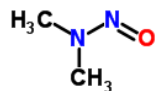
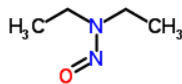


NITROSAMINES

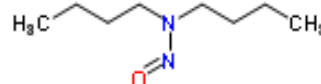
Les N-nitrosamines sont habituellement différenciées en nitrosamines volatiles et non volatiles. Les nitrosamines volatiles importantes rencontrées dans les denrées alimentaires sont présentées dans la figure 1.9.1. Les nitrosamines non volatiles ont été beaucoup moins étudiées car plus difficiles à analyser.



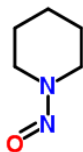
N-nitrosodiméthylamine, NDMA, CAS n° 62-75-9



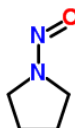
N-nitrosodiéthylamine, NDEA, CAS N° 55-18-5



N-nitrosodibutylamine, NDBA, CAS n° 924-16-3



N-nitrosopiperidine, NPIP, CAS n° 100-75-4



N-nitrosopyrrolidine, NPYR, CAS n° 930-55-2

Figure 1.9.1. Formules structurales de quelques nitrosamines volatiles importantes

Occurrence & Formation

Les nitrosamines (et le NDMA en particulier) peuvent se former pendant la préparation et/ou la conservation des aliments à partir de nitrites ou d'oxydes d'azote (qui peuvent être présents dans l'air de séchage) et d'amines secondaires ou d'acides aminés (généralement sous la forme de protéines), dans un milieu acide, y compris celui de l'estomac ('nitrosylation endogène'), mais également à des températures élevées (par ex. pendant la friture des aliments). Les aliments contaminés aux nitrosamines peuvent être classés parmi les différents groupes suivants (WHO, 2008) :

- aliments dont la durée de conservation est prolongée par l'ajout de nitrate et/ou nitrite, comme les produits de viande (par ex. le lard) et les fromages ;
- aliments dont la durée de conservation est prolongée par le fumage, comme les produits de poisson et les produits de viande (en raison des oxydes d'azote présents dans l'air de séchage) ;
- aliments qui sont séchés au moyen de gaz de combustion, comme le malt (ce qui explique la présence dans la bière et certains alcools), les produits laitiers séchés pauvres en matières grasses et les herbes aromatiques (les gaz de combustion sont susceptibles de contenir des oxydes d'azote) ;
- aliments saumurés et salés, en particulier les légumes saumurés (étant donné qu'une réduction microbiologique des nitrates en nitrites s'opère) ;
- aliments cultivés ou conservés dans des conditions humides (des nitrosamines peuvent se former à la suite d'une contamination microbiologique) ;
- à partir des matériaux en contact avec la viande, notamment les filets élastiques en caoutchouc utilisés pour la mise en forme et le maintien de certaines pièces (Langley-Danysz, 1992).

Le chauffage des aliments conduit à la formation complémentaire éventuelle de nitrosamines.

Parmi les viandes traitées, un intérêt particulier doit être porté au bacon, surtout lorsqu'il est frit (consommation importante et conditionnement sous vide qui implique l'emploi de nitrites pour éviter les risques d'intoxication botulinaire) (Pignatelli, 1995; Liu *et al.*, 1988).

Des nitrosamines peuvent également se former dans l'organisme. Le nitrate présent ou ajouté dans certains aliments, peut facilement être réduit en nitrites par l'action des bactéries présentes dans la salive et l'estomac. En raison des conditions acides de l'estomac, le nitrite devient réactionnel, et peut se décomposer en oxyde d'azote, réagir avec la vitamine C (acide ascorbique) ou réagir avec différents composants issus des aliments pour former des composés nitroso (NOC), parmi lesquels les nitrosamines (Vermeer *et al.*, 1998). L'ampleur de cette nitrosation endogène ou réaction en chaîne *in vivo* nitrate-nitrite-nitrosamines reste sujette à discussion (BfR, 2003). Néanmoins, cette voie serait la principale voie d'exposition (voir plus loin).

Les techniques actuelles de conservation et de séchage ont toutefois été modifiées avec le temps, ce qui a résulté en une réduction significative des nitrosamines dans les aliments, en particulier dans les pays occidentaux. Dans ses avis de 1990 à 1995, le 'EC Scientific Committee on Food' donne la recommandation de réduire au maximum l'exposition aux nitrosamines préformées dans les aliments en diminuant l'ajout de nitrite au minimum qui est nécessaire pour garantir la conservation requise et la sécurité microbiologique (EFSA, 2003).

Toxicité

Le NDMA est hautement toxique après exposition aiguë par voie orale chez le rat (LD₅₀ de 23 à 40 mg/kg pc par jour). Après exposition orale répétée à court terme (3 semaines à 1 mois) des effets hépatiques souvent associés à une diminution de la survie ont été observés chez plusieurs espèces de mammifères (rats, souris, hamsters, cochons-d'Inde, singes , ...). De plus une congestion au niveau de divers organes (reins, poumons, rate et myocarde) a été observée chez le rat, ainsi que des hémorragies gastro-intestinales. Chez l'homme, 2 morts liées à l'ingestion aiguë de NDMA et une 3^{ème} attribuée à la consommation d'au moins 4 doses d'environ 250-300 mg NDMA sur une période de 2 ans ont été rapportées. Dans les 3 cas des lésions hépatiques ont été observées et dans les 2 cas aigus une hémorragie cérébrale a aussi été constatée.

Il existe suffisamment de preuves que le NDMA est cancérigène *in vitro* et *in vivo* (WHO, 2008). Il augmente l'incidence de tumeurs hépatiques et des cellules de Leydig chez le rat après ingestion de cette nitrosamine via l'eau de boisson (5 mg/l) ou la nourriture (10 mg/kg pc). Chez la souris des tumeurs hépatiques, pulmonaires et rénales ont été observées après administration via l'eau de boisson (0,01 – 5 mg/l). De plus dans certains cas la période d'exposition était relativement courte (ex. 3 semaines). Des études épidémiologiques auraient montré une association possible avec des cancers de l'estomac, du tractus digestif supérieur, colorectaux et des poumons. Le NDMA est également génotoxique *in vitro* et *in vivo* (WHO, 2008).

Les nitrosamines nécessitent une activation métabolique pour devenir instables et réactionnelles. Ce sont ces molécules hautement réactives qui provoquent des lésions de l'ADN, causent des mutations et peuvent finalement provoquer un cancer. Les adduits à l'ADN formés suite à une exposition au NDMA sont principalement la N⁷-methylguanine et ensuite l'O⁶-methylguanine.

Estimation de l'exposition

Sur base d'un bilan de masse brute de l'exposition exogène et des excréctions via l'urine et les fèces, il ressort que 45-75% des NOCs (nitrosamines) sont formés de manière endogène (Tricker, 1997).

Tableau 1.9.1. Exposition (µg/personne par jour) aux nitrosamines

Voie d'exposition	Ingestion	(Indicateur) nitrosamine	Remarque	Réf.
Formé de manière endogène	1-1000	NPRO, NPIP NDMA ^a	Grande variation interindividuelle	1
Alimentation	0,5-1,2	NDMA	Variable, en fonction de l'aliment sur base de la base de données Jackszyn <i>et al.</i> (2004)	1
	0,1-0,2	NPYR		1
	< 1	NDMA		2
	0,3 – 0,7	NDMA	pour une personne de 60kg	3
	80-120		0,79 µmol par jour	4
Eau	0,02 – 0,06	NDMA	pour une personne de 60kg	3
Exposition professionnelle			0,15-0,30 µmol par jour	4
Cigarettes	3,4		0,02 µmol par jour	4
Autres ^b	0,1		0,001 µmol par jour	4

^a NPRO = N-nitrosoproline, excréction de NPRO dans l'urine comme indicateur de nitrosation endogène

^b produits pharmaceutiques, cosmétiques, atmosphère intérieure / extérieure

(1) Bartsch & Montesano, 1984; (2) Jackszyn *et al.*, 2006; (3) WHO, 2008; (4) Tricker, 1997

Caractérisation du risque

Tableau 1.9.2. Risque de cancer associé à la présence de nitrosamines dans l'eau de boisson

(California Department of Public Health, 2009)

Nitrosamine	groupe IARC	niveau de risque 10^{-6} (ng/l) ^a
NDEA	2A	1
NDMA	2A	3
NDBA	2B	3
NPIP	2B	3,5
NYPR	2B	15

^a: concentrations dans l'eau de boisson qui correspondent au risque de cancer minimal sur toute la vie de 10^{-6} , en supposant une consommation de 2 litres d'eau par jour.

O'Brien *et al.* (2006) ont calculé pour le NDMA une MOE de 4.300 et de 11.000 sur base respectivement d'une BMDL₁₀ de 0,062 mg/kg pc par jour et d'une T25 de 0,15 mg/kg pc par jour modélisées pour des tumeurs de foie chez des rats mâles (la dose la plus élevée non comprise) après exposition au NDMA, et une ingestion de 14 ng/kg pc par jour pour les nitrosamines volatiles.

Directives / Limites

/

Mitigation

La réduction de la consommation de nitrites et nitrates dans l'alimentation constitue une première mesure pour la réduction de l'exposition aux nitrosamines. La formation de nitrosamines est catalysée par le thiocyanate (un composant présent dans les plantes de la famille du chou, mais également un métabolite de l'organisme, présent en grande quantité dans la salive des fumeurs : 330 mg/l), mais aussi les ions I⁻, Br⁻, Cl⁻, phosphate ou carboxylate. Certaines bactéries, notamment isolées de produits alimentaires tels que le poisson séché et la viande peuvent catalyser la nitrosation d'amines secondaires à pH neutre (Pignatelli, 1995). Tandis que les vitamines C et E inhibent la réaction par compétition. Les polyphénols inhiberaient également la nitrosation endogène (Pignatelli, 1995 ; Bartsch & Montesano, 1984; Mottram *et al.*, 1975). Certains composés soufrés (dioxyde de soufre, ion sulfite, acides aminés soufrés) agissent aussi comme inhibiteurs de nitrosation.

Remarques

Vu la volatilité de certaines nitrosamines et donc leur élimination dans la vapeur d'eau lors de la cuisson, les personnes les plus exposées sont les cuisiniers, d'où l'importance d'une bonne aération des locaux.

Références

Bartsch H. & Montesano R. (1984) Relevance of nitrosamines to human cancer. *Carcinogenesis* 5(11), 1381-1393.

BfR (2003) Nitrat in diätetischen Lebensmitteln für Säuglinge oder Kleinkinder – Neufestsetzung der Höchstmenge. http://www.bfr.bund.de/cm/208/nitrat_in_diaetetischen_lebensmitteln.pdf

California Department of Public Health (2009) NDMA and other nitrosamines - Drinking water issues. <http://www.cdph.ca.gov/CERTLIC/DRINKINGWATER/Pages/NDMA.aspx>

EFSA (2003) Opinion of the Scientific Panel on biological hazards (BIOHAZ) related to the effects of nitrites/nitrates on the microbiological safety of meat products. (Question number: EFSA-Q-2003-026). http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620777851.htm

IARC (1978) Some N-Nitroso Compounds. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 1. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 365 pp.

Jakszyn P., Bingham S., Pera G., Agudo A., Luben R., Welch A., Boeing H., del Giudice G., Palli D., Saieva C., Krogh V., Sacerdote C., Tumino R., Panico S., Berglund G., Sima'n H., Hallmans G., Sanchez J.M., Larrañaga N., Barricarte A., Chirlaque M.D., Quiro's J., Key T., Allen N., Lund E., Carneiro F., Linseisen J., Nagel G., Overvad K., Tjønneland A., Olsen A., Bueno-de-Mesquita H.B., Ocke' M.O., Peeters P., Numans M., Clavel-Chapelon F., Trichopoulou A., Fengler C., Stenling R., Ferrari P., Jenab M., Norat T., Riboli E. & Gonzalez C. (2006) Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study.

- Carcinogenesis* 27(7), 1497–1501.
- Jakszyn P., Agudo A., Ibanez R., Garcia-Closas R., Pera G., Amiano P. & Gonzalez C. (2004) Development of a food database of nitrosamines, heterocyclic amines, and polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Nutr.* 134, 2011–2014.
- Langley-Danysz P. (1992) Les nitrosamines sortent du filet. *Revue Ind. Agro. Alim.* 487, 25-27.
- Liu R.H., Conboy J.J. & Hotchkiss J.H. (1988) Nitrosation by nitro-nitroso derivatives of olefins: a potential mechanism for N-nitrosamine formation in fried bacon. *J. Agric. Food Chem.* 36, 984-987.
- Mirvish S.S. (2008). Chap. 18. Methods for the determination of N-nitroso compounds in food and biological fluids. In: *Comprehensive Analytical Chemistry. Volume 51. Food Contaminants and Residue Analysis.* Pico Y. (Ed.), Wilson and Wilson's, Elsevier, p. 654-679.
- Mottram D., Patterson R., Rhodes D. & Gough T. (1975). Influence of ascorbic acid and pH on the formulation of n-nitroso and n-nitrosodimethylamine in cured pork containing added dimethylamine. *J. Sci. Food & Agric.* 26(1), 47-53.
- O'Brien, J., Renwick, A., Constable, A., Dybing, E., Müller, D., Schlatter, J., Slob, W., Tueting, W., van Benthem, J., Williams, G. & Wolfreys, A. (2006) Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: a critical appraisal. *Food and Chemical Toxicology* 44, 1613-1635.
- Pignatelli B. (1995) Formation et distributions des composés N-nitrosés (CNO) dans l'alimentation. In: Moll M. et Moll N. (Coords), *Sécurité alimentaire du consommateur.* Lavoisier, Tec & Doc: Londres, Paris, pp 177-207.
- Tricker A. (1997) N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur. J. Cancer Prev.* 6(3), 226-268.
- Vermeer I., Pachon D., Dallinga J., Kleinjans J. & van Maanen J. (1998) Volatile N-nitrosamine formation after intake of nitrate at the ADI level in combination with an amine-rich diet. *Environmental Health Perspectives* 106, 459-465.
- WHO (2008) *N-Nitrosodimethylamine in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality.* Geneva, World Health Organization (WHO/HSE/AMR/08.03/8).
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/ndma_2add_feb2008.pdf
- NTP (2008) Report on Carcinogens, Eleventh Edition; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. Internet (accessed April 2008):
<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=32BA9724-F1F6-975E-7FCE50709CB4C932>