



## **Polluants chimiques et SIG comme outil de recherche épidémiologique au Maroc. Etude d'un cas: association entre nitrate des eaux de puits et avortement (Chemical pollutants and GIS use as an epidemiological tool in Morocco. A studied case: association between nitrate in drinking water and abortion)**

**Mina Sadeq<sup>1</sup>, Rajae El Aouad<sup>2</sup>, Mustapha Azelmat<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Cellule Epidémiologie. Institut National d'Hygiène. Ministère de la santé. Rabat. Maroc,

<sup>2</sup> Institut National d'Hygiène. Ministère de la santé. Rabat. Maroc,

<sup>3</sup> Direction de la population. Ministère de la santé. Rabat. Maroc.

Received 4 June 2012, Revised 6 Feb 2013; Accepted 6 Feb 2013

\* Corresponding Author: E-mail: [mina.sadeq@gmail.com](mailto:mina.sadeq@gmail.com); Tel: +212 6 78 32 44 79

### **Résumé**

L'utilisation du Système d'Information Géographique (SIG) comme outil de recherche épidémiologique (étude de corrélation écologique) dans le champ santé environnementale lié aux polluants chimiques est très peu connu au Maroc. Ce travail identifie le rôle du SIG ainsi que les contraintes rencontrées entravant son utilisation dans le champ suscitée. Ce à travers l'étude de l'association : nitrates des eaux de puits - avortement spontané chez les femmes de deux douars de la commune de Hssaine-Salé non desservis par le réseau de l'eau potable. A titre comparatif, un groupe référence (même commune) a été également considéré. L'étude de corrélation écologique a montré que malgré que la qualité des eaux de puits (eaux non contrôlées dont les teneurs en nitrates des eaux variaient entre 31,23 et 224,56 mg/L de NO<sub>3</sub><sup>-</sup> dans Douar Dourafaa et entre 24,88 et 246,90 mg/L de NO<sub>3</sub><sup>-</sup> dans Douar Riah) était différente de celle de l'eau du réseau public dans la zone référence (eau contrôlée contenant 2.99 mg/L de NO<sub>3</sub><sup>-</sup>), la différence entre les prévalences d'avortement dans la zone à risque ( 16.7% à Douar Dourafaa et 19.6% à Douar Riah), et celle dans la zone référence (25%) étaient statistiquement non significative. Une collaboration interministérielle via de nouvelles approches scientifiques (biomonitoring, environmental public health tracking) favorisant la disponibilité, la qualité, la standardisation, et le partage des bases de données (interne et externe) pouvant se croiser les unes avec les autres, est nécessaire au Maroc lors des projets SIG- santé environnementale liée aux polluants chimiques.

*Mots Clés* : Nuisances chimiques, corrélation écologique, SIG, Maroc.

### **Abstract**

The Geographic Information System (GIS) use as an epidemiological tool (ecologic studies) in Morocco is still not well known, particularly in the field of environmental health related to chemical pollutants. This work gives an idea about the GIS role, and about the encountered hindrances that may still prevent its use in this field. This is described via a case study of the relationship between nitrate in drinking well-water and spontaneous miscarriage in women living in two exposed areas in Hssaine. Salé. For comparative purposes, a reference group using municipal water and living in an adjacent area was also considered. The ecologic study showed that despite of the high nitrate levels in drinking water in the exposed areas (between 31,23 and 224,56 mg/L of NO<sub>3</sub><sup>-</sup> in Douar Dourafaa; between 24,88 et 246,90 mg/L of NO<sub>3</sub><sup>-</sup> in Douar Riah), the prevalence of abortion in the exposed areas (16.7% in Douar Dourafa and 19.6% in Douar Riah) was not statistically different from that in the reference area (25%): Nitrate in drinking water was not associated to abortion in the exposed area. There is a need of further collaboration via new evidence-based tools and approaches (biomonitoring and environmental public health tracking) to collect and analyze geographically referenced data related to environmental hazards, to exposure, and to environment related health outcomes at local and regional level, and integrate them to each other.

*Keywords:* Chemicals, ecologic studies, GIS, Morocco.

## 1. Introduction

L'utilisation des systèmes d'information géographique (SIG) comme outil de recherche épidémiologique (étude de corrélation écologique) dans le champ de la santé environnementale lié à la pollution d'origine chimique est très peu connu au Maroc.

D'autre part, la pollution des eaux souterraines (eaux de puits) par les azotes particulièrement les nitrates (phase finale des azotes dans les eaux de puits) est un problème majeur au Maroc [1]. Les effets potentielles de ceux-ci sur la santé sont nombreux : la méthémoglobinémie chez les enfants [2], le goitre [2-4], la cancérogénicité [5-8], un effet sur la zone glomerulosa adrénaline [2,9,10], le diabète type II [11,12], des malformations congénitales [2], et l'avortement. Malgré que la littérature publiée relative aux effets des nitrates sur la santé maternelle soit éparse, les femmes enceintes sont considérées comme des groupes vulnérables aux effets de ceux-ci [13-16]. Des rapports suggèrent une association entre les nitrates des eaux potables et des avortements spontanés [17,18], des complications liées à la grossesse [15], la restriction de la grandeur ultra-utérine et un accouchement prématuré [19].

Ce travail donne une idée sur le rôle du SIG ainsi que sur les contraintes rencontrées lors de son utilisation (modalité d'accès aux données, difficultés et limites dans l'utilisation ou le croisement de données). Ce à travers la réalisation d'une étude de corrélation écologique relative à un cas de pollution hydrique chimique: association entre l'exposition aux composés azotés (ammoniac, nitrite, nitrate, et matières organiques) des eaux de puits et l'avortement spontané chez les femmes de deux zones voisines de la commune de Hssaine. Salé. Soit une zone à risque (Douars Riah et Douar Dourafa) dont la population consomme des eaux de puits qui peuvent être contaminées par les azotes, et une zone témoin ou référence (Sala El Jadida) dont la population est desservie en eau potable (eau du réseau public). Notre hypothèse de recherche était qu'une fréquence plus élevée d'avortement spontané dans les zones à risque, comparée à celle dans la zone référence, serait associée à l'exposition des femmes à des teneurs élevées en nitrates des eaux de puits.

## 2. Matériels et méthodes

Dans les études de corrélation écologique (utilisation du SIG comme outil de recherche épidémiologique), on se base habituellement sur des données disponibles, souvent agrégées, collectées pour une autre raison.

### 2.1. Critères de choix de la population étudiée : population à risque et population témoin

Nous nous sommes basés sur des données disponibles d'un projet (projet OMS TSA 04/6) portant sur le taux de la méthémoglobine chez des enfants âgés de moins de sept ans [20]. Les enfants ayant participé au projet suscité était aléatoirement sélectionnés (échantillon représentatif). Seuls les enfants (critère d'inclusion) qui ont été nés et avaient vécu dans chaque zone étudiée (douar Dourafaa, Douar Riah et Sala El Jadida) ont été sélectionnés. Les enfants sélectionnés vivaient avec leurs parents (particulièrement leurs mères). Par conséquent, dans chaque zone exposée, l'échantillon (échantillon aléatoire) considéré de femmes participantes est présumé représenter l'ensemble des femmes qui pouvaient être exposées à la pollution hydrique par les azotes, tandis que dans la zone référence, l'échantillon considéré de femmes participantes est présumé représenter l'ensemble des femmes utilisant des eaux du réseau public.

### 2.2. Appréciation de l'effet

Les données sur l'avortement relatives au système d'information sanitaire national (des statistiques à l'échelle nationale ou régionale) font défaut. Nous nous sommes donc basé sur des données disponibles (projet OMS TSA 04/6). Lors de la collecte de celles-ci, il a été demandé si la mère de l'enfant sélectionné avait déjà avorté lors de son séjour avec son enfant dans la région d'étude. La réponse était binaire (oui ou non). La période de séjour pouvait aller au moins de 1 à 7 ans (selon l'âge de l'enfant sélectionné) c'est-à-dire de 1998 (si l'enfant a 7 ans) à 2004 (si l'enfant a moins d'un an). Le projet OMS TSA 04/6 a été réalisé en octobre 2004.

### 2.3. Appréciation de l'exposition aux azotes

Dans la zone référence : Sala El Jadida, nouvelle ville inaugurée en 1995, a accès au réseau public de l'eau potable et au réseau d'assainissement. Les participantes ont toujours utilisé l'eau du réseau public dont les teneurs en azotes sont supposées respectées les normes de potabilité. Le risque d'exposition aux azotés des eaux potables est donc exclu dans cette zone. Par ailleurs, des données relatives à la qualité des eaux du réseau public en 2004

étaient disponibles (Département de Toxicologie. Institut National d'Hygiène. Rabat), et nous les avons également examinées.

*Dans les zones à risque* : Dans les deux douars, seules des eaux souterraines (de puits et de source) sont utilisées. Des données agrégées relatives aux facteurs d'exposition (les azotes) pour les années 1998, 2001 et 2004 étaient disponibles (Département de Toxicologie. Institut National d'Hygiène. Rabat). Dans chaque douar, les puits ont été aléatoirement sélectionnés (il ne s'agissait pas des mêmes puits pour les mêmes années suscitées); l'enquêteur n'avait aucune idée préalable sur la qualité des eaux de ces puits (puits contaminé ou non) ni sur les sources de contamination, et a tenu à couvrir toutes les parties de chaque douar, ce qui rendait ces échantillons de puits représentatifs de chaque zone étudiée. Les méthodes d'analyse utilisées pour les nitrates [21], les nitrites [22], l'ammoniac [23] et matières organiques [21,24] étaient identiques pour les différentes années suscitées.

Pour des raisons de cohérence entre les données liées à l'exposition et celles liées à l'avortement, il a fallu préalablement vérifier que la qualité des eaux de puits de chaque douar n'a pas évolué au cours de la période de notre étude (1998-2004). Les mesures (les moyennes des composés azotés dosés) relatives aux facteurs d'exposition de la base de données de l'année 2004 ont été donc comparées à celles des données des années précédentes (1998 et 2001). La différence n'était pas statistiquement significative. On pouvait donc affirmer que l'évolution de la qualité des eaux de puits était négligeable.

Par conséquent, dans la présente étude seule l'année 2004 a été considérée quant à l'appréciation de la qualité des eaux de puits dans les zones à risque.

#### 2.4. Données sur les facteurs externes

Afin d'assurer la pertinence des comparaisons, nous avons également considéré des facteurs externes éventuels lors de l'étude de l'association exposition-effet. Le questionnaire appliqué lors du projet OMS TSA 04/6 contenait des informations (non publiées) sur ces facteurs importants : la disponibilité des fosses septiques (FS) dans la zone à risque (source éventuelle de pollution azotée), l'utilisation des engrais chimiques dans la zone à risque : l'urée et le nitrate d'ammonium (source éventuelle de la pollution azotée), et la catégorie socioprofessionnelle (niveau scolaire de la femme, le revenu de la famille, profession de la femme). Nous avons statistiquement analysé toutes ces données.

Par ailleurs, des données *ad hoc* ont été recueillies : nous avons visité les zones à risque afin de déterminer par GPS les coordonnées géographiques des trois fermes de volailles (source potentielle de la pollution des eaux de puits par les azotes) localisées dans les douars.

#### 2.5. Analyses statistique et spatiale

*Analyse statistique* : Afin d'apprécier la qualité des eaux dans les zones à comparer, nous avons présumé que la qualité de l'eau du réseau public (eau traitée et surveillée) est différente de celle d'une eau de puits (eau non contrôlée et dont la teneur en nitrates dépassait la valeur recommandée par l'OMS). Donc aucun test statistique n'a été appliqué pour comparer la moyenne des teneurs en nitrates dans la zone référence et celle dans l'un des deux douars.

Le test T de Student a été appliqué afin de comparer les moyennes des teneurs en nitrates dans les deux douars (l'allure des distributions des classes des teneurs en nitrates suit une courbe en cloche ; la taille des échantillons est inférieure à 30). Le test de  $\chi^2$  à 4 cases (ou test exact de Fisher quand l'effectif est inférieur à 5) a été appliqué pour comparer des pourcentages (cas de l'appréciation des facteurs externes). Le test de  $\chi^2$  de tendance a été choisi afin de permettre de conclure non seulement à une différence entre prévalences observées (comme le ferait un simple test de  $\chi^2$  comparant plusieurs pourcentages) mais également à mettre en évidence une relation (si elle existe) entre l'augmentation des prévalences d'avortement en fonction du niveau d'exposition aux nitrates des eaux (hypothèse de recherche de la présente étude). Les p-values (situation bilatérale) inférieure ou égale à 0,05 (ou 5%) étaient considérées comme significatives. Les intervalles de confiance à 95% (on accepte un risque d'erreur de 5 %) pour chaque prévalence ont été également fournis afin d'apprécier la précision de l'échantillonnage.

Le logiciel statistique EpiInfo version 3.3.2 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA) a été utilisé pour la saisie et le traitement statistique des données (les exprimer en termes de moyenne, écart type, médiane, IQ, prévalence, pourcentage et IC à 95%). Tous les tests (de comparaison et de liaison) suscités ont été appliqués par le logiciel Open Epi [25].

*Analyse spatiale* : après avoir acquis (Direction de la Statistique de Rabat) quatre supports cartographiques relatifs à la région d'étude, nous avons utilisé le logiciel ArcGis 9.2 (ESRI. USA) pour le géoréférencement et le calage

des quatre supports cartographiques, pour la détermination des limites naturelles (des lignes fournies par des routes ou des chemins) des zones d'études, le croisement des bases de données, et la production de la carte illustrant les facteurs externes (FS, fermes de volailles) ainsi que l'association exposition aux nitrates-avortement. Les droits d'utilisation de l'ArcGis et des supports cartographiques sont acquis.

### 3. Résultats

#### 3.1. Paramètres chimiques dosés

L'azote ammoniacal (N-NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) était absent dans toutes les eaux (eau de puits et eau du réseau public). La concentration en nitrate des eaux de puits variait entre 31,23 et 224,56 mg/L de NO<sub>3</sub><sup>-</sup> à douar Dourafaa et entre 24,88 et 246,90 mg/L de NO<sub>3</sub><sup>-</sup> à Douar Riah. La distribution des paramètres chimiques des eaux de puits et eau de réseau est décrite dans le Tableau 1.

**Tableau 1 :** Paramètres chimiques des eaux de puits et de l'eau du réseau public. 2004.

		<b>Douafaa N= 13</b> Eaux de puits	<b>Riah N= 20</b> Eaux de puits	<b>Sala Jadida N= 8</b> Eau du réseau public
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mg/L)	m ± σ	128,37±52,62	117,83±61,48	2,99±0,16
	IQ	118,40(100,25-152,74)	100,56(84,72- 160,01)	2,94(2,85- 3,14)
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (mg/L)	m ± σ	0,088±0,03	0,012±0,006	*
	IQ	0,007(0,007-0,009)	0,012(0,008-0,014)	*
MO (mg D' O <sub>2</sub> /L)	m ± σ	0,65±0,41	0,40±0,23	1,06±0,18
	IQ	0,56(0,40-0,64)	0,32(0,24-0,40)	1,00(0,92- 1,20)

N= observations; m= moyenne; σ = Ecart Type ; IQ=médiane (Interquartile à 25% - 75%); NO<sub>3</sub><sup>-</sup> = ion nitrate; NO<sub>2</sub><sup>-</sup>=ion nitrite; MO= matières organiques ; \* les teneurs en NO<sub>2</sub> sont au dessous de la limite de détection (< à 0,005 mg/L de NO<sub>2</sub>).

La moyenne des teneurs en nitrates dans douar Riah n'est pas significativement différente (test T de Student) de celle dans douar Dourafaa (p-Value = 0.603).

#### 3.2. Appréciation de l'effet

La prévalence de l'avortement et la précision de celle-ci dans chaque douar et à Sala El Jadida ont été appréciées (Tableau 2).

**Tableau 2 :** Proportion de l'avortement dans les deux douars et à Sala El Jadida. Hssaine. 2004.

<b>Zone géographique</b>	<b>n/N</b>	<b>Prévalence</b>	<b>IC à 95%</b>
Sala El Jadida	34/135	25,0%	18,0 – 33,1
Douar Dourafaa	8/48	16,7%	17,5 - 30,2
Douar Riah	18/92	19,6%	12,0 – 29,1

n = nombre de cas d'avortement ; N = nombre de participantes ; IC = intervalle de confiance

#### 3.3. Facteurs externes

Tous les foyers des deux douars utilisaient des engrais chimiques. 91,7% (44/48) des foyers à douar Dourafaa et 88,7% (77/92) de ceux à douar Riah disposaient de fosses septiques (FS). Les différences entre le groupe référence et le groupe à risque de chaque douar sont montrées dans les Tableaux 3 et 4.

**Tableau 3:** Niveau scolaire de la femme et revenu de la famille. Douar Dourafa. Hssaine. 2004.

		<b>Douar Dourafaa</b> N=48; n(%)	<b>Groupe référence</b> N=135 ; n(%)	<b>p-Value</b>
Revenu de la famille	< = 4000 Dirhams	33(68.75)	110(81,5)	0,07
	> 4000 Dirhams	0(0,0)	9(6,7)	--
	Non cité	15(31.25)	16(11,9)	0.002
Niveau scolaire de la femme	Sans	34(70,8)	46(34,1)	<0,001
	Ecole primaire	11(22,9)	24(17,8)	0,438
	Ecole secondaire	3(6,3)	50(37,0)	<0,001
	Université	0(0,0)	15(11,1)	<0,001

**Tableau 4:** Niveau scolaire de la femme et revenu de la famille. Douar Riah. Hssaine. 2004.

		Douar Riah N=92 n(%)	Groupe référence N=135 n(%)	p-Value
Revenu de la famille	< = 4000 Dirhams	64(69,6)	110(81,5)	0,04
	> 4000 Dirhams	3(3,3)	9(6,7)	0,26
	Non cité	25(27,2)	16(11,9)	0,003
Niveau scolaire de la femme	Sans	65(70,7)	46(34,1)	<0,001
	Ecole primaire	21(22,8)	24(17,8)	0,35
	Ecole secondaire	5(5,4)	50(37,0)	<0,001
	Université	1(1,1)	15(11,1)	0,004

### 3.4. Corrélation écologique spatiale.

Le test de  $\chi^2$  de tendance (étude de la variation des prévalences (25%, 19,6% et 16,7%) en fonction des niveaux d'exposition aux nitrates des eaux (niveau 0 : 2,99 ; niveau1 : 117,83 (ou 100,56) et niveau 2 : 128,37 (ou 118,40) mg/L de  $\text{NO}_3^-$ ) a fourni une p-value <0.05. On ne peut donc affirmer que les pourcentages sont différents ni qu'il existe une relation entre les niveaux d'exposition et l'avortement chez les femmes de la région étudiée. L'analyse spatiale est illustrée dans la figure 1.

## 4. Discussions

Cette étude donne une idée sur l'application du SIG comme outil de recherche épidémiologique liée aux polluants chimiques, à travers la réalisation d'une étude de corrélation écologique. Nous avons tenu à se baser, dans la mesure du possible, sur des (bases de) données existantes (environnementale et sanitaire, interne et externe) et d'essayer de les compléter via des collectes *ad hoc* et autres. Tout ceci afin d'identifier les contraintes rencontrées qui limitent l'utilisation du SIG dans ce domaine (modalité d'accès aux données, difficultés et limites dans l'utilisation ou le croisement de données).

### 4.1. Etude de corrélation écologique

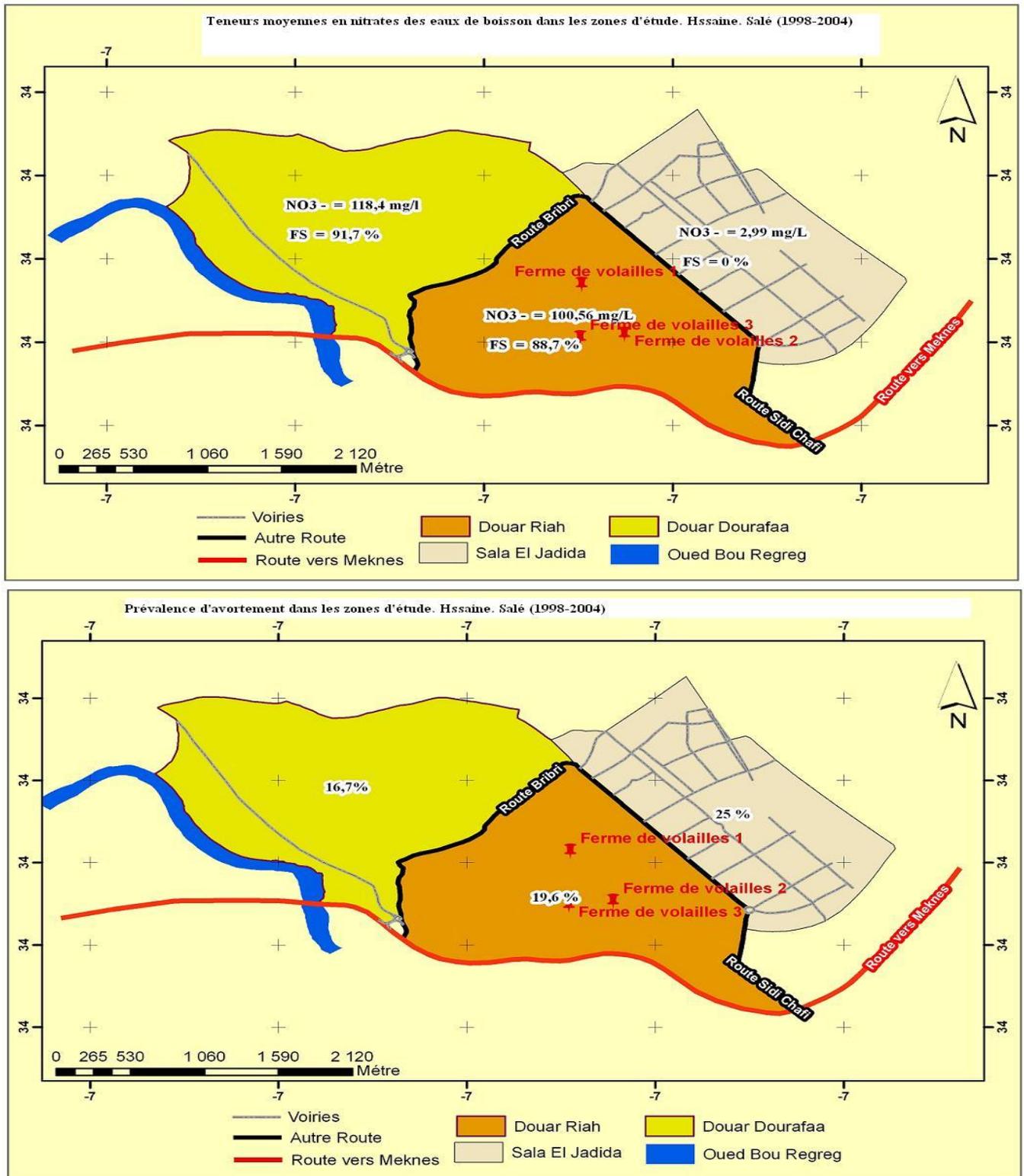
Nous avons situé, déterminé, et réparti les facteurs d'exposition qui concourent à la dégradation de la qualité de l'eau : 3 fermes de volailles (sources d'excréta) existaient dans la région d'étude, 92% (Douar Dourafa) et 95% (Douar Riah) des puits étaient contaminés par les nitrates, différents type d'engrais (nitrate d'ammonium et d'urée) étaient largement utilisés, et nous avons compté une à deux fosses septiques (FS) par foyer.

Habituellement, les matières organiques sont d'abord décomposées pour donner de l'azote ammoniacal qui à son tour s'oxyde en nitrites et nitrates. Le traitement des données relatives à la qualité chimique de l'eau a montré que l'azote ammoniacal ( $\text{N-NH}_4^+$ ) était absent dans toutes les eaux. Les teneurs en matières organiques de toutes les eaux étaient inférieures à la valeur maximale acceptable qui est 5 mg d' $\text{O}_2/\text{L}$  [26]; les teneurs en nitrite étaient inférieures aux valeurs guide recommandées par l'OMS qui étaient 3 mg/L de  $\text{NO}_2^-$  pour une exposition à court terme et 0,2 mg/L de  $\text{NO}_2^-$  pour une exposition à long terme [2]. Les teneurs en nitrates des eaux de puits dans les zones à risque dépassaient la valeur recommandée par l'OMS, qui est fixée à 50mg/L de  $\text{NO}_3^-$  [2], pour atteindre 246,90 mg/L de  $\text{NO}_3^-$  (valeur maximale trouvée).

Dans les comparaisons entre zones, il faut tenir compte de l'auto-corrélation spatiale. Les zones voisines ont tendance à avoir des indicateurs similaires; les tests habituels de comparaison statistique supposent l'indépendance des groupes comparés. D'après les analyses des eaux de puits des deux douars, celles-ci ont été déjà contaminées au moins depuis 1998. Le niveau de contamination était toujours le même en 2004. Les femmes ayant vécu dans ces douars ont été donc exposées aux nitrates des eaux de puits au moins durant la période allant de 1998 à 2004, ce qui n'est pas le cas pour les femmes de la zone référence (Sala El Jadida). Par ailleurs, les comportements, le mode de vie, la catégorie socioprofessionnelle (revenu de la famille, niveau de scolarité de la femme) sont différents entre les zones exposées et la zone référence. Par conséquent, les niveaux de risque ne sont pas similaires entre celles-ci, ce qui exclue l'auto-corrélation spatiale entre douar et zone référence.

La différence de prévalence entre douar Dourafaa et douar Riah, qui n'était pas statistiquement significative, peut être le résultat d'une forte auto-corrélation spatiale. Par contre la différence non significative entre les prévalences d'avortement élevées entre douar et Sala El Jadida peuvent s'expliquer par une absence d'association entre les nitrates des eaux potables et l'avortement chez les femmes dans les zones à risque. Ce résultat peut inciter les décideurs à rechercher une autre explication (avortement volontaire, accouchement chez-soi, temps d'accès aux

services et la distance entre la résidence et l'hôpital/la clinique médicale,...). Des études supplémentaires sont nécessaires pour expliquer cette prévalence élevée.



**Figure 1 :** comparaison des prévalences d'avortements par teneurs en nitrates des eaux de boisson dans les zones d'étude. Hssaine. Salé (1998-2004).

Les résultats de notre étude n'appuient pas ceux des études antérieures suggérant une association entre les nitrates des eaux potables et des avortements spontanés [17-19].

#### 4.2. Contraintes rencontrées

La recherche des données (interne ou externe) est un long travail, individuel et informel. Par ailleurs, les données disponibles liées aux nuisances environnementales d'origine chimique portent généralement sur l'appréciation des polluants chimiques au niveau des matrices environnementales (dosage de certains toxiques dans différents types d'eau, dans certains sédiments, ou dans certains mollusques...), alors que très peu de données (données souvent éparées) portent sur l'appréciation de ces toxiques au niveau des matrices biologiques (sang, urine, cheveux, ongles...), encore moins sur l'association exposition-effet au niveau d'un échantillon représentatif de population. Il serait donc intéressant d'adopter au Maroc, à l'échelle locale et régionale, de nouvelles approches scientifiques telles que le « Biomonitoring », une approche qui est primordiale afin d'apprécier les expositions aux produits chimiques (dosage des toxiques dans les milieux biologiques), et le « Environmental Public Health Tracking System », une approche qui est nécessaire pour obtenir des données aussi bien sur les nuisances environnementales que sur les effets de celles-ci et les croiser les unes avec les autres.

### Conclusion

L'avortement dans les zones à risque ne semble pas être associé aux teneurs élevées en nitrates des eaux de puits. Une collaboration interministérielle via l'adoption de nouvelles approches scientifiques favorisant la disponibilité, la qualité, la standardisation, et le partage des bases de données (interne et externe) pouvant se croiser les unes avec les autres, est nécessaire au Maroc lors des projets SIG- santé environnementale liée aux polluants chimiques.

### Remerciements

Les auteurs remercient Mr M. Layelmam de sa précieuse assistance lors de l'utilisation de l'ArcGis.

### Références

1. Maroc. Direction Générale de l'Hydraulique, Etat de qualité des ressources en eau au Maroc, Rabat, (1998) 19-23.
2. WHO. Background documents for development of WHO Guidelines for drinking-water Quality, WHO/SDE/WSH/07.01/16, Geneva, (2007).
3. Höring, H., Nagel, M., Haerting, J., *Medizinische Informatik und Statistik* 72 (1991).
4. Höring, H., *Bundesgesundheitsblatt* 35 (1992) 194-197.
5. RIVM (National Institute of Public Health and Environmental Protection). Report No.758473012, (1989).
6. FAO/WHO. International Programme on Chemical Safety (WHO Food Additives Series 35), Geneva, (1996).
7. FAO/WHO. Export Committee on Food Additives (WHO Food Additives Series No.50), Geneva, (2003) <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je05.htm>.
8. FAO/WHO. Export Committee on Food Additives (WHO Food Additives Series No.50), Geneva, (2003) <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je06.htm>.
9. Til, H. P., Falke, H. E., Kuper, C.F., Willems, M.I., *Food Chem Toxicol* 26 (10) (1988) 851-859.
10. Kuper, F., Til, H. P., Proceedings of an international workshop, Bithoven (Netherlands), 8-10 November 1994, Strasbourg, Council of Europe Press (1995) 195-212.
11. Kostraba, J. N., Gay, E. C., Rewers, M., Hamman, R. F., *Diabetes Care* 15 (1992) 1505-1508.
12. Parslow, R. C., McKinney, P. A., Law, G. R., Staines, A., Williams, R., Bodansky, H. J., *Diabetologia* 40 (1997) 550-556.
13. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta. GA, (1991, revised in 2001) 1-13.
14. NAS. National Academy of Sciences, Washington, DC, (1981).
15. Tabacova, S., Balabeava, L., Little, R. E., *Arch Environ Health* 52 (1997) 341-347.
16. Dorsch, M. M., Scragg, R. K., McMickael, A. J., Baghurst, P. A., Dyer, K. F., *Am J Epidemiol* 119 (1984) 473-486.
17. Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 45 (1996) 569-572.
18. Schmitz, J. T., *Obstet Gynecol* 17 (1961) 413-415.

19. Bukowski, J., Somers, G., Bryanton, J., *J Occup Environ Med* 43 (2001) 377-383.
20. Sadeq, M., Moe, C. L., Attarassi, B., Cherkaoui, I., ElAouad, R., Idrissi, L., *Inter. J. Hyg. Environ. Health* 211 (2008) 546-554.
21. Rodier, J., Vol.1, 5<sup>th</sup> Ed, Dunod, Paris, (1975) 166-167; 170-172; 566-567.
22. Aminot, A., Chaussepied, M., CNEXO, Brest, (1983) 119-124.
23. Rodier, J., 2<sup>nd</sup> Ed, Dunod, Paris, (1960) 78-79.
24. Pradeau, D., *Analyse pratique du médicament*, Lavoisier, Editions Médicales Internationales (EMI), Paris, (1992) 362-364.
25. Dean A, Sullivan K, Soe M. M., *OpenEpi. Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* (2004). <http://www.openepi.com/>.
26. Maroc. SNIMA., *Norme marocaine homologuée: Qualité des eaux d'alimentation humaine*, NM 03.7.001, Rabat, (2006).

(2013) <http://www.jmaterenvironsci.com>