

Nitrate - Nitrite - Oxyde Nitrique Nouvelles perspectives pour la santé

Sous le patronage de l'Académie Nationale de Médecine
Le 31 mars 2011 (9h-18h) - ADICARE Paris - Hôpital de la Pitié Salpêtrière



Pr. Marian Apfelbaum

Pr. Jeanne Brugère-Picoux

Introduction

Le colloque est introduit par le Professeur en cardiologie Christian Cabrol, de l'Académie Nationale de Médecine. Il revient sur le 1^{er} colloque organisé au Sénat en 2000 et sur ses conclusions : les nitrates présentent des risques négligeables pour la santé.



Dr Christian Buson

Pr. Christian Cabrol

En 1998, Louis Ignarro, Robert Furchgott et Ferid Murad ont remporté le Prix Nobel de Médecine pour leurs travaux concernant le rôle bénéfique de l'oxyde nitrique (NO) sur le système cardiovasculaire et sur l'hypertension pulmonaire.

Les avancées de la recherche ces dernières années sont phénoménales. Le rôle du NO dans la vasodilatation pulmonaire a été observé directement par le professeur Cabrol, dans le cadre d'opérations du cœur.

Les nitrates sont des nutriments tellement utiles qu'il importe d'en informer le public, en attendant l'évolution des normes et des recommandations alimentaires.

Pr. Nathan Bryan (Austin University, Texas) : La voie métabolique Nitrate (NO_3^-) / Nitrite (NO_2^-) / Oxyde nitrique (NO). Plus d'infos sur N. Bryan : <http://www.uthouston.edu/imm/profile.htm?id=1002862>.

Le Professeur Nathan Bryan est l'auteur d'un ouvrage préfacé par le prix Nobel Louis Ignarro : *Food, Nutrition and the Nitric Oxide Pathway*. Dans cette préface, Ignarro incite à reconsidérer les nitrates : « *les directives alimentaires pour les nitrites et les nitrates doivent être réévaluées en fonction de leur nature protectrice et considérés comme des nutriments essentiels* » (traduit de l'anglais).

Le nitrate ouvre une perspective révolutionnaire pour le traitement des maladies cardiovasculaires, l'une des principales causes de mortalité et de morbidité en occident.

Le nitrate est transformé en oxyde nitrique (NO) de 2 manières. Soit de manière endogène à partir de l'acide aminé L-arginine, mais cette capacité diminue chez les personnes âgées. Soit à partir de nitrates exogènes dus à l'alimentation : le nitrate (NO_3^-) d'origine alimentaire passe dans le sang tel quel, les glandes salivaires y puisent le nitrate qui est transformé dans la bouche en nitrite (NO_2^-), le nitrite est réduit dans l'estomac en oxyde nitrique (NO) puis assimilé.

Le rôle protecteur du NO est parfaitement mis en évidence chez les souris pour les pathologies cardiovasculaires, une déficience en NO induisant des pathologies. Dans certains cas, une supplémentation en nitrite (NO_2^-) peut même traiter les conséquences de ces pathologies. Cette supplémentation réduit les triglycérides chez les souris hypercholestérolémiques. En effet, le nitrite renverse les effets négatifs d'un régime trop riche en graisses et permet de lutter contre l'hypertension. Le nitrite inhibe aussi l'agrégation des plaquettes sanguines.

Les recherches sur le rôle du NO auront donc un profond impact pour la santé publique.

Nathan Bryan travaille actuellement sur un NOI : Nitric Oxide Index. Son équipe a développé un nouvel algorithme pour quantifier le potentiel NO des aliments. L'indice prend en compte nitrate et nitrite en relation avec la capacité antioxydante de l'aliment. Cette combinaison permet de s'assurer qu'il n'y a pas de nitrosations indésirables. Résultat : les aliments riches en antioxydants facilitent la réduction du nitrite en NO.

Certaines plantes médicinales, comme celles utilisées en médecine chinoise, semblent devoir leur efficacité à leur richesse en nitrate.

Pr. Harold Raat (University of Pittsburgh School of Medicine, Erasmus Medical Center University, Rotterdam) : Effet physiologique et mécanisme d'action des nitrites et des nitrates dans la physiologie humaine
<http://www.dept-med.pitt.edu/paccm/faculty/raat.html>

Le nitrite présente un grand intérêt pour la thérapie de maladies associées à une hypoxie régionale (diminution de la quantité d'oxygène distribuée par le sang aux tissus) et à la vasoconstriction. Le nitrite a un effet vasodilatateur important. Les nitrites peuvent être réduits par l'hémoglobine et sont donc un stock important d'oxyde nitrique (NO), utile contre ces pathologies.

Pr. Jean-Claude Dussault (Hôpital St Antoine, INSERM, Paris) : NO, Nitrate, Nitrite et fonction rénale

L'oxyde nitrique (NO) joue dans le rein un effet tonique et empêche la production de collagène. Il joue donc un rôle majeur dans la physiologie rénale. Il est largement démontré que le NO est un facteur essentiel de régulation de l'hémodynamique rénale. Le blocage de la NO-synthèse entraîne une inflammation et une fibrose du rein concourant à la perte fonctionnelle de cet organe. La production de NO est donc un élément clé de la prévention des néphropathies vasculaires.

Certains travaux expérimentaux suggèrent que la supplémentation en nitrites et nitrates, en favorisant la synthèse d'oxyde nitrique (NO), aurait un effet protecteur contre la progression des maladies rénales chroniques.

Question : Philippe Ribault, Président de la Coordination Rurale du Centre, suggère une expérience grandeur nature avec l'inhalation par les agriculteurs de poussières d'ammonitrate lors de l'épandage d'engrais. Le Pr. Nigel Benjamin lui répond que les études déjà réalisées ont montré qu'il n'y avait aucun risque. Le Pr. Harold Raat répond que le corps est en mesure d'éliminer les quantités inhalées à forte concentration. Cela a été montré avec des souris.



Pr. Harold Raat

Pr. Jean-Claude Dussaule

Pr. Nathan Bryan

Pr. Nigel Benjamin

Pr. Eddie Weitzberg (Karolinska Institute, Stockholm, Suède) : Effet des Nitrates et des Nitrites sur la circulation sanguine. <http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=1982&l=en>

Un régime riche en nitrates favorise la réduction de la consommation d'oxygène pendant l'exercice physique. En clair, cela augmente la capacité aérobie.

D'autre part, l'apport de nitrates par l'alimentation améliore l'efficacité mitochondriale dans les muscles (les mitochondries sont les parties des cellules qui convertissent le glucose en énergie directement utilisable).

Les nitrates sont donc excellents pour les sportifs mais aussi pour les malades souffrant de dysfonctionnements des mitochondries.

Pr. Jon Lundberg (Karolinska Institute, Stockholm, Suède) : Effet des Nitrates, des Nitrites, du NO sur le système cardio-vasculaire. <http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=1951&l=en>

Lorsque la synthèse d'oxyde nitrique (NO) est insuffisante chez les souris, les conséquences sont : hypertension, prise de poids, obstruction des vaisseaux sanguins, augmentation des triglycérides, résistance à l'insuline.

La prise de NO via l'alimentation pourvoyeuse de nitrates, permet de lutter contre ces conséquences néfastes. Le nitrate normalise le glucose sanguin et diminue le risque de diabète. Les mécanismes de ces effets bénéfiques doivent encore être approfondis.

Il est probable que le taux de nitrates élevé dans les aliments végétaux contribue aux effets bénéfiques pour la santé observés chez les végétariens.

Les nitrates contenus dans les légumes sont naturellement prélevés dans le sol. L'usage d'engrais n'augmente pas le taux de nitrates dans les légumes. Les nitrates sont transportés par la sève, depuis les racines où ils sont présents en grande quantité vers les feuilles, pour être transformés en protéines par la photosynthèse. Le soleil diminue le taux de nitrates contenu dans la plante car ceux-ci sont synthétisés en protéines. Ce taux peut varier du simple au double en 24h, en fonction de l'intensité de l'ensoleillement.

Pr. Nigel Benjamin (Peninsula Medical School, UK) : Nitrate, Nitrite, Oxyde nitrique et défense sanitaire <http://www.plymouthhospitals.nhs.uk/ourservices/a-zConsultants/B/Pages/BenjaminN.aspx>

Dans l'estomac, le nitrite génère un mélange complexe d'oxydes d'azotes (dont l'oxyde nitrique NO) qui tue efficacement un large spectre d'agents pathogènes qui peuvent causer des maladies d'origine alimentaire.

La prise de nitrates, en plus grande quantité, permet après réinjection par les glandes salivaires et réduction en nitrites dans la bouche, de lutter efficacement contre ces agents pathogènes (*Escherichia coli* par exemple).

L'infection contractée dans les hôpitaux due au *Clostridium difficile* peut être traitée efficacement avec du nitrite.

Par ailleurs, le nitrate contenu dans la sueur a un rôle important dans la protection de la peau contre les infections bactériennes et fongiques.

Comment se fait-il que nos corps soient conçus pour retenir et faire circuler en eux une substance que certains croient encore toxique ? Les effets bénéfiques du nitrate sont avérés tandis que leurs effets négatifs sont improuvés.

Dr Theo de Kok (Maastricht University) : Nitrate, nitrosation endogène et risque de cancer colorectal http://www.grat.nl/staff/446/Theo_de_Kok

Bien que les composés N-nitrosés soient connus comme cancérigènes chez les rongeurs, les preuves directes de leur effet cancérigène sur l'homme sont très limitées. Il est nécessaire de poursuivre les recherches.

Catherine Hill (Chef du service Prévention de Institut de cancérologie Gustave Roussy) : Nitrates, nitrites et risque de cancer.

Madame Hill est spécialisée dans l'étude des épidémies de cancer (http://www.igr.fr/index.php?p_id=80).

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a réalisé une synthèse des études disponibles. Les études épidémiologiques sont contradictoires, tandis que dans les enquêtes de cohorte (auprès de 120 000 personnes), le risque de cancer n'augmente pas en fonction des consommations quotidiennes de nitrate. La monographie du CIRC est disponible à cette adresse :

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol94/index.php>.

Le JECFA, "Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives" désigne le comité international mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires. En 2003, ce comité a conclu à l'absence de preuve que le nitrate soit cancérigène.

Pour Catherine Hill, il n'y a pas d'épidémie de cancer. On dépiste mieux qu'avant (donc plus de cas de cancer détectés) mais la mortalité par cancer baisse. En taux / 100 000, la mortalité par cancer diminue fortement chez l'homme depuis les années 1950, un peu moins chez la femme à cause du pic de cancer dû au tabagisme féminin, hélas encore en progression.



Dr Jean-Louis L'hirondel

Pr. Nigel Benjamin

Catherine Hill

Dr Theo de Kok

Pr. Eddie Weitzberg

Dr Jean-Louis L'hirondel (Caen, France) : La Méthémoglobinémie du nourrisson: un seuil bactériologique

Les autorités sanitaires considèrent que le nitrate dans l'eau de boisson constitue un danger car le nitrate est transformé en nitrite dans le corps humain, particulièrement chez le nourrisson, nitrite qui empêche la fixation d'oxygène par le sang (méthémoglobinémie) et provoque l'asphyxie. En suivant la logique de ce raisonnement, toute préparation à base de légumes devrait être interdite, ce qui serait absurde sur un plan nutritionnel et sanitaire. Les légumes contiennent parfois de fortes doses de nitrate : 1 kg de radis en contient par exemple plus de 2000 mg.

Aux USA, en 1945, Comly a décrit 2 cas de méthémoglobinémie du nourrisson avec l'eau de puits. A l'époque, faute de connaissances, on a cru que la transformation du nitrate en nitrite avait lieu dans le corps du nourrisson et cette erreur a été maintes fois copiée. Or en 1949, Donahoe et d'autres ensuite ont montré que c'était faux. Les recherches ont indiqué que la transformation du nitrate en nitrite avait lieu dans le biberon lui-même et seulement en présence d'une quantité importante de bactéries. La réduction du nitrate salivaire en nitrite dans la bouche du bébé ne peut avoir lieu car les bactéries réductrices ne sont pas encore présentes en assez grand nombre. Cette transformation commence à avoir lieu entre 3 et 6 mois d'âge. Dans de l'eau, du lait ou une soupe de carottes contenant peu de bactéries, la réduction en nitrite est impossible.

En Europe, les cas de méthémoglobinémie sont tellement rares que le Pr. Christophe Dupont, pédiatre intervenu au précédent colloque en 2000, avait eu du mal à préparer son exposé, faute de cas avérés et n'ayant jamais pu observer lui-même ce syndrome. Pour ce colloque 2011, il a décliné l'invitation du Dr L'hirondel, n'ayant jamais observé depuis 10 ans le moindre cas de méthémoglobinémie.

Sur un millier de cas recensés en près de 40 ans aux USA et en Europe, 100% étaient dus à une eau de puits contenant trop de bactéries et 0% à l'eau d'adduction publique, bactériologiquement contrôlée. Cela n'a pas été pris en compte dans l'établissement des normes pour l'eau potable par les autorités.

Le docteur L'hirondel recense ensuite quelques erreurs ou approximations décelées dans la littérature scientifique, notamment sur la méthémoglobinémie et ses causes.

Il se demande par ailleurs comment les études sur le cancer peuvent ne pas tenir compte de la synthèse endogène de nitrates : en effet, le corps humain produit ses propres nitrates.

En altitude, le taux moyen de nitrate dans le plasma sanguin augmente : à 4200 mètres, un litre de sang contient 14,5 mg de NO_3^- , à 200 mètres, ce n'est plus que 1,6 mg/l. Les tibétains, moniteurs de ski et guides de haute montagne n'ayant pas de pathologies propres, les nitrates plasmatiques sont donc logiquement inoffensifs.

Pr. Jeanne Brugère-Picoux (Ecole nationale vétérinaire de Maison-Alfort) : Nitrate, Nitrite et pathologie animale. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scv/cv/cv_brugerepicoux_en.pdf

Chez les ruminants d'élevage, une forte quantité de nitrates ou nitrites ingérée en une seule prise (consommation de fourrages verts très riches en nitrate) engendre un risque de méthémoglobinémie. Ce phénomène ne se produit que rarement et surtout avec un défaut de surveillance de l'éleveur.

De même, au-delà de 1500 mg/l de nitrate dans l'eau de boisson (soit 30 fois la norme européenne de 50 mg/l), on constate un risque d'intoxication aiguë chez les ruminants, par le fonctionnement spécifique de leur système digestif (microflore du rumen).

Avec 180 mg/l de nitrate dans l'eau de boisson des vaches, on en retrouve seulement 1 à 2 mg/l dans leur lait.

Chez le cheval, les cas de méthémoglobinémie sont rarissimes. Chez le lapin et surtout chez le porc, très proche de nous en termes physiologiques, le phénomène est inexistant, sauf par intoxication aiguë accidentelle. Ainsi, les autorités américaines limitent le nitrate de l'eau de boisson des porcs à 440 mg/l, soit presque 9 fois la norme européenne de 50 mg/l.

Pr. Andrew Jones (University of Exeter, UK) : Nitrate alimentaire et performances physiques

Les études ont montré qu'augmenter la bio-disponibilité d'oxyde nitrique (NO) par une supplémentation en nitrates (jus de betteraves) réduit le coût en oxygène de l'exercice physique (-5%) et améliore la capacité sportive en prolongeant le temps avant épuisement de 16%. Le jus de betterave d'où les nitrates ont été retirés n'a provoqué aucun effet physiologique. Ces recherches ouvrent des perspectives pour les athlètes mais aussi pour les personnes âgées ou hospitalisées. http://sshs.exeter.ac.uk/staff/index.php?web_id=Andrew_Jones

Pr. Marian Apfelbaum (Paris, France) : Nitrate, Nitrite et usages alimentaires

Au vu des bienfaits avérés dont font état les chercheurs intervenus lors de cette journée et de l'évidence scientifique couronnée par un prix Nobel en 1998, l'éminent Professeur de nutrition s'interroge : pourquoi les nitrates sont-ils encore l'objet d'une si forte hostilité ?

La méthémoglobinémie demeure la seule explication de l'OMS pour maintenir les normes à leur niveau actuel alors qu'il n'y a aucun cas avéré avec l'eau du robinet, très contrôlée au niveau bactérien. Certains experts et hauts responsables reconnaissent tout cela mais avouent qu'il est politiquement impossible de faire marche arrière. <http://www.larecherche.fr/content/recherche/article?id=13258>

John Fawell (OMS, WHO Drinking Water Guidelines Committee, Genève, Suisse) : Evolution des normes concernant les ions Nitrate et Nitrite

M. Fawell avertit l'auditoire : il donne son point de vue et non le point de vue officiel de l'OMS. Il pense que les études sur les souris ne sont pas assez représentatives du risque pour l'homme.

Selon lui, une norme plus flexible (50 à 100 mg/l ?) serait souhaitable car il reconnaît qu'il n'y a pas de base à son élaboration. La norme pourrait très bien être relevée à 100 mg/l si l'eau du robinet est saine microbiologiquement.

Cependant, il n'est toujours pas convaincu que les nitrates sont bénéfiques, malgré l'avalanche d'évidences déversées durant ce colloque et le prix Nobel de médecine décerné en 1998. M. Christian Buson signale à M. Apfelbaum en aparté que les normes phosphate et potasse ont été abandonnées par l'OMS sans aucune explication. Pourquoi donc maintenir une norme nitrate complètement infondée ?

M. Fawell explique que l'OMS n'ignore pas les publications mais le débat scientifique est selon lui compliqué. Agnès Henry, Secrétaire Général de la CR de Seine-et-Marne, interpelle M. Fawell : « Vous n'avez donc rien écouté aujourd'hui ? Vous dites que le groupe eau potable est un petit groupe à l'OMS. Dites-nous donc qui ils sont ! [...] Nous dépensons tellement d'énergie pour un problème qui n'en est pas un. [...] Nous avons besoin du nitrate pour produire du vivant ! ».



John Fawell

Pr. Marian Apfelbaum

M. Fawell botte en touche en répondant que nous vivons en Europe sous un régime démocratique. A nous d'interpeller nos dirigeants, avec une bonne synthèse scientifique. Il conseille par contre de ne pas attaquer le problème de manière trop frontale car c'est un sujet sensible. M. Fawell conseille aussi de communiquer plus souvent et de manière plus simple vers le grand public.

Beaucoup de participants sont indignés par ses propos « langue de bois ». L'OMS demande qu'on lui prouve scientifiquement que les nitrates sont bénéfiques alors qu'elle a instauré les normes sans aucune justification scientifique solide.

C'est l'hôpital qui se moque de la charité, d'autant que toutes les preuves scientifiques sont présentées ce jour à ce colloque. Monsieur Fawell ne nous a pas donné l'impression de somnoler au cours de la journée.

Dr Jean-Marie Bourre (Académie nationale de Médecine) : Essai de synthèse et perspectives

Du haut de ces 85 ans, le Pr. Cabrol qui est un homme encore très occupé, n'a pu se libérer afin de venir conclure le colloque. C'est le Dr Jean-Marie Bourre qui s'est attelé à cette tâche. Il est l'auteur d'ouvrages sur la nutrition qui font référence, par exemple sur la nutrition du cerveau (<http://www.bourre.fr/publications.htm>).

Le Dr Bourre reprend les principaux bienfaits du nitrate. Il ajoute que les nitrates et nitrites sont utilisés depuis des milliers d'années comme conservateurs alimentaires, notamment pour leur effet bactéricide.

L'oxyde nitrique a un rôle de régulation du système immunitaire ce qui en fait l'une des plus importantes molécules pour notre corps.

L'effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire est tel qu'il est totalement irresponsable de ne pas prescrire une alimentation riche en nitrates. Les implications dans la prévention et le traitement des pathologies cardiovasculaires sont colossales. Le prix Nobel Louis Ignarro est formel : il faut reconsidérer le nitrate et le nitrite.

Conclusion de la Coordination Rurale

Si les autorités sanitaires étaient réellement soucieuses de notre santé, elles réviseraient la norme nitrates et s'assureraient que nous en consommons tous suffisamment, tellement ces nutriments sont essentiels à notre organisme. Le blog <http://blog-nitrates.perso.sfr.fr/> passe au crible toutes les études disponibles sur les nitrates.

On peut s'alarmer de l'absence de décideurs politiques et des relais d'opinion écologistes à ce colloque. Le Ministère de l'agriculture n'a daigné envoyer qu'une stagiaire du département de l'information et des médias ! Le Ministère de la santé est absent alors que ce colloque pose des perspectives cruciales en termes de santé publique.

Le thème du nitrate est une bombe sur un plan politique et électoral. Comment une erreur aussi grossière peut-elle perdurer aussi longtemps ? La seule puissance du lobby écologiste suffit-elle à l'expliquer ? Les mouvements écologistes, donneurs de leçons, tentent de se draper d'une légitimité scientifique pour faire passer leurs idées. Mais alors, pourquoi sont-ils absents lorsqu'un colloque scientifique, le second du genre, est organisé sur un sujet qui soi-disant les préoccupe autant ? Ont-ils peur de venir affronter la vérité, de constater qu'ils mènent depuis longtemps le mauvais combat ? Plus la science révèle de découvertes sur le nitrate, plus les écologistes sont décrédibilisés !

Ces normes injustifiées pèsent lourdement sur les économies publiques et privées. Pour la profession agricole, les contraintes sont énormes (Directive Nitrates). Les autorités cherchent à réduire, à grands frais, la quantité de nitrates dans l'eau alors que les nitrates sont bons pour la santé. Cela est complètement improductif.