

# Le nitrate et le nitrite

## Recommandation

*La concentration maximale acceptable (CMA) de nitrate dans l'eau potable est de 45 mg/L. (Si le nitrite est mesuré séparément du nitrate, sa concentration ne devrait pas dépasser 3,2 mg/L.)*

## Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le nitrate ( $\text{NO}_3^-$ ) et le nitrite ( $\text{NO}_2^-$ ) sont des ions naturels présents partout dans l'environnement. Ils sont tous les deux le produit de l'oxydation de l'azote (qui représente en gros 78 pour cent de l'atmosphère) par les microorganismes dans les plantes, le sol ou l'eau et, dans une moindre mesure, par les décharges électriques comme la foudre.<sup>1</sup> Le nitrate est la forme oxydée de l'azote qui est la plus stable, mais il peut être réduit en nitrite, modérément réactif, par action microbienne.

Les nitrates sont très utilisés comme engrais minéraux, et plus de 400 millions de kilogrammes sont vendus chaque année au Canada.<sup>2</sup> Les nitrates sont également utilisés dans les explosifs, comme agents oxydants dans l'industrie chimique et comme agents de conservation. Les nitrites sont surtout utilisés comme agents de conservation, notamment dans les salaisons.

En raison de la stabilité relative de l'ion nitrate, la plupart des substances azotées de l'environnement ont tendance à se transformer en nitrates. Par conséquent, toutes les sources d'azote (notamment l'azote organique, l'ammoniaque et les engrais) devraient être considérées comme des sources potentielles de nitrates. Les sources de nitrates dans l'eau (en particulier les eaux souterraines) comprennent les matières animales et végétales en décomposition, les engrais agricoles, le fumier, les eaux usées domestiques et les formations géologiques contenant des composés azotés solubles.<sup>3,4</sup> Les nitrites peuvent provenir d'un excès d'ammoniaque dans les réseaux de distribution d'eau potable, lorsqu'on utilise des chloramines comme désinfectant ou lorsqu'il s'en forme *in situ* à partir de chlore et d'ammoniaque.<sup>5</sup>

Les nitrates étant des sels très solubles dans l'eau, l'ion est très mobile dans les sols et pénètre dans la nappe phréatique lorsque sa quantité dépasse ce que les

plantes peuvent utiliser. Dans des conditions anaérobies, le nitrate peut se dégrader en nitrite ou même se dénitrifier.<sup>3</sup> L'activité biologique des sols est très importante pour le devenir ultime du nitrate.

## Exposition

### Eaux

Les concentrations de nitrate dans les eaux municipales canadiennes sont généralement inférieures à 5 mg/L.\* Ainsi, six seulement des 59 (10,2 pour cent) réseaux de distribution d'eau du Nouveau-Brunswick échantillonnés à l'été 1983 avaient des concentrations de nitrate supérieures à 4,4 mg/L, et un seul des 59 (1,7 pour cent) avait une concentration de nitrate supérieure à 44 mg/L. Cette étude a permis aussi de constater que les concentrations de nitrite de la plupart des réseaux municipaux étaient inférieures à 0,03 mg/L, la concentration mesurée la plus élevée ayant été de 0,3 mg/L.<sup>6</sup> Lors d'une enquête effectuée en 1982 sur les réseaux de distribution d'eau de Nouvelle-Écosse, les concentrations de nitrate dans 70 pour cent des échantillons d'eau brute et traitée de services d'eau municipaux, à 143 sites dans 69 localités, étaient inférieures à 0,05 mg/L, la valeur maximale étant de 2 mg/L.<sup>7</sup>

Les concentrations de nitrate dans les eaux de puits sont souvent supérieures à celles que l'on trouve dans les eaux de surface. En 1984, une étude dans une zone agricole du Nouveau-Brunswick, a révélé des concentrations de nitrate dépassant 44 mg/L dans environ 20 pour cent des trois cents puits échantillonnés; il y avait aussi des variations saisonnières. La concentration de nitrite n'a dépassé 3,3 mg/L que dans un seul puits et à une seule période (contamination des eaux par le ruissellement d'eau et de purin en avril).<sup>8</sup> Selon une étude

\* Les concentrations de nitrate et de nitrite dans l'eau sont souvent exprimées dans la littérature en «azote de nitrate» et «azote de nitrite». Les équivalents sont les suivants : 1 mg/L d'azote de nitrate = 4,43 mg/L de nitrate, et 1 mg/L d'azote de nitrite = 3,29 mg/L de nitrite.

d'Environnement Canada sur les eaux souterraines de la vallée du Fraser, en Colombie-Britannique, 60 pour cent des puits (450 échantillons à 125 endroits) avaient des concentrations de nitrate supérieures à 45 mg/L. La concentration maximale enregistrée a été de 182 mg/L. Les concentrations moyennes de nitrate dans les eaux souterraines de Colombie-Britannique semblent avoir augmenté graduellement de 1975 à 1990, en raison de l'augmentation de la population et d'une exploitation agricole intensive.<sup>9</sup> La contamination des eaux souterraines par le nitrate a également été signalée en Ontario (jusqu'à 467 mg/L)<sup>4</sup> et au Manitoba (jusqu'à 1 063 mg/L).<sup>10</sup>

### Aliments

Les légumes comme les betteraves, le céleri, la laitue, les radis et les épinards représentent 85 à 90 pour cent de l'apport alimentaire de nitrate chez les adultes, les concentrations dans ces aliments pouvant être de l'ordre de 1 700 à 2 400 mg/kg.<sup>11</sup> Il peut également y avoir de petites quantités de nitrate dans le poisson et les produits laitiers comme le fromage. Les produits de boulangerie et les céréales, les betteraves, le maïs, les épinards et les feuilles de navet sont les principales sources de nitrite (de 2,0 à 4,0 mg/kg). Au Canada, la concentration de nitrate et de nitrite dans les salaisons diminue du fait de la réglementation concernant ces additifs alimentaires;<sup>12</sup> aux États-Unis, on a estimé que les salaisons représentaient environ 10 pour cent de l'apport alimentaire de nitrate et de nitrite.<sup>13</sup>

L'apport alimentaire quotidien moyen au Canada a été évalué à 44,3 mg pour le nitrate et 0,50 mg pour le nitrite en se basant sur une enquête concernant les habitudes alimentaires.<sup>14</sup> Cela se situe dans la partie inférieure de l'étendue estimative de l'Organisation mondiale de la santé (de 43 à 131 mg/jour)<sup>15</sup> et de l'Environmental Protection Agency des États-Unis (de 40 à 100 mg/jour).<sup>13</sup>

### Air

La moyenne annuelle de la concentration de nitrates dans l'air ambiant était, en 1990, de 0,88 µg/m<sup>3</sup> dans 34 localités du Canada où avaient été installées 50 stations d'échantillonnage.<sup>16</sup> D'après cela, l'apport quotidien de nitrates par inhalation se situerait à 18 µg pour un adulte (volume respiratoire quotidien de 20 m<sup>3</sup>) et 1,8 µg chez un nourrisson (volume respiratoire quotidien de 2 m<sup>3</sup>). Aux États-Unis on a estimé que l'apport de l'air serait de l'ordre de 25 à 70 µg/jour pour un adulte.<sup>13</sup>

### Contributions relatives à l'apport

L'ingestion quotidienne totale de nitrates chez les adultes est estimée à 51 mg (44,3 mg provenant des aliments<sup>14</sup> et 6,8 mg de l'eau potable si l'on estime sa

concentration de nitrate à 4,5 mg/L), soit 0,7 mg/kg p.c. pour un adulte de 70 kg. La contribution de l'air ambiant est négligeable par rapport à cela.

Chez les adultes, la source principale de nitrate et de nitrite est l'alimentation, à moins que les concentrations dans l'eau potable ne soient anormalement élevées. Dans les calculs ci-dessus de l'apport quotidien total, où l'on a considéré une concentration moyenne dans l'eau potable, les aliments représentent 87 pour cent de l'apport et l'eau 13 pour cent. La consommation de 1,5 L d'eau contenant plus de 30 mg/L de nitrate porterait l'apport dû à l'eau à 50 pour cent de l'apport quotidien total qui serait alors de 99 mg (44,3 mg provenant des aliments et 45 mg de l'eau).

Pour les nourrissons, l'eau utilisée pour la préparation des laits maternisés est généralement la principale source de nitrates. La consommation de 0,6 L d'eau contenant 4,5 mg/L de nitrate en apporterait 2,7 mg/jour, soit environ 0,7 mg/kg p.c. pour un nourrisson de 3 à 5 kg. Si la concentration dans l'eau était de 45 mg/L, l'apport pourrait être de 27 mg/jour, soit environ 7 mg/kg p.c. Les légumes comme les épinards, qui sont souvent introduits très tôt dans le régime alimentaire, peuvent aussi contribuer à l'ingestion de nitrate et de nitrite dans cette population.

### Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Les ions nitrate et nitrite dans les échantillons d'eau peuvent être dosés par chromatographie ionique, méthode qui comporte la séparation des ions par échange ionique, leur conversion en formes acides hautement conductrices puis la mesure de la conductivité.<sup>5,17</sup> La limite de détection, exprimée en azote, est de 0,1 mg/L.<sup>17</sup> On peut aussi avoir recours à la réduction du nitrate en nitrite par le cadmium ou l'hydrazine, si les concentrations ne dépassent pas 45 mg/L; la limite de détection de ces deux méthodes est de 0,04 mg/L.<sup>17</sup> Pour l'ion nitrate il existe une électrode sélective que l'on peut employer dans une étendue considérable de concentrations allant de 0,5 à plusieurs milliers de milligrammes par litre.<sup>17</sup> La méthode de choix dépend de la concentration attendue et des perturbations possibles dues à la présence d'autres ions.

Pour éliminer les nitrates et les nitrites de l'eau potable, on peut utiliser l'échange d'ions ou l'osmose inverse.<sup>5,18,19</sup> Dans un système en vraie grandeur d'échange d'ions, on a pu ramener la concentration de nitrate de 16 à 2,6 mg/L.<sup>20</sup> D'autres méthodes comme la dénitrification biologique et l'électrodialyse ont également été proposées. Normalement, en présence d'eau bien oxygénée, l'ion nitrite est rapidement oxydé en ion nitrate, ce qui fait que, au besoin, on peut éliminer les nitrites en ajoutant des agents oxydants.<sup>5</sup>

## Effets sur la santé

### Métabolisme

Le nitrate ingéré est facilement absorbé par la partie supérieure de l'intestin grêle et rapidement distribué dans tout l'organisme. Environ 25 pour cent sont recirculés dans la salive, et 20 pour cent environ de ce qui est contenu dans celle-ci sont transformés en nitrite par la microflore buccale.<sup>12</sup> Si le Ph de l'estomac est élevé (p. ex., chez les nourrissons où l'acidité gastrique est faible), les bactéries réductrices prolifèrent et le nitrate se trouve converti en nitrite.<sup>21</sup> La production de nitrite augmente avec l'âge<sup>22</sup> et est stimulée par les infections bactériennes provoquant la diarrhée.<sup>21</sup>

Le nitrite est facilement absorbé dans l'estomac et dans l'intestin grêle. Dans l'estomac il peut réagir avec les amines secondaires et tertiaires, présentes dans les aliments comme le fromage ou la viande, pour former des composés N-nitrosés.<sup>23</sup>

L'estomac est le siège d'une synthèse endogène de nitrate, estimée à environ 62 mg/jour.<sup>5</sup> Cette synthèse augmente considérablement pendant les infections gastro-intestinales et, selon le type d'infection, on peut observer également la synthèse de grandes quantités de nitrites.

Chez les humains, le nitrate ne semble pas se concentrer dans les glandes mammaires.<sup>24</sup> Des études de laboratoire ont permis de prouver la migration transplacentaire du nitrite chez le rat.<sup>25</sup>

Dans les conditions normales, de 80 à 100 pour cent du nitrate ingéré par les nourrissons sont excrétés dans l'urine. Chez l'adulte, l'excrétion urinaire est de l'ordre de 60 à 65 pour cent de la quantité ingérée, le reste étant éliminé sous forme d'ammoniaque ou d'urée.<sup>15,26</sup> Normalement, on ne trouve pas de nitrite dans l'urine.

### Méthémoglobinémie

On pense que la toxicité du nitrate est due à sa réduction en nitrite. La méthémoglobinémie, l'effet toxique le plus couramment signalé de l'ingestion d'eau potable contaminée par des nitrates, est un état résultant de l'oxydation (par le nitrite) du fer réduit,  $Fe^{2+}$ , présent dans l'hémoglobine, le véhicule de l'oxygène dans le sang des mammifères, en fer oxydé,  $Fe^{3+}$ . La méthémoglobine (MetHb) est alors incapable de fournir son oxygène aux tissus, en raison de la valeur élevée de sa constante de dissociation.<sup>3</sup>

Le taux normal de MetHb dans le sang humain est de l'ordre de 1 à 3 pour cent. On note une réduction dans le transport d'oxygène lorsque la concentration de MetHb atteint 10 pour cent ou plus. Les symptômes sont la cyanose et, aux concentrations de MetHb de 80 pour cent ou plus, l'asphyxie et la mort. Les nourrissons de moins de trois mois sont plus susceptibles à la méthémoglobinémie que les plus vieux, les enfants et la

plupart des adultes, à l'exception des femmes enceintes et des personnes atteintes de carences génétiques en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ou en méthémoglobine-réductase. Les raisons de la plus grande susceptibilité des jeunes nourrissons sont que l'hémoglobine foetale est plus facilement oxydable, que l'activité de la méthémoglobine-réductase est plus faible, que la capacité de production d'acide gastrique est incomplètement développée et qu'ils sont plus sujets aux gastro-entérites, ces deux dernières caractéristiques facilitant la transformation du nitrate en nitrite par les bactéries réductrices du nitrate.<sup>27</sup>

Entre 1945 et 1970, quelque 2 000 cas de méthémoglobinémie ont été signalés dans la littérature mondiale.<sup>25</sup> **Trois études antérieures (aux États-Unis en 1951, dans 14 pays en 1962 et en Allemagne en 1964), ont permis de constater que les cas signalés étaient principalement chez des nourrissons de moins de trois mois et qu'ils étaient associés à des concentrations de nitrate dans l'eau dépassant 100 mg/L.<sup>15</sup> Selon les données épidémiologiques de l'étude de 1951, aucun cas de méthémoglobinémie n'a été signalé aux États-Unis dans des endroits où la concentration de nitrate dans l'eau potable était inférieure à 45 mg/L.<sup>28</sup> Bien peu de cas (3,0 pour cent et 4,4 pour cent, respectivement) ont été signalés dans les études de 1962 et 1964 aux concentrations inférieures à 50 mg/L. Notons cependant que la concentration de nitrate dans l'eau était inconnue dans 32, 56 et 67 pour cent des cas pour ces trois études, dans l'ordre donné, et que les infections bactériennes, qui augmentent beaucoup la synthèse endogène de nitrate et de nitrite, n'ont pas été considérées comme un facteur influant.<sup>15</sup>**

En Hongrie, de 1975 à 1977, il y a eu 190 cas de méthémoglobinémie, dont 94 pour cent chez des nourrissons de moins de trois mois. La concentration de nitrate dans l'eau était supérieure à 100 mg/L dans 92 pour cent des cas et entre 40 et 100 mg/L dans les autres 8 pour cent.<sup>15</sup> En 1982, 96 cas de méthémoglobinémie ont été signalés. Tous étaient associés à des puits privés et 92 pour cent des patients avaient trois mois ou moins. Les concentrations de nitrate dans l'eau étaient supérieures à 100 mg/L dans 93 pour cent des cas et comprises entre 40 et 100 mg/L dans les autres 7 pour cent.<sup>15</sup>

La prévalence de la méthémoglobinémie subclinique (<10 pour cent de MetHb) chez les nourrissons et son lien avec la concentration de nitrate dans l'eau potable ont également été étudiés. Une étude sur 256 nourrissons californiens de moins de six mois n'a révélé aucun lien entre la fréquence de taux élevés de MetHb et l'ingestion de nitrate, calculée en fonction de l'ingestion et de la concentration mesurée dans l'eau de puits (qui, à l'occasion, pouvait dépasser 44 mg/L) et

dans les laits maternisés.<sup>29</sup> Les taux les plus élevés de MetHb (>6 pour cent de MetHb) ont été observés chez des nourrissons présentant des maladies respiratoires ou une diarrhée. En Israël, on n'a constaté aucune différence entre la MetHb moyenne chez 1 702 nourrissons de localités où l'eau de puits contenait entre 50 et 90 mg/L de nitrate et chez 758 nourrissons de régions témoins (5 mg/L de nitrate dans l'eau).<sup>25</sup> Toutefois, 6 pour cent seulement de ces nourrissons étaient nourris avec des laits maternisés préparés avec de l'eau du robinet, les autres étaient nourris au sein ou au lait de vache. Par contre, dans une étude sur 486 nourrissons du Sud-ouest africain (Namibie) on a constaté une forte association entre la concentration de nitrate dans l'eau potable et le taux de MetHb. Dans les régions à «haute exposition» (>20 mg/L de nitrate), 33 pour cent des nourrissons avaient plus de 3 pour cent de MetHb; dans les régions à «faible exposition» (<20 mg/L de nitrate), la MetHb ne dépassait cette valeur que chez 13 pour cent des nourrissons.<sup>30</sup>

Les enfants plus âgés semblent moins susceptibles que les nourrissons à la méthémoglobinémie. Ainsi, dans une récente étude américaine sur 102 enfants de un à huit ans, on n'a constaté aucune association entre le taux de MetHb et la consommation d'eau contenant entre 44 et 500 mg/L de nitrate.<sup>27</sup> Par contre, on a signalé un taux moyen de MetHb de 5,3 pour cent chez onze enfants russes de douze à quatorze ans consommant une eau contenant en moyenne 105 mg/L de nitrate. C'était une augmentation significative ( $p < 0,001$ ) par rapport au taux moyen (0,75 pour cent de MetHb) chez dix enfants consommant de l'eau contenant beaucoup moins de nitrate (8 mg/L en moyenne). Les auteurs ont signalé également un ralentissement des réflexes moteurs en réponse à des stimulations visuelles et auditives dans le groupe exposé aux concentrations élevées.<sup>31</sup>

L'interprétation des données quantitatives sur l'association entre l'ingestion de nitrate ou de nitrite et la méthémoglobinémie infantile est difficile, pour plusieurs raisons. Les données sur les concentrations de nitrate dans l'eau potable sont souvent douteuses; il en est ainsi, par exemple, lorsque les échantillons analysés sont prélevés des semaines ou des mois après la maladie aiguë, puisque la concentration de nitrate a pu changer considérablement. De plus, dans la plupart des études, l'eau consommée par les nourrissons touchés venait de puits peu profonds, très certainement contaminés par des bactéries. Ces facteurs compliquent l'interprétation des données, puisque les infections peuvent augmenter la synthèse endogène de nitrate et de nitrite. Par ailleurs, la plupart des études n'envisageaient pas d'apports additionnels de nitrate ou de nitrite. Enfin, la concentration de nitrate dans l'eau n'est qu'un des facteurs étiologiques de la méthémoglobinémie (ainsi,

l'ingestion de vitamine C peut être importante<sup>15</sup>), et il y a de grandes variations de susceptibilité entre les individus.

### Pouvoir cancérigène

Dans l'estomac humain, le nitrite peut réagir avec les composés nitrosables, comme les amides et les amines, pour former des composés N-nitrosés. Certains de ces composés sont de puissants carcinogènes chez l'animal<sup>23,32</sup> et ils le sont donc, sans doute, aussi chez l'humain.<sup>33</sup>

Les études épidémiologiques liant l'ingestion de nitrite et de nitrate au cancer de l'estomac chez l'humain sont équivoques, certaines indiquant une corrélation positive<sup>34,35</sup> et d'autres n'en montrant pas.<sup>36,37</sup>

Des preuves d'association entre l'ingestion de nitrate et l'incidence de cancer de l'estomac ont été obtenues par des études épidémiologiques descriptives au Chili (de 133 à 499 ppm dans les légumes);<sup>36,38</sup> en Colombie (<40 mg/L dans l'eau de puits);<sup>39</sup> en Angleterre (90 mg/L,<sup>40</sup> 25 mg/L<sup>41</sup> et 50 mg/L<sup>42</sup> dans l'eau potable); en Italie (<20 mg/L dans l'eau potable);<sup>43</sup> au Danemark (<30 mg/L dans l'eau potable);<sup>44</sup> en Hongrie (<100 mg/L dans l'eau potable);<sup>45</sup> et à Singapour (215 mg/jour dans les aliments).<sup>35</sup> Par contre, on n'a constaté aucune association entre l'ingestion de nitrate et le cancer de l'estomac dans des études épidémiologiques descriptives provenant de France (93 pour cent où l'eau potable contenait moins de 43 mg/L)<sup>46</sup> et du Royaume-Uni (<50 mg/L dans l'eau potable;<sup>47</sup> et apport total de nitrate entre 69,4 et 124,9 mg/jour, et de nitrite entre 4,67 et 7,06 mg/jour<sup>37</sup>).

L'exposition individuelle au nitrate n'a fait l'objet, à ce jour, d'aucune étude épidémiologique descriptive, et l'on n'a pas considéré non plus d'autres facteurs possibles comme l'ingestion de vitamine C (un inhibiteur bien connu de la réaction de nitrosation<sup>21</sup>), l'acidité gastrique, l'infection bactérienne coexistante et la baisse du taux de mortalité imputable au cancer de l'estomac au cours des dernières décennies.<sup>22,47</sup> Un examen plus attentif de certaines des études descriptives ci-dessus révèle des incohérences qui réduisent la valeur des associations positives; ainsi, la surveillance biologique, dans plusieurs études, montre des taux élevés de nitrates dans les groupes à haut risque et à faible risque.<sup>15,36,39,44</sup>

Il y a eu peu d'études cas-témoins (études analytiques) sur l'association entre le cancer et l'exposition au nitrate ou au nitrite. Dans une étude cas-témoins réalisée au Canada, portant sur le régime alimentaire et le cancer de l'estomac,<sup>34</sup> on a associé 246 cas du Manitoba, de Terre-Neuve et de la région de Toronto à 246 témoins pris au hasard dans les mêmes régions. Au moyen d'un questionnaire détaillé, on a évalué la consommation quotidienne de nitrates, de nitrites, de

vitamines, de légumes frais, de salaisons, et autres. Le nitrate alimentaire était associé à un risque moindre de cancer de l'estomac (risque relatif [RR] = 0,66,  $p = 0,00002$ ), tandis que pour le nitrite le risque était accru (RR = 1,7,  $p = 0,0006$ ). Parmi les autres facteurs qui réduisaient le risque, citons la consommation de vitamine C et d'agrumes; cela pourrait expliquer la réduction du risque associée au nitrate, vu qu'il vient en grande partie de légumes verts à haute teneur en vitamine C. On n'a pas examiné l'apport de l'eau potable, on a simplement observé une légère diminution du risque chez les personnes consommant de l'eau d'un service municipal par rapport à celles consommant de l'eau d'un puits privé (RR = 0,86,  $p = 0,03$ ).

Lors d'une étude cas-témoins sur les lésions précurseur du cancer de l'estomac dans une population noire à haut risque du sud de la Louisiane, on a constaté que les concentrations élevées de nitrate dans les sécrétions gastriques étaient associées aux lésions les plus graves dans une population, alors que c'était l'inverse dans une autre.<sup>48</sup> Les auteurs avançaient que ce phénomène pouvait être attribuable à la différence d'origine du nitrate : dans la première population il venait principalement de l'eau potable, alors que dans la seconde il venait de fruits frais et de légumes verts, lesquels auraient un effet protecteur.

Aucune étude chronique réalisée chez l'animal n'a permis d'établir que le nitrate est cancérigène.<sup>12,49</sup> Les résultats des études animales sur le pouvoir cancérigène du nitrite sont contradictoires. À la suite d'un examen des études de cancérigénicité chez l'animal effectuées jusqu'en 1980 (la plupart jugées inadéquates), la National Academy of Sciences des États-Unis a estimé qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour conclure que le nitrate ou le nitrite pouvait être cancérigène.<sup>12</sup>

Plusieurs études chez le rat, au cours desquelles on avait administré du nitrite de sodium dans les aliments ou l'eau potable, ont montré une incidence accrue de tumeurs,<sup>50,51</sup> tandis que d'autres n'ont pas permis d'établir de lien positif entre l'ingestion de nitrites et l'incidence de tumeurs.<sup>49,52</sup> Ainsi, on a observé une faible, mais statistiquement significative, augmentation de papillomes spinocellulaires du préestomac chez huit (18 pour cent) des 45 rats MRC Wistar ayant reçu 3 000 mg/L de nitrite de sodium dans l'eau potable pendant au moins un an, et conservés jusqu'à leur mort; deux (2 pour cent) seulement des 91 rats témoins ont montré de telles tumeurs.<sup>50</sup> Des tumeurs bénignes du foie ont également été induites chez des rats Wistar mâles ayant reçu 800 et 1 600 mg/kg de nitrite de sodium dans les aliments (ce qui correspondait environ à 40 et 80 mg/kg p.c.) pendant 92 semaines; à la fin de la période, l'incidence de tumeurs (5/19) dans le groupe ayant reçu la plus forte dose accusait une différence

statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) par rapport à celle (0/19) du groupe témoin. Il faut noter que cette étude ne portait que sur un nombre limité d'animaux du même sexe.<sup>51</sup>

Par contre, dans deux études où l'on a administré du nitrite de sodium à des rats F344, dans leur eau potable, pendant deux ans, à raison de 1 250 ou 2 500 mg/L, et du nitrate de sodium, dans les aliments, à des taux de 2,5 ou 5 pour cent, on a observé un effet protecteur significatif; l'incidence de tumeurs a diminué chez les femelles recevant les doses élevées de nitrite par rapport aux témoins et l'incidence de leucémies à cellules mononucléaires étaient moindre dans les groupes expérimentaux des deux études en question. Bien que l'on ait constaté des tumeurs dans tous les groupes, y compris les groupes témoins, elles ne semblaient pas être liées à la dose.<sup>49</sup> Lors d'une étude où l'on a administré du nitrite de sodium à des rats mâles F344 à des taux de 0,2 ou 0,5 pour cent dans les aliments pendant un maximum de 115 semaines, on a observé une réduction de l'incidence et de la survenue de tumeurs (lymphômes, leucémies et tumeurs du tissu testiculaire interstitiel) qui était fonction de la dose et qui était liée de la même façon au poids corporel.<sup>52</sup>

### Pouvoir mutagène

Le nitrate n'est pas mutagène pour les bactéries et les cellules de mammifères *in vitro*.<sup>26</sup> On n'a pas constaté d'association entre la contamination de l'eau potable par le nitrate et la fréquence d'échange de chromatides soeurs dans les lymphocytes périphériques chez l'humain.<sup>53</sup> Des aberrations chromosomiques ont été observées dans la moelle osseuse de rats après l'ingestion de nitrate, mais elles pourraient provenir de la formation exogène de composés N-nitrosés.<sup>26</sup>

Selon certaines indications, le nitrite ou le produit des réactions de nitrosation seraient mutagènes. Le nitrite de sodium a induit des lésions cytogénétiques *in vivo* chez le rat, la souris et le lapin, et *in vitro* dans des cellules BSC-1 et HeLa.<sup>54</sup> Des sécrétions gastriques d'un adulte normal à jeun, additionnées de nitrite à un taux presque 30 fois supérieur à celui que l'on peut obtenir après un repas riche en nitrite, ont provoqué des mutations de la souche TA1537 de *Salmonella typhimurium*.<sup>55</sup> On a également constaté lors d'expériences sur des cellules d'embryons de hamsters dorés de Syrie que le nitrite était un mutagène transplacentaire.<sup>56</sup>

### Effets sur la reproduction et tératogénicité

Les résultats d'une récente étude australienne sur 218 paires cas-témoins semblaient indiquer la possibilité d'une association entre la concentration estimée de nitrate dans l'eau consommée pendant la grossesse et les malformations congénitales. On

mentionnait que le risque d'avoir un enfant atteint de malformation était trois fois plus grand pour les femmes buvant de l'eau contenant de 5 à 15 mg/L de nitrate; ce risque passait à quatre fois lorsque la concentration dépassait 15 mg/L.<sup>57</sup> On peut cependant douter de l'exactitude des estimations de la concentration de l'eau en nitrate qui ont été faites pour cette étude.<sup>58</sup> De plus, l'augmentation du risque pour toutes les malformations observées, semble nuire à l'hypothèse voulant que le nitrate soit responsable. Par ailleurs, les constatations n'ont pas été confirmées par les résultats préliminaires d'une étude épidémiologique et écologique dans l'est de l'Angleterre<sup>59</sup> et d'une étude cas-témoins au Nouveau-Brunswick.<sup>60</sup> Dans cette dernière étude, les concentrations de nitrate dans l'eau ne montraient pas d'association statistique avec les anomalies congénitales du système nerveux central. Bien que la direction de l'association causale (RR = 1,04, 1,22 et 2,30 pour l'exposition à des doses de 1,25, 6,25 et 26 mg/L, respectivement) ait été la même que dans l'étude australienne, cette association n'était pas aussi forte.

Aucun effet tératogène du nitrite n'a été observé après l'administration de 80 mg/kg p.c. au jour 15 de la gestation chez des rates<sup>61</sup> ni après l'administration de 80 ou 110 mg/kg p.c. chez la souris pendant la gestation.<sup>62</sup> Toutefois, la progéniture a été affectée, puisque l'on a constaté une diminution de la taille de la portée, de la survie périnatale et du poids des animaux à peine sevrés après l'administration de 1 g/L de nitrite de sodium dans l'eau potable, avant et pendant la gestation chez la souris.<sup>63</sup> On a constaté des augmentations passagères du taux de MetHb et une altération de la fonction motrice chez les souriceaux à peine sevrés de mères exposées à 110 mg/kg p.c. de nitrite de sodium pendant la gestation.<sup>62</sup>

### Autres effets

Les résultats d'études préliminaires indiquent que des effets comportementaux pourraient être associés à l'ingestion de nitrate dans l'eau potable; l'étude de cet aspect mérite d'être plus poussée. Les résultats d'une étude limitée, effectuée par l'ancienne Union soviétique sur un nombre limité de sujets, indiquent que les réflexes moteurs conditionnés de 39 enfants, dont l'eau consommée contenait environ 105 mg/L de nitrate, étaient significativement plus lents que ceux de 20 enfants ayant consommé de l'eau moins riche en nitrate (environ 8 mg/L).<sup>31</sup> On a observé de faibles modifications de la vigilance perceptive chez 20 femmes adultes ayant reçu une dose sublinguale de nitrate de sodium (0,1 mL contenant 22 500 ppm).<sup>64</sup>

On a signalé une réduction significative de l'activité motrice globale chez des souris ayant reçu de l'eau qui contenait 1 500 ou 2 000 mg/L de nitrite de sodium,

ainsi que des changements électriques irréversibles dans le cerveau de rats après une exposition chronique à 100 mg/L de nitrate de sodium.<sup>25</sup>

### Classification et évaluation

Bien que l'on ait observé une association entre la présence de nitrate ou de nitrite dans l'eau potable et le cancer de l'estomac dans certaines études épidémiologiques et analytiques effectuées à ce jour, personne n'est parvenu à des conclusions solides sur la causalité, en raison des limitations des données disponibles. On s'inquiète cependant de l'augmentation du risque de cancer chez les humains, du fait que le nitrite dérivant du nitrate peut réagir avec certains aliments *in vivo* pour former des composés N-nitrosés cancérigènes. Les études animales sur l'exposition chronique n'ont pas permis d'établir que le nitrate était cancérigène; les résultats d'études similaires avec le nitrite sont équivoques. Le couple nitrate/nitrite a donc été classé dans le Groupe IIIA (substances possiblement cancérigènes pour l'homme) bien que les éléments de preuve soient faibles.

Pour les composés du Groupe IIIA, l'apport quotidien acceptable (AQA) est obtenu par la division de la dose sans effet nocif observé (DSENO) ou de la plus faible dose avec effet nocif observé (PFDENO) par des facteurs appropriés d'incertitude.

L'effet critique associé à l'ingestion de nitrate ou de nitrite dans l'eau potable est la méthémoglobinémie qui exige la présence de nitrite. La sous-population la plus sensible est celle des nourrissons de moins de trois mois.

Il est difficile d'établir une DSENO ou la PFDENO pour la méthémoglobinémie infantile, en raison, comme on l'a dit plus haut, des difficultés d'interprétation des données. Bien que les données sur les concentrations de nitrate dans l'eau associées à la méthémoglobinémie soient souvent inexactes, on peut néanmoins conclure que, dans la plupart des cas, la méthémoglobinémie infantile est associée à l'ingestion d'eau potable renfermant une concentration de nitrate supérieure à 100 mg/L; c'est la valeur que l'on prendra comme PFDENO. Bien que l'on ait observé, dans deux études réalisées en Hongrie,<sup>15</sup> que des taux élevés de MetHb pouvaient exister avec des concentrations ne dépassant pas 40 mg/L, il s'agissait dans la plupart des cas de puits privés, très susceptibles d'être contaminés par des bactéries capables d'accroître considérablement la conversion du nitrate en nitrite.

Des augmentations des taux de MetHb subcliniques (<10 pour cent) ont été signalées chez des nourrissons à des concentrations de nitrate dans l'eau aussi faibles que 20 mg/L;<sup>30</sup> toutefois, cette étude a été menée dans un pays en voie de développement, où la contamination bactérienne de l'eau potable est probable et où les conditions alimentaires sont différentes de celles du

Canada. De plus, une telle association n'a pas été observée dans d'autres études sur des nourrissons consommant de l'eau contenant des concentrations plus élevées de nitrate (p. ex., de 50 à 90 mg/L).<sup>25</sup> L'importance de ces taux subcliniques de MetHb durant la petite enfance et l'enfance demeure incertaine.<sup>15</sup>

Une étude ancienne, effectuée aux États-Unis, indiquait qu'aucun cas de méthémoglobinémie n'avait été signalé lorsque l'eau de consommation contenait moins de 45 mg/L de nitrate.<sup>28</sup> C'est la valeur que l'on prendra comme DSENO, d'autant plus qu'elle est conforme à celle que proposent d'autres études (de 40 à 50 mg/L).<sup>15</sup>

## Conclusion

D'après les données disponibles, on recommande ou confirme une concentration maximale acceptable (CMA) de nitrate dans l'eau potable de 45 mg/L (ce qui est équivalent à 10 mg/L d'azote de nitrate). Cette valeur est fondée sur la DSENO de 45 mg/L pour la méthémoglobinémie infantile observée dans une population d'Amérique du Nord.

Nous n'avons pas jugé nécessaire d'appliquer un facteur d'incertitude à cette valeur pour un certain nombre de raisons : la DSENO s'applique au sous-groupe de population le plus susceptible ou le plus sensible (les nourrissons de moins de trois mois alimentés au biberon) et protégera donc l'ensemble de la population; la plupart des nourrissons ne montrent des signes de toxicité que lorsque l'on atteint la PFDENO (qui est environ le double de la DSENO); on a pu constater que de nombreux autres facteurs (p. ex., l'apport de vitamine C) jouaient un rôle important dans l'étiologie des maladies liées au nitrate ou au nitrite; et de nombreuses études ont omis de prendre en considération des facteurs comme la contamination bactérienne de l'eau potable, qui pourrait avoir été à l'origine de la méthémoglobinémie observée aux concentrations plus élevées. Ces mêmes facteurs alimentaires et environnementaux sont importants dans la conversion du nitrate en nitrite et peut-être dans la production de composés N-nitrosés cancérigènes à partir de nitrite.

Bien que la recommandation soit basée principalement sur le groupe le plus sensible (c.-à-d. les nourrissons), on considère prudent de minimiser l'exposition au nitrate de l'ensemble de la population, vu l'association qui semble exister dans plusieurs populations entre le cancer de l'estomac et des concentrations modérées de nitrate dans l'eau potable. Elle est donc considérée comme applicable aux enfants et aux adultes.

Le nitrite est directement toxique et il est produit par conversion endogène de 5 à 10 pour cent du nitrate. On estime que la puissance active relative du nitrite par rapport au nitrate est de 10 pour 1 (sur une base molaire)

en ce qui concerne la méthémoglobinémie,<sup>65</sup> et il y a certainement lieu d'appliquer un facteur d'incertitude de 10 à la DSENO du nitrate pour obtenir une recommandation pour le nitrite. Par conséquent, on recommande un maximum de 3,2 mg/L de nitrite lorsqu'on le dose séparément du nitrate.

## Références bibliographiques

1. Beatson, C.G. Methaemoglobinaemia—Nitrates in drinking water. *Environ. Health*, 86: 31 (1978).
2. Agriculture Canada. Canadian fertilizer consumption, shipments and trade, 1990/1991. Direction générale des politiques, Ottawa (1991).
3. Adam, J.W.H. Health aspects of nitrate in drinking-water and possible means of denitrification (literature review). *Water SA*, 6: 79 (1980).
4. Egboka, B.C.E. Nitrate contamination of shallow groundwaters in Ontario, Canada. *Sci. Total Environ.*, 35: 53 (1984).
5. Organisation mondiale de la santé. Analytical and water treatment methods for health-based guideline values. Report on a WHO consultation, Medmenham, U.K., 27–29 January. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen (1992).
6. Environment New Brunswick. Chemistry of municipal water supplies in New Brunswick. Internal Report D83-01, Fredericton (1983).
7. Nova Scotia Department of Health. Chemical quality. Municipal water supplies. Halifax (1982).
8. Ecobichon, D.J., Allen, M. et Hicks, R. The contamination of groundwater by agrochemicals as determined by a well water quality study in Carleton County: a report, 1984–1985. New Brunswick Department of Health, Fredericton, juin (1985).
9. Liebscher, H., Hii, B. et McNaughton, D. Nitrate and pesticide contamination of ground water in the Abbotsford aquifer, southwestern British Columbia. Direction générale des eaux intérieures, Environnement Canada, Vancouver (1992).
10. Kjartanson, K. Note de service au Dr. P. Toft, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social en date du 2 juin, de K. Kjartanson, Environmental Management, Manitoba Environment and Workplace Safety and Health (1986).
11. Corre, W.J. et Breimer, T. Nitrate and nitrite in vegetables. Centre for Agricultural Publishing and Documentation, Wageningen (1979).
12. Committee on Nitrite and Alternative Curing Agents in Food. The health effects of nitrate, nitrite, and N-nitroso compounds. National Research Council, National Academy Press, Washington, D.C. (1981).
13. U.S. Environmental Protection Agency. Nitrate and nitrite. Proposed rules. *Fed. Regist.*, 50(219): 48972 (1985).
14. Choi, B.C.K. N-nitroso compounds and human cancer: a molecular epidemiologic approach. *Am. J. Epidemiol.*, 121(5): 737 (1985).
15. Organisation mondiale de la santé. Health hazards from nitrates in drinking-water. Report on a WHO meeting. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen (1985).
16. Environnement Canada. National Air Pollution Surveillance (NAPS) annual summary 1990. Service de la protection de l'environnement. Rapport EPS 7/AP/23 (1992).

17. American Water Works Association/American Public Health Association/Water Pollution Control Federation. Standard methods for the examination of water and wastewater. 17<sup>e</sup> édition. American Public Health Association, Washington, DC (1989).
18. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : manuel pratique sur la production d'eau potable. Plan de travail. Ottawa (1991).
19. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations—unregulated contaminants monitoring and synthetic organic chemicals and inorganic chemicals. Fed. Regist., 56(20): 3526 (1991).
20. Lauch, R.P. et Guter, G.A. Ion exchange for the removal of nitrate from well water. J. Am. Water Works Assoc., 78(5): 256 (1986).
21. Hartman, P.E. Review: putative mutagens and carcinogens in foods. 1. Nitrate/nitrite ingestion and gastric cancer mortality. Environ. Mutagen., 5: 111 (1983).
22. Turek, B., Hlavsova, D., Tucek, J., Waldman, J. et Cerna, J. The fate of nitrates and nitrites in the organism. IARC Sci. Publ., 31: 625 (1980).
23. Broitman, S.A., Velez, H. et Vitale, J.J. A possible role of iron deficiency in gastric cancer in Colombia. Adv. Exp. Med. Biol., 135: 155 (1981).
24. Green, L.C., Tannenbaum, S.R. et Fox, J.G. Nitrate in human and canine milk. N. Engl. J. Med., 306: 1367 (1982).
25. Shuval, H.I. et Gruener, N. Epidemiological and toxicological aspects of nitrates and nitrites in the environment. Am. J. Public Health, 62: 1045 (1972).
26. Speijers, G.J.A., Van Went, G.F., Van Apeldoorn, M.E., Montizaan, G.K., Janus, J.A., Canton, J.H., Van Gestel, C.A.M., Van der Heijden, C.A., Heijna-Merkus, E., Knaap, A.G.A.C., Luttkik, R. et De Zwart, D. Integrated criteria document nitrate. Appendix to Report No. 758473012, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, Pays-Bas (1989).
27. Craun, G.F., Greathouse, D.G. et Gunderson, D.H. Methaemoglobin levels in young children consuming high nitrate well water in the United States. Int. J. Epidemiol., 10: 309 (1981).
28. Walton, R. Survey of literature relating to infant methaemoglobinaemia due to nitrate-contaminated water. Am. J. Public Health, 41: 986 (1951).
29. Shearer, L.A., Goldsmith, J.R., Young, C., Kearns, O.A. et Tamplin, B.R. Methemoglobin levels in infants in an area with high nitrate water supply. Am. J. Public Health, 62: 1174 (1972).
30. Super, M., de V. Heese, H., MacKenzie, D., Dempster, W.S., du Plessis, J. et Ferreira, J.J. An epidemiological study of well-water nitrates in a group of South West African/Namibian infants. Water Res., 15: 1265 (1981).
31. Petukhov, N.I. et Ivanov, A.V. Investigation of certain psychophysiological reactions in children suffering from methemoglobinemia due to nitrates in water. Hyg. Sanit., 35: 29 (1970).
32. Hathcock, J.N. Nutritional toxicology. Vol. 1. Academic Press, New York, NY (1982).
33. Fraser, P. Nitrates: epidemiological evidence. IARC Sci. Publ., 65: 183 (1985).
34. Risch, H.A., Jain, M., Choi, N.W., Fodor, J.G., Pfeiffer, C.J., Howe, G.R., Harrison, L.W., Craib, K.J.P. et Miller, A.B. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. Am. J. Epidemiol., 122: 947 (1985).
35. Dutt, M.C., Lim, H.Y. et Chew, R.K.H. Nitrate consumption and the incidence of gastric cancer in Singapore. Food Chem. Toxicol., 25(7): 515 (1987).
36. Armijo, R., Gonzalez, A., Orellana, M., Coulson, A.H., Sayre, J.W. et Detels, R. Epidemiology of gastric cancer in Chile: 2. Nitrate exposure and stomach cancer frequency. Int. J. Epidemiol., 10: 57 (1981).
37. Forman, D., Al-Dabbagh, S. et Doll, R. Nitrates, nitrites and gastric cancer in Great Britain. Nature, 313: 620 (1985).
38. Armijo, R., Orellana, M., Medina, E., Coulson, A.H., Sayre, J.W. et Detels, R. Epidemiology of gastric cancer in Chile: 1. Case-control study. Int. J. Epidemiol., 10: 53 (1981).
39. Cuello, C., Correa, P., Haenszel, W., Gordillo, G., Brown, C., Archer, M. et Tannenbaum, S. Gastric cancer in Colombia. 1. Cancer risk and suspect environmental agents. J. Natl. Cancer Inst., 57: 1015 (1976).
40. Hill, M.J., Hawksworth, G.M. et Tattersall, G. Bacteria, nitrosamines and cancer of the stomach. Br. J. Cancer, 28: 562 (1973).
41. Fraser, P. et Chilvers, C. Health aspects of nitrate in drinking water. Sci. Total Environ., 18: 103 (1981).
42. Clough, P.W.L. Nitrates and gastric carcinogenesis. Minerals Environ., 5: 91 (1983).
43. Gilli, G., Corrao, G. et Favilli, S. Concentrations of nitrates in drinking water and incidence of gastric carcinomas: first descriptive study of the Piemonte Region, Italy. Sci. Total Environ., 34: 35 (1984).
44. Jensen, O.M. Nitrate in drinking water and cancer in Northern Jutland, Denmark, with special reference to stomach cancer. Ecotoxicol. Environ. Saf., 6: 258 (1982).
45. Juhasz, L., Hill, M.J. et Nagy, G. Possible relationship between nitrate in drinking water and incidence of stomach cancer. IARC Sci. Publ., 31: 619 (1980).
46. Vincent, P., Dubois, G. et Leclerc, H. Nitrate in drinking water and cancer mortality. Epidemiological study in the north of France. Rev. Épidémiol. Santé Publique, 31: 199 (1983).
47. Beresford, S.A.A. Is nitrate in the drinking water associated with the risk of cancer in the urban UK? Int. J. Epidemiol., 14: 57 (1985).
48. Fontham, E., Zavala, D., Correa, P., Rodriguez, E., Hunter, F., Haenszel, W. et Tannenbaum, S.R. Diet and chronic atrophic gastritis: a case-control study. J. Natl. Cancer Inst., 76: 621 (1986).
49. Maekawa, A., Ogiu, T., Onodera, H., Furuta, K., Matsuoka, C., Ohno, Y. et Odashima, S. Carcinogenicity studies of sodium nitrite and sodium nitrate in F-344 rats. Food Chem. Toxicol., 20: 25 (1982).
50. Mirvish, S.S., Bulay, O., Runge, R.G. et Patil, K. Study of the carcinogenicity of large doses of dimethylnitramine, N-nitroso-L-proline, and sodium nitrite administered in drinking water to rats. J. Natl. Cancer Inst., 64: 1435 (1980).
51. Aoyagi, M., Matsukura, N., Uchida, E., Kawachi, T., Sugimura, T., Takayama, S. et Matsui, M. Induction of liver tumors in Wistar rats by sodium nitrite given in pellet diet. J. Natl. Cancer Inst., 65: 411 (1980).
52. Grant, D. et Butler, W.H. Chronic toxicity of sodium nitrite in the male F344 rat. Food Chem. Toxicol., 27(9): 565 (1989).



53. Kleinjans, J.C.S., Albering, H.J., Marx, A., van Maanen, J.M.S., van Agen, B., ten Hoor, F., Swaen, G.M.H. et Mertens, P.L.J.M. Nitrate contamination of drinking water: evaluation of genotoxic risk in human populations. *Environ. Health Perspect.*, 94: 189 (1991).
54. Luca, D., Luca, V., Cotor, F. et Rileanu, L. *In vivo* and *in vitro* cytogenetic damage induced by sodium nitrite. *Mutat. Res.*, 189: 333 (1987).
55. Gatehouse, D.G. et Tweats, D.J. Mutagen formation after the addition of nitrite to normal human gastric juice. *Carcinogenesis*, 3: 597 (1982).
56. Inui, N., Nishi, Y., Taketomi, M. et Mori, M. Transplacental action of sodium nitrite on embryonic cells of Syrian golden hamster. *Mutat. Res.*, 66: 149 (1979).
57. Dorsch, M.M., Scragg, R.K.R., McMichael, A.J., Baghurst, P.A. et Dyer, K.F. Congenital malformations and maternal drinking water supply in rural South Australia: a case-control study. *Am. J. Epidemiol.*, 119: 473 (1984).
58. Arbuckle, T.E., Hewitt, D. et Sherman, G.J. Re: "Congenital malformations and maternal drinking water supply in rural South Australia: a case-control study." *Am. J. Epidemiol.*, 124: 344 (1986).
59. Fraser, P. Communication personnelle. Epidemiological Monitoring Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, R.-U. (1987).
60. Arbuckle, T.E. Water nitrates and CNS birth defects in New Brunswick 1973-1983. Thèse M.Sc., Université de Toronto, Toronto, septembre (1986).
61. Khera, K.S. Reduction of teratogenic effects of ethylenethiourea in rats by interaction with sodium nitrite *in vivo*. *Food Chem. Toxicol.*, 20: 273 (1982).
62. Kinoshita, S. Effects of sodium nitrite administered to the pregnant mice on the motor function of their weanlings. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*, 29: 510 (1982).
63. Anderson, L.M., Giner-Sorolla, A., Ebeling, D. et Budinger, J.M. Effects of imipramine, nitrite, and dimethylnitrosamine on reproduction in mice. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 19: 311 (1978).
64. Rotton, J., Tikofsky, R.S. et Feldman, H.T. Behavioral effects of chemicals in drinking water. *J. Appl. Psychol.*, 67: 230 (1982).
65. Organisation mondiale de la santé. WHO guidelines for drinking-water quality. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Genève (sous presse).