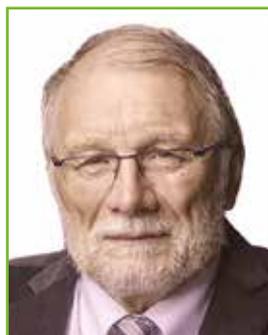


Revue générale

Doit-on craindre les nitrites en pédiatrie ?

RÉSUMÉ : Les nitrates (NO_3^-) et nitrites (NO_2^-) sont des constituants naturels des végétaux que nous consommons, mais sont aussi utilisés comme additifs alimentaires ou présents comme contaminants de l'eau. Ils ne sont pas toxiques aux concentrations physiologiques mais peuvent poser des risques pour la santé humaine à fortes concentrations. Ils jouent également un rôle important comme protecteurs dans l'homéostasie cardiovasculaire et gastro-intestinale. Pour les nourrissons, il faut noter les faibles concentrations en nitrates dans le lait maternel et, chez l'enfant, la conversion $\text{NO}_3^- \rightarrow \text{NO}_2^- \rightarrow \text{NO}$ est diminuée du fait d'activités enzymatiques réduites et d'un pH gastrique élevé, avec des conséquences sur l'étiologie de certaines maladies infantiles.



J.-F. NARBONNE
Professeur honoraire de Toxicologie,
Université de BORDEAUX.

Depuis de nombreuses années, la question de l'effet des nitrites sur la santé infantile est l'objet de débats faisant périodiquement la une de l'actualité. C'est en 1945 que l'hypothèse de la relation entre la maladie bleue du nourrisson et la présence de nitrates dans l'eau du biberon fut avancée. Dans ce cas, les nitrites sont liés à la réduction des nitrates par une réductase présente chez les bactéries, souvent associées aux eaux de mauvaise qualité. Ce fait initial est d'autant plus rémanent dans l'histoire que ces nitrites présents dans l'eau du biberon entraînent une méthémoglobinémie pouvant causer la mort par asphyxie du nourrisson. À la fin des années 1960, c'est la présence de nitrates dans les végétaux qui a été soupçonnée de favoriser l'apparition de cancers de l'estomac chez l'homme. Le mécanisme invoqué est qu'une partie des nitrates deviennent des nitrites dans la salive puis dans l'estomac. Ces derniers se combinent avec des amines issues de la dégradation des protéines, pour former les nitrosamines cancérigènes. Enfin, l'actualité récente dans les médias a mis sur le devant de la scène les nitrites utilisés comme additifs dans les viandes transformées, et en particulier dans la charcuterie. Un rapport parlementaire

recommande même l'interdiction progressive des additifs nitrités qui seraient impliqués dans la genèse de cancers colorectaux [1].

Cependant, des évidences contradictoires de cette perception négative des nitrates et nitrites ont été progressivement révélées : les végétariens, qui consomment beaucoup de végétaux à fortes teneurs en nitrate, n'ont pas une surincidence de cancers de l'estomac. De plus, les découvertes dans les années 1980 sur le rôle de l'oxyde nitrique (NO) ont modifié la perception des nitrates et nitrites alimentaires. Enfin, pour ce qui concerne les nitrites comme additifs, il ne faut pas oublier que leur fonction première est de contrôler la flore bactérienne et d'éviter le botulisme [2].

Bien que la question récente de la présence de sels nitrités dans la charcuterie concerne des risques cancérigènes résultant d'une exposition long terme qui touchent peu l'enfant, on voit que, pour répondre à la question titre de cet article, il faut considérer à la fois les risques et les bénéfices induits. C'est cette approche que nous allons documenter par rapport à la physiologie infantile et à la période périnatale.

Revue générale

Métabolisme

Les nitrates (NO_3^-) et les nitrites (NO_2^-) présents naturellement dans l'eau et le sol sont le résultat d'une nitrification de l'ion ammonium (NH_4^+), qui est oxydé en nitrites par des populations de bactéries aérobies spécifiques [3]. Ces nitrates sont une source azotée pour les plantes et vont donc exposer l'homme par ingestion de végétaux et d'eau potable. Le nitrate (NO_3^-) d'origine alimentaire passe dans le sang tel quel. Une première étape de transformation se passe dans la cavité buccale. Les glandes salivaires puisent dans le sang le nitrate qui est transformé en nitrite par l'activité réductase des bactéries de la bouche. À jeun, la salive d'un adulte contient environ 200 $\mu\text{mol/L}$ de nitrates et peut atteindre 10 mmol/L après un régime riche en nitrates [4]. Chez les nouveau-nés, la teneur en nitrate de la salive est la même que chez l'adulte mais l'activité nitrate réductase est inférieure à celle mesurée chez l'adulte et pratiquement absente dans les cinq premiers jours de la vie. Pour les enfants de 2 à 8 semaines, le taux de production des nitrites n'est que d'environ 10 % par rapport à l'adulte [4].

Le nitrite est ensuite réduit dans l'estomac en oxyde nitrique (NO), par la protonation pour former l'acide nitrique (pKa 3,3), rapidement décomposé en plusieurs oxydes d'azote très réactifs, incluant des radicaux NO, NO_2 , N_2O_3 et peroxy-nitrites (38-40). Dans l'estomac, ces NO peuvent former des produits stables par nitration et nitrosylation d'amines, d'amides, de thiols et même d'acides gras. Dans l'estomac du nouveau-né, du fait d'un pH plus élevé que chez l'adulte, le taux de production de NO dans le suc fluide gastrique est estimé être environ 100 fois inférieur [5]. Par contraste, la génération de NO dans l'intestin est médiée par l'enzyme appelée NO-synthase endothéliale (eNOS) qui parvient à transformer la L-arginine en NO, lui-même retransformé ensuite en NO_2 et NO_3 .

Les composés nitrés NO_3 , NO_2 , NO sont présents dans la circulation sanguine. Cependant chez l'adulte, la majorité des nitrites plasmatiques dérivent de l'oxydation des NO produits par l'activité NOS des cellules endothéliales [6]. L'oxydation dépend des réactions catalysées par les enzymes du plasma qui sont significativement atténuées chez le nouveau-né. De plus, l'activité NOS des cellules endothéliales sont diminuées chez le nouveau-né du fait de faibles niveaux en L-arginine [7]. Il est maintenant évident que la concentration en nitrites du plasma chute à la naissance et reste plus faible que chez l'adulte au cours des premières semaines de la vie. Après la naissance, les teneurs plasmatiques sont en moyenne de 0,18 $\mu\text{mol/L}$ dans le cordon ombilical et de 0,08 $\mu\text{mol/L}$ chez l'enfant le premier jour de sa vie et même 0,04 $\mu\text{mol/L}$ chez un prématuré. Par comparaison, les teneurs chez l'adulte varient de 0,05 à 0,30 $\mu\text{mol/L}$ [4].

Apports exogènes

L'exposition moyenne aux nitrates de la population européenne adulte est de 1 à 2 mg/kg/j . L'exposition passe de 1,8-3,3 mg/kg/j pour les moins de 1 an à 2,3-4,15 mg/kg/j pour les moins de 3 ans, mais elle n'est que de 0,12 mg/kg/j chez le nouveau-né du fait de la faible teneur du lait humain en nitrates (0,13 $\mu\text{mol/L}$). À noter que l'exposition des végétariens est 4 fois supérieure [8]. Environ 70 % de l'exposition alimentaire aux nitrates provient de la consommation de produits végétaux, en particulier de légumes feuilles comme les épinards ou la laitue, 20 % de l'eau de boisson et 6 % de la viande et de la charcuterie (E251, E252). Concernant les nitrites, plus de la moitié de l'exposition provient de la consommation de charcuterie et des viandes transformées contenant des sels nitrés (E249, E250) pour éviter la prolifération bactérienne et préserver la couleur de la viande fraîche. L'exposition moyenne va de 0,03 mg/kg/j pour les adultes à 0,15 chez le plus jeunes, les

expositions hautes allant de 0,05 mg/kg/j à 0,2 mg/kg/j respectivement [9]. Les nouveau-nés ingèrent moins de nitrites soit seulement 5 et 0,6 % respectivement des doses ingérées par un adulte. Pour ce qui concerne le lait artificiel, les concentrations en nitrites peuvent varier très fortement allant de 0,3 à 43 $\mu\text{mol/L}$ (soit 0,014 à 1,9 mg/L) [5]. Dans les aliments pour bébés, les concentrations en nitrate peuvent varier de 3 à 100 mg/kg et celles de nitrites non détectés à 30 mg/kg [10]. La diversification alimentaire entraîne une forte hausse de l'exposition surtout si on utilise des bouillons de légumes conservés à température ambiante, favorisant la prolifération bactérienne.

Apports endogènes

Outre ces diverses sources externes, il ne faut pas oublier la synthèse endogène de nitrates. L'homme fabrique lui-même des nitrates, des sous-produits de la dégradation des protéines, c'est-à-dire les acides aminés. Parmi eux, l'arginine subit une décomposition sous l'effet de la NOS qui aboutit à la formation d'oxyde d'azote (NO), qui est ensuite transformé en nitrite (NO_2^-) puis en nitrate (NO_3^-). Cet apport endogène de nitrates est en moyenne de 1 mg/kg/j ce qui, pour un adulte, est équivalent à la quantité de celle apportée par les aliments. Cette synthèse est fortement augmentée par les maladies infectieuses, inflammatoires et particulièrement la diarrhée [2]. Il est aujourd'hui évident que la principale source de nitrites corporels n'est pas un apport direct alimentaire mais vient essentiellement de la transformation bactérienne des nitrates par l'activité réductase bactérienne et à un niveau plus ou moins équivalent de l'oxydation de NO endogène [6].

Effets toxiques

1. Maladie bleue

Les nitrites issus de la réduction bactérienne des nitrates peuvent interagir

avec l'hémoglobine par oxydation du fer ferreux (Fe+2) en fer ferrique (Fe+3) pour former la méthémoglobine (MetHb) qui ne peut alors plus assurer son rôle de transporteur d'oxygène. Cet effet est connu sous le nom de maladie bleue de l'enfant, les nouveau-nés étant particulièrement sensibles à ce problème du fait que l'activité de la réductase de la MetHb soit de seulement 25 % de celle de l'adulte [2]. Le taux habituel de cette hémoglobine non fonctionnelle dans le sang ne dépasse guère 1 à 2 % car, dès l'âge de 3 mois, l'activité cytochrome b5 réductase assure la conversion retour en hémoglobine. C'est sur cet effet qu'a été établie la relation dose/effet pour la *benchmark dose* (BMD). La BMDL, estimée chez le rat recevant du nitrite de sodium, est de 9,63 mg/kg/j, ce qui après application d'un facteur de sécurité classique de 100 donne une dose journalière admissible (DJA) 0,1 mg de nitrite de sodium/kg/j, soit 0,07 mg d'ion nitrite/kg/j [6].

2. Cancérogénèse

Un autre effet connu est que les nitrates et nitrites sont associés au cancer gastro-intestinal du fait de la formation de composés N-nitrosés cancérigènes. Les nitrites réagissent chimiquement avec le fer héminique de la viande, réaction qui peut aussi se produire dans notre organisme pendant la digestion. Ils se transforment alors en composés nitrosés, parmi lesquels on trouve notamment les nitrosamines volatiles (cancérogènes probables, groupe 2A) et le fer nitrosylé. Le CIRC [1] a confirmé l'association entre la consommation de nitrites et de nitrates et le risque de cancer colorectal. Pour ce qui concerne les composés nitrosés néoformés, les limites sanitaires sont basées sur la nitrosamine NDMA qui présente le potentiel cancérigène le plus élevé avec une BMDL₁₀ de 0,027 mg/kg/j. Cette hypothèse a été relativisée par le fait que les nitrosamines formées dans l'estomac proviennent essentiellement du NO endogène, l'absorption de fortes doses de nitrates influençant peu la quantité de nitrosamines formées dans l'estomac.

POINTS FORTS

- Les effets délétères concernent la méthémoglobinémie chez l'enfant et le risque cancérigène chez l'adulte.
- Les effets bénéfiques concernent le rôle bactériostatique mais aussi la protection du système cardiovasculaire et du tractus gastro-intestinal.
- Chez le nourrisson et l'enfant, se produisent de grands changements dans l'exposition aux nitrites et dans leur métabolisme, avec des conséquences dans la lutte contre l'ischémie.

3. Effets sur la reproduction

Les études expérimentales ont démontré un effet toxique sur la reproduction et le développement à la suite d'une exposition à de très fortes doses de nitrites, induisant une méthémoglobinémie chez la mère [11]. Cependant, aucun effet tératogène n'a été observé et aucune conclusion claire sur la relation de cause à effet n'a pu être établie [12].

4. Groupes vulnérables

Les nourrissons sont sensibles aux nitrites du fait que leur hémoglobine est facilement oxydable et que l'activité de la méthémoglobine-réductase est faible. Parallèlement, le fait de la faible acidité gastrique chez le nourrisson sujet aux gastro-entérites, favorise la transformation des nitrates en nitrites. La vulnérabilité de la femme enceinte à la présence de nitrates et de nitrites dans l'eau de consommation s'explique, quant à elle, par le fait que le niveau de méthémoglobinémie de cette dernière peut atteindre 10 % à la 30^e semaine de grossesse [13].

5. Réglementation

Pour prévenir ces effets délétères, les autorités sanitaires ont établi des normes concernant les taux de nitrates à ne pas dépasser dans l'eau de boisson et les végétaux comestibles. La norme de potabilité de l'eau est fixée actuellement

à 50 mg/L de nitrate. Pour les aliments, la teneur maximale autorisée dans l'alimentation infantile par la communauté est de 200 mg/kg (céréales transformées) et de 2 000 à 7 000 mg/kg pour des végétaux destinés à l'alimentation adulte. Pour ce qui concerne les nitrites, l'utilisation comme additifs est réglementée et l'ANSES conseille de limiter la consommation de charcuteries à 150 g/semaine pour ne pas dépasser les 0,07 mg/kg/j de nitrites et de diversifier la consommation de légumes, tout en maintenant cinq portions de fruits et légumes par jour à raison de 80 à 100 g/portion [6].

■ Effets bénéfiques

1. Antibactérien

Les flux d'espèces réactives de l'azote (ERA) induits par l'ajout de nitrite vont réagir avec un très grand nombre de cibles cellulaires bactériennes. Ce stress nitrosant et oxydant va conduire à l'altération de la structure de nombreuses biomolécules (ADN, protéines, etc.). L'effet bactéricide/bactériostatique des ERA s'explique ainsi par l'inhibition de nombreuses fonctions physiologiques liées au métabolisme et à la croissance des bactéries [14]. Ainsi, l'ajout de nitrites dans les charcuteries vise notamment à limiter le développement des bactéries à l'origine de maladies comme la salmonellose, la listériose ou le botulisme.

Revue générale

2. Protection intestinale et cardiovasculaire

Les nitrites ingérés, réduits en NO par l'acidité stomacale, affectent le flux sanguin gastrique, la production de mucus et le microbiote de l'estomac. Ces effets sont atténués par la plus faible acidité stomacale chez le nouveau-né. D'un autre côté, les données récentes montrent qu'une alimentation riche en nitrites chez l'adulte entraîne une diminution de la pression artérielle, une inhibition de l'agrégation plaquettaire, améliore l'inflammation microvasculaire et les dysfonctions endothéliales et favorise une diminution du risque de maladie cardiovasculaire [2].

L'atteinte ischémique touchant les enfants prématurés est à l'origine de la nécrose entéro NEC, caractérisée par une rupture de la barrière intestinale favorisant la translocation bactérienne, activant de la réponse inflammatoire et la production de NO. Ceci génère des atteintes à l'intégrité de la paroi intestinale par induction d'apoptose et de nécrose des entérocytes, ou par rupture des jonctions qui maintiennent normalement l'intégrité de l'épithélium [15]. Chez l'enfant, les nitrites jouent un rôle significatif comme protecteurs du stress ischémique dans le cerveau, le cœur, les poumons et les reins [5].

Évaluation du risque

En France, toutes sources d'exposition confondues, près de 99 % de la population adulte ne dépasse pas les DJA établies par l'EFSA. Si l'exposition alimentaire globale aux nitrites apparaît supérieure à la DJA pour la moyenne des nourrissons et les enfants, elle l'est pour tous les groupes aux plus fortes consommations. Cependant, l'exposition aux seuls nitrites, due aux additifs alimentaires exclusivement, ne dépasse pas la

DJA de 0,07 mg/kg/j en ion nitrite, à l'exception des enfants au plus fort percentile. Pour ce qui concerne les composés nitrosés néoformés, la MoE basée sur la BMDL₁₀ de 0,027 mg/kg/j de la NDMA est de 4,2 10⁵, ce qui est 40 fois supérieur à la marge minimale de 10 000 exigée pour les cancérigènes génotoxiques [8].

Conclusion

Sur le plan pratique, on voit que les relations entre l'enfant et l'exposition aux nitrites concernent trois périodes différentes : pendant la période postnatale, l'exposition est faible du fait de la pauvre teneur en NO₂ du lait humain, l'attention doit se porter sur l'allaitement artificiel (eau de dilution, formules). Au moment de la diversification, les petits pots sont réglementés et l'attention doit se porter sur les apports externes, en particulier sur les potages "maison". Dans la période suivante, les aliments commercialisés ne posent pas de problèmes si on respecte les recommandations des agences, en particulier pour ce qui concerne les viandes transformées.

BIBLIOGRAPHIE

1. IARC: Red meat and processed meat iarc monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume, 114, 2018.
2. PARVIZISHAD MA, DALVAND AH, GOODARZI F *et al.* A Review of adverse effects and benefits of nitrate and nitrite in drinking water and food on human health. *Health Scope*, 2017;6:e14164.
3. USDA: Soil Quality Indicators, Soil Nitrate January, 2014.
4. JONES JA, NINNIS JR, HOPPER AO *et al.* Power and A. B. Blood: Nitrite and nitrate concentrations and metabolism in breast milk, infant formula, and parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*, 2014;38:856-866.
5. JONES J A, HOPPER AO, POWER GG *et al.* Blood: dietary intake and bio-activation of nitrite and nitrate in newborn infants. *Pediatr Res*, 2015;77:173-181.
6. KLEINBONGARD P, DEJAM A, LAUER T *et al.* Plasma nitrite effects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals. *Free Radic Biol Med*, 2003;35:790-796.
7. WU G, JAEGER LA, BAZER FW *et al.* Arginine deficiency in preterm infants: biochemical mechanisms and nutritional implications. *J Nutr Biochem*, 2004;15:442-451.
8. EFSA: Re-evaluation of potassium nitrite (E 249) and sodium nitrite (E 250) as food additives. *EFSA Journal*, 2017;15:4786.
9. ANSES: Évaluation des risques liés à la consommation de nitrates et nitrites; Avis révisé de l'Anses Rapport d'expertise collective, 2022.
10. ÖZDESTAN O, ÜREN A. Nitrate and nitrite contents of baby foods. *Akademik Gıda*, 2012;10:11-18.
11. FAN AM, STEINBERG VE. Health implications of nitrate and nitrite in drinking water: an update on methemoglobinemia occurrence and reproductive and developmental toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1996;23:35-43.
12. National Research Council. Nitrate and nitrite in drinking water, National Academy of Science, 1995, 63 p.
13. LEVALLOIS P, PHANEUF D. La contamination de l'eau potable par les nitrates: analyse des risques à la santé. *Revue canadienne de santé publique*, 1994;85: 192-196.
14. SZABÓ CH, ISCHIROPOULOS R. Biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 2007;6:662-680.
15. CHOKSHI NK, GUNER YS, HUNTER CJ *et al.* The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol*, 2008;32:92-99.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.