplir les champs à cocher , cliquez sur le champ ou utilisez la barre d'espace.
2. Une fois que vous avez fini de remplir le formulaire, dans le menu Fichier, cliquez sur Enregistrer sous. Dans la zone Nom de fichier, ajoutez vos initiales et le numéro de l'article : « Fiche Qualité XX n° ».

Nom du chercheur :	Date :
Article n°	

ÉVALUATION DE LA QUALITÉ

Vérification des critères de qualité :

Critères de qualité				
1. Sélection des cas et des témoins				
<input type="checkbox"/>	Sélection aléatoire des cas de population (registre)			
<input type="checkbox"/>	Sélection aveugle des cas et témoins pour la condition d'exposition			
<input type="checkbox"/>	Existence de critères spécifiques de la maladie			
<input type="checkbox"/>	Maladie validée par histologie ou par une autre méthode reconnue			
<input type="checkbox"/>	Sélection aléatoire de témoins de population			
2. Covariables mesurées				
	Gastrique	LNH	Cerveau	Vessie
Âge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sexe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Race	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabagisme	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Occupation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diète	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niveau socioéconomique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Antécédents médicaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Radiations ionisantes	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contaminants de l'eau : arsenic, chlore				<input type="checkbox"/>
Médicaments : cyclophosphamide				<input type="checkbox"/>

3. Mesure de l'exposition

- Mesure de la quantité d'eau consommée
- Mesure de la concentration des nitrates dans l'eau avant l'issue
- Recherche historique de la source d'eau consommée
- Recherche historique complète de la concentration des nitrates dans l'eau

4. Analyse statistique

- Contrôle par modélisation ou appariement des variables confondantes
- Étude de la modification
- Sélection appropriée des variables incluses dans le modèle

Commentaires du chercheur :

Annexe 3

Facteurs de risque de certains cancers potentiellement associés à la consommation de nitrates (FR : Facteurs de risque, FP : Facteurs protecteurs)

Facteurs de risque de certains cancers potentiellement associés à la consommation de nitrates

(FR : Facteurs de risque, FP : Facteurs protecteurs)

CANCER DE L'ESTOMAC

- 1) Nutrition
 - a. FR : aliments fumés, salés, marinés, nitrites
 - b. FP : fruits, légumes
- 2) Tabac + (FR)
- 3) Radiations ionisantes + (FR)
- 4) Niveau socio-économique (FR : bas niveau SE)
- 5) Âge (FR : âge avancé)
- 6) Sexe (FR : homme)
- 7) Race (FR : noire, asiatique)
- 8) Antécédents de gastrectomie partielle, infection à H pylori +(FR)
- 9) Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (FP)
- 10) Certaines professions (FR suspectés : industrie du caoutchouc, autre exposition à substances chimiques)

NON HODGKING LYMPHOMA

- 1) Antécédents médicaux : maladies auto-immunes (FR), certaines infections comme Epstein Barr virus (FR), traitement par médicament immunodépresseur (FR) histoire d'allergie (FP)
- 2) Occupation : exposition aux pesticides ou solvants (FR suspectés)
- 3) Âge (FR : âge avancé)
- 4) Sexe (FR : homme)
- 5) Race (FR : blanche)
- 6) Niveau socio-économique (FR : haut niveau SE)

CANCER DU CERVEAU

- 1) Radiations ionisantes + (FR)
- 2) Occupation : pétrochimie, EMF, chlorure de vinyle, fermiers (FR suspectés)
- 3) Âge (FR : âge avancé)
- 4) Sexe (FR : homme)
- 5) Race (FR : blanche)
- 6) Niveau socio-économique (FR : haut niveau socio-économique)
- 7) Alimentation (FR possibles) : nitrites (FR), fruits et légumes (FP)

CANCER DE LA VESSIE

- 1) Tabagisme + (FR)
- 2) Occupation + (FR) : exposition aux amines aromatiques, hydrocarbures polycycliques, industries de l'aluminium, du caoutchouc, du cuir, de la teinture, peintres
- 3) Infection récidivante de la vessie + (FR) dont schistosomiase dans pays tropicaux
- 4) Radiations ionisantes + (FR) : radiothérapie, exposition environnementale
- 5) Contaminants de l'eau (FR) : + arsenic à fortes doses, incertain pour les sous-produits de la chloration
- 6) Médicaments (FR) : + cylosphosphamide, autres médicaments (dont acétaminophène) risque incertain
- 7) Alimentation : FR possibles (viandes grillées, café), FP possibles (légumes, fruits, apport liquidien important)
- 8) Âge (FR) : augmentation avec l'âge
- 9) Sexe (FR) : plus élevé chez les hommes
- 10) Race (FR) : plus élevé chez les blancs

Note : si + causalité probable ou certaine.

RÉFÉRENCES

- Adami, H-O., Hunter, D., Trichopoulos, D. (Eds). *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford University Press, New York, 2002. 599 p.
- Higginson, J., Muir, C.S., Munoz, N. *Human Cancer : epidemiology and environmental causes*. Cambridge Monographs on Cancer Research. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1992. 577 p.
- Lebel, G., Gingras, S., Levallois, P., Gauthier, R., Gagnon, M.-F. *Étude descriptive de l'incidence du cancer au Québec de 1989 à 1993*. Centre hospitalier universitaire de Québec, 1998. 49 p.
- Schottenfeld, D., Fraumeni, J.F. (Eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd Edition. Oxford University Press, New York, 1996. 1 521 p.

Annexe 4
Fiche de collecte de données

Fiche de collecte de données

Nom du chercheur :	Date :
--------------------	--------

COLLECTE DE DONNÉES

Source

Auteurs :	Année de publication :
-----------	------------------------

Méthode

<u>Type d'étude</u>	Cas témoins <input type="checkbox"/>			
	Cohorte <input type="checkbox"/>			
<u>Cancer</u>	Gastrique <input type="checkbox"/>		Vessie <input type="checkbox"/>	
	LNH <input type="checkbox"/>		Autres cancers <input type="checkbox"/>	
	Cerveau <input type="checkbox"/>			
<u>Description générale de la population à l'étude</u>				
	Lieu de résidence			
	Race			
	Sexe	Masculin <input type="checkbox"/>	Féminin <input type="checkbox"/>	
	Adultes	Inconnue <input type="checkbox"/>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Caractéristiques			Âge
<u>Description de cas</u>				
	Nombre			
	Type	Incidents <input type="checkbox"/>	Prévalents <input type="checkbox"/>	Décès <input type="checkbox"/>
	Caractéristiques			
<u>Description de témoins (cas entre les non-exposés – cohorte)</u>				
	Nombre			
	Type	Population <input type="checkbox"/>	Malades <input type="checkbox"/>	Décès <input type="checkbox"/>
	Caractéristiques			
	Appariement :	N/A (cohorte) <input type="checkbox"/>		
		Âge <input type="checkbox"/>		
		Sexe <input type="checkbox"/>		
		Autre(s)		

Exposition

<u>Consommation de l'eau</u>			
Mesure de la quantité d'eau consommée :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Année :
Historique de la quantité d'eau consommée :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
<u>Nitrates dans l'eau</u>			
Mesure concentration nitrates – avant l'issue :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Année :
Mesure concentration nitrates – durant l'issue :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Année :
Mesure concentration nitrates – après l'issue :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Année :
Historique complet de la concentration de nitrates :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Historique partiel de la concentration de nitrates :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
Unité de mesure :			
<u>Calcul de l'exposition</u>			
Description :			

Analyse statistique

<u>Variables ajustées</u>		
Âge	<input type="checkbox"/>	
Sexe	<input type="checkbox"/>	
Race	<input type="checkbox"/>	
Tabagisme	<input type="checkbox"/>	
Occupation	<input type="checkbox"/>	
Diète	<input type="checkbox"/> Spécifier :	
Niveau socioéconomique	<input type="checkbox"/> Spécifier :	
Antécédents médicaux	<input type="checkbox"/> Spécifier :	
Radiations ionisantes	<input type="checkbox"/> Spécifier :	
Contaminants de l'eau	<input type="checkbox"/> Spécifier :	
Médicaments	<input type="checkbox"/> Spécifier :	
Autres :	-	
Autres :	-	
Autres :	-	
<u>Mesure d'association</u>		
Risque relatif <input type="checkbox"/>	Rapport de côtes <input type="checkbox"/>	Moyennes (expo) <input type="checkbox"/>
Intervalles de confiance :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Valeur p :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Niveau d'exposition en catégories :	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

Tableau

Description des catégories d'exposition :

	Catégories d'exposition	Mesure d'association*	Intervalles de confiance	Valeur p	Écart-type
I.					
II.					
III.					
IV.					
V.					
<u>Autres :</u>					
a.					
b.					
c.					
* Mesure d'association ajustée par le plus grand nombre de facteurs confondants potentiels.					

Commentaires du chercheur :

ANNEXE 7

APPORT DES PRÉCURSEURS AMINÉS DANS LES ALIMENTS

AMINES PRIMAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
Méthylamine	Épinards	12	12	$4,3537 \times 10^{-5}$	$3,0656 \times 10^{-6}$
	Carotte	4	4	$1,734794 \times 10^{-4}$	$4,164 \times 10^{-6}$
	Pomme	4	4	$4,56729 \times 10^{-4}$	$1,42203 \times 10^{-5}$
	Radis rouge	42	42	$1,5558 \times 10^{-6}$	$1,505 \times 10^{-7}$
	Maïs	27	27	$2,367071 \times 10^{-4}$	$6,2226 \times 10^{-6}$
	Café ¹	16-80	48	$1,0714286 \times 10^{-7}$	$3,2142857 \times 10^{-9}$
	Orge	5	5	$1,57142 \times 10^{-5}$	ND
	Chou	3	3	$9,36402 \times 10^{-5}$	$3,9046 \times 10^{-6}$
	Chou frisé	17	17	$1,5036 \times 10^{-6}$	$6,07 \times 10^{-7}$
	Chou rouge	23	23	$9,36402 \times 10^{-5}$	$3,9046 \times 10^{-6}$
	Chou-fleur	65	65	$1,58368 \times 10^{-5}$	$1,1522 \times 10^{-6}$
	Laitue	38	38	$9,2008 \times 10^{-6}$	$4,328 \times 10^{-7}$
	Thé ²	50	50	$2,8571429 \times 10^{-5}$	$5,7142857 \times 10^{-7}$
	Betterave	18-30	24	$2,16142 \times 10^{-5}$	$4,328 \times 10^{-7}$
	Céleri	6	6	$6,09611 \times 10^{-5}$	$1,4495 \times 10^{-6}$
	Fromage	3 - 12	7,5	$2,142857 \times 10^{-4}$	ND
	Bière	0,3	0,3	$2,9428571 \times 10^{-3}$	$1,757143 \times 10^{-4}$
	Poisson		7,25 ³	$2,0428571 \times 10^{-4}$	$5,9571429 \times 10^{-4}$ ⁴

¹ Consommation quotidienne de café estimée à 7,5 mg avec un écart-type de +/- 3 %.

² Consommation quotidienne estimée à 2 g avec un écart-type de +/- 2 %.

³ Concentration moyenne calculée à partir de plusieurs espèces de poissons.

⁴ Valeur du 95^e centile et non de l'écart-type.

AMINES PRIMAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
Tyramine	Fromage		763,5 ¹	$2,142857 \times 10^{-4}$	ND
	Tomate	4	4	$4,920164 \times 10^{-4}$	$8,0927 \times 10^{-6}$
	Framboise	13 – 98	55,5	$2,8661 \times 10^{-6}$	$5,845 \times 10^{-7}$
	Banane	7	7	$2,240382 \times 10^{-4}$	$8,8206 \times 10^{-6}$
	Bière	2 – 11	5,6	$2,9428571 \times 10^{-3}$	$1,757143 \times 10^{-4}$
	Saucisse mature	60 – 564	312	3×10^{-4}	ND
	Porc ²	11	11	$2,61 \times 10^{-4}$	5×10^{-6}
	Vin	3	3	$2,9428571 \times 10^{-3}$	$1,757143 \times 10^{-4}$
	Avocat	23	23	$1,2537 \times 10^{-5}$	$2,0182 \times 10^{-6}$
	Poisson		1102,5 ³	$2,0428571 \times 10^{-4}$	$5,9571429 \times 10^{-4}$ ⁴

¹ Concentration moyenne calculée à partir de plusieurs variétés de fromages.

² Inclut la consommation de jambon.

³ Concentration moyenne calculée à partir de plusieurs espèces de poissons.

⁴ Valeur du 95^e centile et non de l'écart-type.

AMINES PRIMAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
Cadavérine	Petits pois	6 – 7	6,5	$1,719997 \times 10^{-4}$	$6,7868 \times 10^{-6}$
	Saucisse	15 – 174	94,5	3×10^{-4}	ND
	Porc ¹	170	170	$2,61 \times 10^{-4}$	5×10^{-6}
	Fromage		795,3 ²	$2,142857 \times 10^{-4}$	ND

¹ Inclut la consommation de porc fumé.

² Concentration moyenne calculée à partir de plusieurs variétés de fromages.

AMINES PRIMAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
Putrescine	Saucisse mature	90	90	3×10^{-4}	ND
	Porc ¹	170	170	$2,61 \times 10^{-4}$	5×10^{-6}
	Café ²	37 000 - 54 000	45 500	$1,0714286 \times 10^{-7}$	$3,2142857 \times 10^{-9}$
	Fromage		360,8 ³	$2,142857 \times 10^{-4}$	ND

¹ Inclut la consommation de porc fumé et de bacon.

² Consommation quotidienne de café estimée à 7,5 mg avec un écart-type de +/- 3 %.

³ Concentration moyenne calculée à partir de plusieurs variétés de fromages.

AMINES PRIMAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
Spermidine	Porc ¹	420	420	$2,61 \times 10^{-4}$	5×10^{-6}
	Café ²	15 000 - 20 000	17 500	$1,0714286 \times 10^{-7}$	$3,2142857 \times 10^{-9}$

¹ Inclut la consommation de porc fumé, bacon et jambon.

² Consommation quotidienne de café estimée à 7,5 mg avec un écart-type de +/- 3 %.

AMINES PRIMAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
Dopamine	Bananes	8	8	$2,240382 \times 10^{-4}$	$8,8206 \times 10^{-6}$

AMINES SECONDAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
Diméthylamine	Chou-fleur	14	14	$1,58368 \times 10^{-5}$	$1,1522 \times 10^{-6}$
	Chou rouge	3	3	$9,36402 \times 10^{-5}$	$3,9046 \times 10^{-6}$
	Chou frisé	6	6	$1,5036 \times 10^{-6}$	$6,07 \times 10^{-7}$
	Maïs	27	27	$2,367071 \times 10^{-4}$	$6,226 \times 10^{-6}$
	Concombre ¹	15	15	$7,20821 \times 10^{-5}$	$3,4389 \times 10^{-6}$
	Café ²	2 – 8,9	5,45	$1,0714286 \times 10^{-7}$	$3,2142857 \times 10^{-9}$
	Céleri	5	5	$6,09611 \times 10^{-5}$	$1,4495 \times 10^{-6}$
	Laitue	7	7	$9,2008 \times 10^{-6}$	$4,328 \times 10^{-7}$
	Pain	3	3	$1,133 \times 10^{-3}$	1×10^{-5}
	Bière	0,65	0,65	$2,94285 \times 10^{-3}$	$1,757143 \times 10^{-4}$
	Poisson		13,03 ³	$2,042857 \times 10^{-4}$	$5,9571429 \times 10^{-4}$ ⁴

¹ Concombre mariné a été remplacé par concombre.

² Consommation quotidienne de café estimée à 7,5 mg avec un écart-type de +/- 3 %.

³ Concentration moyenne calculée à partir de plusieurs espèces de poissons.

⁴ Il s'agit de la valeur du 95^e centile et non de l'écart-type.

AMINES SECONDAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
Diéthylamine	Épinards	15	15	$4,3531 \times 10^{-5}$	$3,0656 \times 10^{-6}$
	Orge	6	6	$1,57142 \times 10^{-5}$	ND
	Pomme	3	3	$4,56729 \times 10^{-4}$	$1,42203 \times 10^{-5}$
	Oignon ¹	3	3	$1,060612 \times 10^{-4}$	$2,1564 \times 10^{-6}$
	Poisson		4,25 ²	$2,042857 \times 10^{-4}$	$5,9571429 \times 10^{-4}$ ³

¹ Oignon mariné a été remplacé par oignon.

² Concentration moyenne calculée à partir de plusieurs espèces de poissons.

³ Il s'agit de la valeur du 95^e centile et non de l'écart-type.

AMINES SECONDAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
Pyrrolidine	Épinards	3	3	$4,3531 \times 10^{-5}$	$3,0656 \times 10^{-6}$
	Concombre ¹	6	6	$7,20821 \times 10^{-5}$	$3,4389 \times 10^{-6}$
	Oignon ²	8	8	$1,060612 \times 10^{-4}$	$2,1564 \times 10^{-6}$
	Fromage	1 – 20	10,5	$2,1428571 \times 10^{-4}$	ND
	Radis rouge	38	38	$1,5558 \times 10^{-6}$	$1,505 \times 10^{-7}$
	Café ³	7 – 10	8,5	$1,0714286 \times 10^{-7}$	$3,2142857 \times 10^{-9}$

¹ Concombre mariné a été remplacé par concombre.

² Oignon mariné a été remplacé par oignon.

³ Consommation quotidienne de café estimée à 7,5 mg avec un écart-type de +/- 3 %.

AMINES SECONDAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
N-méthylbenzylamine	Laitue	10	10	$9,2008 \times 10^{-6}$	$4,328 \times 10^{-7}$
	Carotte	16	16	$1,734794 \times 10^{-4}$	$4,164 \times 10^{-6}$
	Hareng	2	2	$3,2 \times 10^{-6}$	ND

AMINES SECONDAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
Aniline	Chou-fleur	22	22	$1,58368 \times 10^{-5}$	$1,1522 \times 10^{-6}$
	Carotte	31	31	$1,734794 \times 10^{-4}$	$4,164 \times 10^{-6}$
	Radis rouge	3-5	4	$1,5558 \times 10^{-6}$	$1,505 \times 10^{-7}$
	Chou	4	4	$9,36402 \times 10^{-5}$	$3,9046 \times 10^{-6}$

AMINES SECONDAIRES					
	Aliment source	Concentration (mg/kg d'aliment)	Concentration (mg/kg d'aliment)	Quantité (kg/kg p.c.)	Écart-type (kg/kg p.c.)
N-metylaniline	Épinards	3	3	$4,3531 \times 10^{-5}$	$3,0656 \times 10^{-6}$
	Concombre ¹	14	14	$7,20821 \times 10^{-5}$	$3,4389 \times 10^{-6}$
	Céleri ²	7	7	$6,09611 \times 10^{-5}$	$1,4495 \times 10^{-6}$
	Oignons ³	7	7	$1,060612 \times 10^{-4}$	$2,1564 \times 10^{-6}$
	Fromage	38	38	$2,142857 \times 10^{-4}$	ND

¹ Concombre mariné a été remplacé par concombre.

² Céleri mariné a été remplacé par céleri.

³ Oignon mariné a été remplacé par oignon.



L'Étude sur la qualité de l'eau potable dans sept bassins versants en surplus de fumier et impacts potentiels sur la santé comprend neuf rapports et un sommaire.

Sommaire

1. Méthodologie
2. Caractérisation de l'eau souterraine dans les sept bassins versants
3. Influence de la vulnérabilité des aquifères sur la qualité de l'eau des puits individuels dans la MRC de Montcalm
4. Caractérisation des sources municipales d'approvisionnement en eau potable dans les sept bassins versants en surplus de fumier
5. Étude de la consommation d'eau dans la population adulte
6. Étude de la consommation d'eau chez les nourrissons
7. Étude du risque de gastro-entérite chez les familles utilisant l'eau d'un puits domestique
8. Incidence des maladies entériques potentiellement transmissibles par l'eau : Analyse des hospitalisations et des cas déclarés aux directions de santé publique 1995-1999
9. Évaluation du risque à la santé pour la population exposée aux nitrates présents dans l'eau potable

