

# Les effets bénéfiques des nitrates alimentaires

## Implications sanitaires

**Pendant plusieurs décennies, les nitrates de l'alimentation ont été considérés comme dangereux. Les griefs à leur encontre étaient doubles ; on les jugeait responsables d'une maladie du nourrisson : la méthémoglobinémie ; et l'on pensait qu'ils pouvaient favoriser chez l'adulte l'apparition des cancers, en particulier celui de l'estomac. Comme nous avons eu l'occasion de le montrer dans un ouvrage (L'hirondel et L'hirondel, 1996), ces deux griefs sont en fait infondés et la réglementation qui limite actuellement, en France comme en Europe, le taux de nitrate dans l'eau de consommation à 50 mg l<sup>-1</sup> est dépourvue de base scientifique. Fait plus étonnant encore, les nitrates de l'alimentation sont bénéfiques pour la santé et au lieu de chercher à restreindre la consommation des nitrates dans la population, les autorités sanitaires devraient se proposer de vivement l'encourager.**

**JEAN-LOUIS L'HIRONDEL**

**L**es nitrates de l'alimentation exercent principalement trois effets bénéfiques sur la santé. Le premier est majeur, scientifiquement démontré : il s'agit de l'effet anti-infectieux et il concerne principalement la sphère digestive. Les deux autres, qui concourent à la prévention des maladies cardio-vasculaires et des cancers, pourraient être aussi d'une singulière importance.

### **1. LES EFFETS ANTI-INFECTIEUX DES NITRATES DE L'ALIMENTATION**

C'est grâce aux remarquables travaux, qui se sont succédé depuis 1994, des équipes de Benjamin et de Duncan (Londres, Aberdeen) que les effets anti-infectieux des nitrates, notamment dans la sphère digestive, sont maintenant connus des milieux scientifiques.

Pour en bien comprendre le mécanisme, il n'est sans doute pas inutile d'avoir à l'esprit quelques notions

*Jean-Louis L'hirondel est praticien hospitalier au CHU de Caen et participant de l'ESEF (European Science and Environment Forum).*

générales relatives à la physiologie des nitrates ( $\text{NO}_3^-$ ). Habituellement, 80 % des nitrates de l'alimentation viennent des légumes alors que 10 % d'entre eux viennent de l'eau de boisson. Ils sont d'ordinaire ingérés à l'occasion des repas. Ils passent d'abord dans la cavité buccale, où ils ne séjournent qu'un bref moment avant d'être avalés. Ils n'ont pas le temps d'y être transformés en nitrites ( $\text{NO}_2^-$ ) par les bactéries, qui sont pourtant en grand nombre dans la salive ( $10^7$  à  $10^8$   $\text{ml}^{-1}$ ). C'est ainsi non transformés, donc sous forme de nitrates, qu'ils arrivent dans l'œsophage puis l'estomac. Dans l'estomac et la partie haute de l'intestin grêle, ils sont ensuite très rapidement absorbés et gagnent dès la cinquième minute le plasma.

Parvenus dans le plasma, ces nitrates d'origine alimentaire s'y mêlent à d'autres nitrates, d'une tout autre origine : les nitrates d'origine endogène. A partir d'un acide aminé partout présent – la L-arginine – les cellules de l'organisme ont la propriété de synthétiser des nitrates en permanence, tout au long des vingt-quatre heures. Cette synthèse endogène permanente des nitrates explique pourquoi, à jeun, le plasma contient un taux basal de nitrates  $\text{NO}_3^-$  d'environ 1.2  $\text{mg l}^{-1}$ . A l'occasion des repas, en raison de l'apport de nitrates exogènes, le taux plasmatique des nitrates s'élève pour atteindre 3 à 4  $\text{mg l}^{-1}$  aux alentours de la quarantième minute.

Les apports exogènes en nitrates sont en moyenne de 70 mg par jour. La synthèse endogène des nitrates paraît quantitativement légèrement plus faible : entre 45 et 70 mg par jour.

Les nitrates plasmatiques sont passivement excrétés dans les urines, ce qui permet à leur taux basal, en dehors des repas, de rester stable au fil du temps malgré la synthèse endogène permanente dont ils sont l'objet. Mais ces nitrates plasmatiques ont aussi la particularité d'être puisés sans cesse et activement par les glandes salivaires. Celles-ci extraient les ions  $\text{NO}_3^-$  du plasma et les font passer à forte concentration dans leur produit de sécrétion, la salive. A jeun, les nitrates sont déjà à des taux cinq fois plus importants dans la salive que dans le plasma. Après l'ingestion d'une charge nitratée, l'activité des glandes sali-

vaires s'accroît encore et, quarante minutes après l'ingestion d'une centaine de milligrammes de  $\text{NO}_3^-$ , les taux de nitrates sont dix fois plus importants dans la salive que dans le plasma.

Il est difficile d'imaginer que cette sécrétion salivaire des nitrates, qui se perpétue sans doute depuis des millions d'années chez les mammifères, et chez l'homme avec une telle ampleur, soit un phénomène physiologique sans but, ni raison, ni conséquence. Nous savons maintenant ce qu'il en est. Les glandes salivaires font parvenir les ions nitrate à forte concentration dans la salive pour une raison à la fois simple et de première importance : ceux-ci sont des éléments majeurs de la protection anti-infectieuse du tube digestif.

### Un processus anti-infectieux comportant quatre étapes

Le mécanisme anti-infectieux basé sur les nitrates comporte quatre étapes successives :

- la première étape est la sécrétion salivaire des nitrates, qui vient d'être évoquée.

- la deuxième étape est la transformation des nitrates  $\text{NO}_3^-$  salivaires en nitrites  $\text{NO}_2^-$  salivaires, sous l'effet d'enzymes bactériennes appelées nitrates-réductases. Cette transformation bactérienne nitrates-nitrites n'a lieu ni chez le nouveau-né ni chez le nourrisson de moins de six mois étant donné que la flore microbienne orale nitrato-réductrice n'est pas encore assez développée. Par contre, après l'âge de six mois et ensuite toute la vie durant, cette transformation nitrates-nitrites a lieu continûment. Elle se produit dans les plaques dentaires ainsi que dans les profonds sillons du tiers postérieur de la langue, sillons au fond desquels les bactéries sont particulièrement nombreuses et où débouchent des glandes à sécrétion alcaline, les glandes de Von Ebner.

- la troisième étape est la conversion en milieu acide des nitrites  $\text{NO}_2^-$  en monoxyde d'azote  $\text{NO}$ . L'acidification des nitrites salivaires se produit dans la cavité buccale en des sites électifs acides : les sillons gingivaux, au collet des dents. Elle

a aussi lieu, bien sûr, après déglutition, dans la cavité de l'estomac où le suc gastrique a un pH moyen de 2,0 à jeun, avec des variations individuelles de 1,5 à 5,5.

- la quatrième étape n'a pas encore livré tous ses secrets. Il est cependant déjà bien établi qu'en se liant au radical libre superoxyde  $\text{O}_2^{\cdot-}$  le monoxyde d'azote  $\text{NO}$  forme l'ion peroxynitrite  $\text{ONOO}^-$  et que ce dernier a pour particularité de faire preuve d'une très puissante activité antimicrobienne.

De la prise en considération de ces quatre étapes, il ressort un fait primordial : chez l'enfant au-delà de six mois ainsi que chez l'adulte, plus les apports alimentaires en nitrates sont importants, plus la production de monoxyde d'azote et de ses métabolites est abondante, tant dans la cavité buccale que dans la cavité gastrique.

### Les nitrates d'origine alimentaire : leur effet antifongique dans la cavité buccale

Si elle est incubée *in vitro* pendant une heure à pH acide (pH = 3), la levure saprophyte des muqueuses qu'est *Candida albicans* n'est pas détruite en totalité. Elle l'est par contre, et en totalité, si au milieu acide sont ajoutés suffisamment d'ions nitrites  $\text{NO}_2^-$ , s'ils atteignent par exemple une concentration d'une dizaine de  $\text{mg l}^{-1}$ .

Ces conditions expérimentales sont très voisines de celles que l'on enregistre dans la cavité buccale après les repas. Ainsi, par l'intermédiaire du mécanisme anti-infectieux décrit, c'est-à-dire de l'acidification des nitrites salivaires, les nitrates d'origine alimentaire jouent, chez l'enfant âgé de plus de six mois et chez l'adulte, un rôle préventif à l'égard des infections buccales à *Candida albicans*.

Chez l'enfant de moins de six mois, dont la flore buccale nitrato-réductrice est encore trop peu abondante, cette protection des nitrates d'origine alimentaire à l'égard des infections à *Candida albicans* n'est pas en état de s'exercer. C'est la raison pour laquelle, comme le savent

de longue date les médecins comme les mères de famille, le muguet affecte avec prédilection nouveau-nés et jeunes nourrissons. On sait, par ailleurs, que, chez l'adulte, l'administration d'antibiotiques a la particularité de favoriser l'apparition d'infections buccales à *Candida albicans*. La raison est analogue : les antibiotiques exercent des effets négatifs sur la flore bactérienne buccale nitrato-réductrice et, par voie de conséquence, sur le système anti-infectieux nitrato-induit.

## Les nitrates d'origine alimentaire : leur effet antibactérien dans la sphère digestive

On aurait tort de penser que l'acidité de l'estomac suffit à tuer totalement les bactéries indésirables apportées *per os*. Parmi les cinq Enterobactéries suivantes : *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei* et *Escherichia coli*, aucune n'est complètement détruite en milieu acide. L'effet bactéricide ne devient total que si au milieu acide sont ajoutés des ions nitrites  $\text{NO}_2^-$ . En effet, dans le suc gastrique, les effets antibactériens des ions nitrite et de l'acidité sont remarquablement synergiques.

De la sorte, par l'intermédiaire du mécanisme anti-infectieux nitrato-induit, les nitrates d'origine alimentaire exercent un rôle majeur de prévention à l'égard des infections digestives. Ce rôle a été vérifié à l'occasion d'une expérimentation à laquelle ont bien voulu se livrer récemment des étudiants anglais de l'Eton College, lors d'un trek de plus d'un mois au Népal et au Tibet. La moitié d'entre eux acceptèrent d'ingérer 124 mg par jour de nitrates ; comparativement aux autres, qui constituèrent le groupe témoin, ils eurent nettement et significativement moins de diarrhée, avec une diminution significative du nombre de selles et de la fréquence des douleurs abdominales (Collier et Benjamin, 1998).

On sait, par ailleurs, que de même qu'ils favorisent l'apparition des candidoses buccales, les traitements an-

tibiotiques augmentent de près de 50 %, dans le mois qui suit, la fréquence des salmonelloses. L'explication est identique : elle fait intervenir l'effet négatif des antibiotiques sur la flore buccale nitratoréductrice et ainsi sur le système anti-infectieux nitrato-induit.

Chacun a déjà observé, avec ou sans étonnement, que les animaux lèchent instinctivement leurs plaies et il nous arrive, nous aussi, lors d'une blessure à la main, de la porter automatiquement à la bouche. Or la salive n'est absolument pas stérile : elle contient, on l'a vu,  $10^7$  à  $10^8$  bactéries  $\text{ml}^{-1}$ . Contrairement à ce qu'il eut été logique d'attendre, ni chez l'animal ni chez l'homme de telles réactions instinctives ne sont réellement source de complications infectieuses locales. L'explication est simple : la surface cutanée a un pH acide et les nitrites salivaires exercent localement, sur la plaie, leur effet anti-infectieux puissant et salutaire.

## Autres effets anti-infectieux des nitrates

Nous venons de le voir, le pH de la surface cutanée est acide, entre 5,5 et 6,5. La sueur contient des nitrates à la concentration de 2,5  $\text{mg l}^{-1}$ . Il est donc possible que les germes vivant en commensalisme\* sur la peau réduisent partiellement les nitrates sudoraux en nitrites et qu'en milieu acide ces derniers exercent sur le revêtement cutané une protection permanente à l'égard des infections, tant bactériennes que fongiques.

Il en est de même pour l'arbre trachéobronchique. Les sécrétions endobronchiques contiennent des nitrates à une concentration assez élevée : en moyenne 8,9  $\text{mg l}^{-1}$ , supérieure ainsi à celle du plasma. En cas d'inflammation, le pH local peut être acide. Il n'est donc pas impossible que le système local des nitrates et des nitrites joue aussi un rôle de prévention à l'égard des infections bronchiques.

\* C'est-à-dire qu'ils trouvent les substances qui leur sont nécessaires auprès d'un autre être vivant sans pour autant le nuire. *NdR.*

En raison de l'excrétion rénale passive dont ils sont l'objet, les ions nitrates sont présents dans l'urine, et cela à forte concentration : en moyenne 60  $\text{mg l}^{-1}$ . En cas d'infection des voies urinaires, ces nitrates sont en partie convertis en nitrites, comme le savent les cliniciens qui la reconnaissent simplement en détectant, à l'aide d'une bandelette, l'apparition des nitrites urinaires. Toutefois, l'urine infectée est légèrement alcaline et l'acidification des nitrites n'a pas lieu. Ainsi, les nitrates passivement excrétés dans les urines ne peuvent pas jouer spontanément et indirectement un rôle anti-infectieux.

Il en va différemment en cas d'acidification thérapeutique des urines, telle qu'elle peut par exemple être médicalement réalisée à l'aide du chlorure d'ammonium, d'acide ascorbique ou d'acide phosphorique. Cette acidification des urines a l'avantage, connu de longue date, de ralentir localement la croissance bactérienne. Pour cette raison, elle a pu être préconisée en relais d'un traitement antibiotique, voire au long cours. On en comprend maintenant le mécanisme d'action : la baisse du pH donne lieu à une acidification des nitrites urinaires qui, elle-même, permet au processus anti-infectieux nitrato-induit d'aller localement à son terme.

## 2. LES EFFETS FAVORABLES DES NITRATES DE L'ALIMENTATION À L'ÉGARD DES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

En raison de la remarquable concordance dont ils font preuve, les travaux expérimentaux chez l'animal et épidémiologiques chez l'homme qui ont été consacrés au sujet amènent aujourd'hui les scientifiques à émettre l'idée que les apports alimentaires nitrates peuvent être réellement pourvus d'effets protecteurs à l'égard des maladies cardio-vasculaires.

Si quotidiennement pendant dix-huit mois, par l'intermédiaire

↳ d'une eau fortement nitrée, des rats reçoivent 80 mg de  $\text{NO}_3^-$  par kilogramme de poids corporel, la plupart vont être épargnés par les phénomènes d'épaississement et de rétrécissement artériels auxquels sont sujets les animaux témoins ; leurs artères, notamment leurs coronaires, resteront fines et dilatées (Shuval et Gruener, 1977).

En 1980, une enquête officielle britannique, la British Regional Heart Study, a cherché à savoir si des liens pouvaient exister, chez l'homme, entre la mortalité cardio-vasculaire et la composition de l'eau de boisson. Il en est ressorti une corrélation inverse entre la mortalité cardio-vasculaire et la concentration en nitrates de l'eau de consommation (Pocock *et al.*, 1980).

D'autres études ont évalué la mortalité cardio-vasculaire, notamment par pathologie coronarienne et par pathologie vasculaire cérébrale, chez les ouvriers qui travaillent dans les usines d'engrais. Alors qu'ils peuvent être soumis à de fréquentes inhalations ou imprégnations nitrées, ils sont dans l'ensemble moins sujets que le reste de la population au risque cardio-vasculaire (Al-Dabbagh *et al.*, 1986 ; Fraser *et al.*, 1989 ; Rafnsson et Gunnars-dottir, 1990).

On sait enfin que de même qu'elles augmentent les apports nitrés, les consommations accrues de fruits et légumes diminuent l'incidence des affections coronariennes et surtout celle des affections vasculaires cérébrales (Ness et Powles, 1997).

Pour chercher à expliquer un tel effet protecteur des légumes sur les maladies cardio-vasculaires, on a pu évoquer le rôle possible de constituants comme l'acide folique, le carotène ou diverses vitamines. Le rôle des nitrates mérite en fait d'être également pris en considération, notamment à la lumière des travaux récents qui ont porté sur les nitrosothiols systémiques, substances qui se forment à partir des nitrites intragastriques. Ces nitrosothiols ont des taux sanguins directement fonction des apports alimentaires nitrés ; ils sont donneurs de monoxyde d'azote NO et exercent de puissants effets inhibiteurs sur l'agrégation plaquettaire et le processus de coagulation (McKnight *et al.*, 1999).

C'est en étant ainsi pourvoyeurs de nitrosothiols dans le système circulatoire que les apports ali-

mentaires nitrés pourraient, jour après jour et tout au long de la vie, exercer, à notre avantage, leurs effets protecteurs à l'égard des affections cardio-vasculaires, spécialement des maladies coronariennes et cérébro-vasculaires.

### 3. LES EFFETS ANTICANCÉREUX DES NITRATES DE L'ALIMENTATION

Pendant plus de vingt ans, de 1960 à 1985, la tendance des scientifiques a été de penser que les apports nitrés alimentaires pouvaient favoriser l'apparition des cancers, notamment celui de l'estomac. Néanmoins, la démonstration de ce qui n'a toujours été qu'une hypo-

**Une question singulière se pose maintenant au milieu scientifique : au lieu de la favoriser, les apports alimentaires nitrés n'auraient-ils pas, au contraire, pour effet de freiner cette apparition des cancers ? Un certain nombre de faits scientifiques, émanant d'études expérimentales chez l'animal et d'études épidémiologiques chez l'homme, évoquent en réalité un rôle anticarcinogénique des nitrates de l'alimentation.**

thèse n'a jamais pu être apportée : l'OMS en 1985, le ministère américain de l'Environnement en 1990 et le Comité scientifique de l'alimentation humaine de la Commission européenne en 1995 ont reconnu, chacun, l'un après l'autre, le man-

que de corrélation positive, chez l'homme, entre les apports nitrés et l'apparition des cancers.

Une question singulière se pose maintenant au milieu scientifique : au lieu de la favoriser, les apports alimentaires nitrés n'auraient-ils pas, au contraire, pour effet de freiner cette apparition des cancers ? Un certain nombre de faits scientifiques, émanant d'études expérimentales chez l'animal et d'études épidémiologiques chez l'homme, évoquent en réalité un rôle anticarcinogénique des nitrates de l'alimentation.

Si pendant deux années consécutives on nourrit des rats F-344 avec de très fortes rations nitrées, comprenant chaque jour 200 à 400 mg de  $\text{NO}_3^-$ , on ne provoque chez eux aucun accroissement d'incidence des cancers en général, ni aucun accroissement d'incidence d'un cancer quelconque en particulier. Fait remarquable, par contre, l'incidence d'une affection hématopoïétique maligne – la leucémie à cellules mononucléées – se trouve considérablement réduite : elle devient seize fois moins importante (Maekawa *et al.*, 1982).

Chez l'homme, au cours des quinze dernières années, douze études cas-contrôles se sont données pour but d'évaluer les liens, positifs ou négatifs, susceptibles d'exister entre les apports nitrés alimentaires et le cancer de l'estomac. Méthodologiquement assez exigeantes, ces études cas-contrôles se sont proposées de comparer les apports nitrés d'un grand nombre de sujets (plusieurs centaines ou plusieurs milliers) souffrant d'un cancer de l'estomac avec ceux de sujets témoins appariés par âge, sexe et si possible lieu de résidence. Sur ces onze études, une relève une corrélation significativement positive, six autres ne notent aucune corrélation statistiquement significative, les cinq dernières concluent à une corrélation significativement négative.

Dans un registre voisin, sur dix-sept études cas-contrôles cherchant à évaluer les liens susceptibles d'exister, chez l'homme, entre la consommation de fruits et de légumes et le cancer de l'estomac, quinze concluent à une corrélation significativement négative (Steinmetz et Potter, 1991).

Les effets anticarcinogéniques de la consommation des fruits et des légumes sont en réalité largement connus. A leur sujet, on s'est interrogé sur le rôle bénéfique éventuel d'un certain nombre de facteurs : acide folique, vitamines C et E, caroténoïdes, dithiolthiones, indoles, isothiocyanates, flavonoïdes, phénols, etc. Présents en abondance dans les légumes, les nitrates peuvent à l'évidence être ajoutés à la liste.

On doit à la perspicacité et à la ténacité de deux scientifiques australiens, Warren et Marshall, œuvrant au Royal Perth Hospital, la découverte, il a vingt ans, d'une bactérie vivant à la surface de la muqueuse gastrique : *Helicobacter pylori*. Cette bactérie joue un rôle majeur dans l'apparition de l'inflammation gastrique et du processus ulcéreux et aussi dans les mécanismes de la carcinogenèse locale. Il a été montré que, pour des concentrations de  $\text{NO}_2^-$  supérieures à  $2,3 \text{ mg l}^{-1}$ , elle était sujette, *in vitro*, par l'intermédiaire du monoxyde d'azote NO et du peroxyde nitrite  $\text{ONOO}^-$ , aux effets bactéricides des nitrites acidifiés. Il ne serait donc pas impossible qu'*in vivo*, chez l'homme, par l'intermédiaire de ce système nitrite-monoxyde d'azote-peroxyde nitrite, les apports nitrates parviennent, si du moins ils atteignent une importance suffisante, à assurer l'éradication intragastrique d'*H. pylori* ou à en empêcher l'installation et, de la sorte, s'ils sont régulièrement poursuivis, à prévenir l'apparition du cancer gastrique.

#### 4. AUTRES EFFETS BÉNÉFIQUES DES NITRATES DE L'ALIMENTATION

D'autres effets bénéfiques des nitrates de l'alimentation ont été décrits. Ils concernent l'estomac.

La libération intragastrique du monoxyde d'azote NO, quantitativement liée aux apports nitrates, améliore les capacités de distension de l'estomac au moment des repas. Elle produit, en outre, une vasodilatation de la microcirculation locale, qui accroît nettement les capacités

de résistance de la muqueuse gastrique à toute les agressions auxquelles elle est quotidiennement exposée.

#### 5. CONCLUSION

Les effets bénéfiques des nitrates alimentaires sont multiples et variés. Certes la double protection qu'ils semblent vraiment exercer à l'égard des maladies cardio-vasculaires et des cancers mérite des études complémentaires ; la forte présomption qui ressort des études précitées peut ne pas être encore considérée comme une absolue certitude. Par contre, la protection que les nitrates exercent dans la cavité buccale et l'ensemble de l'intestin à l'égard des pathologies infectieuses digestives est indéniable, parfaitement démontrée ; à lui seul, l'effet anti-infectieux digestif des nitrates

alimentaires s'avère d'une portée pratique considérable.

Des voix s'élèvent en France, outre-Manche et outre-Atlantique pour encourager les autorités sanitaires à prendre, sur le sujet, les décisions adaptées et appropriées (Apfelbaum, 1998 ; Avery, 1999 ; Addiscot, 2000 ; Addiscot et Benjamin, 2000). Tôt ou tard, il reviendra à ces autorités de déclarer parfaitement potables les eaux de distribution publique riches en nitrates, d'autoriser que, quelles que soient leurs teneurs en nitrates, des légumes comme les laitues et les épinards soient disponibles à la vente, enfin, dans leur intérêt et pour leur santé, de recommander à nos concitoyens d'adopter, jour après jour et tout au long de leur existence, une alimentation suffisamment nitratée. Souhaitons seulement, pour le bien de tous, que l'attente ne soit pas trop longue. ■

#### Références

- Addiscot, T., 2000, « Making a meal of it », *New Scientist*, 5 February 2000, 48-49.
- Addiscot, T.M. et Benjamin, N., 2000, *Are you taking your nitrate ? Food Science and Technology Today* (sous presse).
- Al-Dabbagh, S., Forman, D., Bryson, D., Stratton, I et Doll, R., 1986, « Mortality of nitrate fertiliser workers. », *British Journal of Industrial Medicine* 43, 507-515.
- Apfelbaum, M., 1998, « Nitrates dans l'eau de boisson » In : Apfelbaum, M. (ed) *Risques et peurs alimentaires*. Odile Jacob, Paris, pp. 15-22.
- Avery, A. A., 1999, « Infantile methemoglobinemia : reexamining the role of drinking water nitrates », *Environmental Health Perspectives*, 107, 583-586.
- Collier, D. et Benjamin, N., 1998, « Nitrate and travellers' diarrhoea » In : Moncada, S., Toda, N., Maeda, H. et Higgs, E.A. (eds). *The Biology of Nitric Oxide. Part 6. Proceedings of the 5 th International Meeting on the Biology of Nitric Oxide, September 1997, Kyoto, Japan*. Portland Press, London, p. 326.
- Fraser, P., Chilvers, C., Day, M. et Goldblatt, P., 1989, « Further results from a census based mortality study of fertiliser manufacturers », *British Journal of Industrial Medicine* 46, 38-42.
- L'hirondel, J. et L'hirondel J.L., 1996, *Les Nitrates et l'Homme. Le mythe de leur toxicité*. Editions de l'Institut de l'Environnement, Liffre, 142 pages.
- L'hirondel J.L., 1998, « L'innocuité des nitrates alimentaires », *Medecine/Sciences* 14, 636-639.
- Maekawa, A., Ogiu, T., Onodera, H., Furuta, K., Matsuoka, C., Ohno, Y et Odashima, S., 1982, « Carcinogenicity studies of sodium nitrite and sodium nitrate in F-334 rats », *Food and Chemical Toxicology* 20, 25-33.
- McKnight, G.M., Duncan, C.W., Leifert, C. et Golden, M.H., 1999, « Dietary nitrate in man : friend or foe ? », *British Journal of Nutrition* 81, 349-358.
- Ness, A.R. et Powles, J.W., 1997, « Fruit and vegetables, and cardiovascular disease : a review », *International Journal of Epidemiology* 26, 1-13.
- Pocock, S.J., Shaper, A.G., Cook, D.G., Packham, R.F., Lacey, R.F., Powell, P. et Russel, P.F., 1980, « British Regional Heart Study : geographic variations in cardiovascular mortality, and the role of water quality », *British Medical Journal* 280, 1243-1249.
- Rafnsson, V. et Gunnarsdottir, H., 1990, « Mortality study of fertiliser manufacturers in Iceland », *British Journal of Industrial Medicine* 47, 721-725.
- Shuval, H.I. et Gruener, N., 1977, « Chronic exposure of rats to sodium nitrite in drinking water » In : *Health effects of nitrates in water*. Health effects research laboratory. Office of Research and Development. US Environmental Protection Agency. Cincinnati, Ohio, Etats-Unis, pp. 93-110.
- Steinmetz, K.A. et Potter, J.D., 1991, « Vegetables, fruit and cancer. I. Epidemiology. », *Cancer, Causes and Control* 2, 325-357.