



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 84

# FLUOR : UTILISATIONS THERAPEUTIQUES ET TOXICITE

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2022*

PAR

**Monsieur Yassine TAOUSS**  
*Né le 21 Avril 1995 à Salé*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Fluor; Carie dentaire; Toxicité; Fluorose; Pharmacien

**Membres du Jury** :

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Monsieur Abdellah DAMI**

Professeur de Biochimie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِكَ  
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**  
**1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH**  
**1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK**  
**1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI**  
**1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI**  
**1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI**  
**2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

**ORGANISATION DÉCANALE :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général* : Mr. Mohamed KARRA

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

*Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

*Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

*Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

*Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

*\*Enseignant militaire*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – Doyen de la FMPR

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

### Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National

### PV Rabat

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

### Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*

Urologie Inspecteur du SSM

*\*Enseignant militaire*

Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Rabat**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI

**Rabat**

Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha

Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Dir. HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique  
Ne Urologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie **Dir. Hôp.Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**

Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-ptisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

#### **Enfants Rabat**

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

#### **Rabat**

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

#### **Aff Acad. Est.**

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBABH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

#### **Ismail-Meknès**

Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*

Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine interne

Ne Urologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Ne Urologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des](#)

Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-chirurgie  
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina](#)

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**

Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya](#)

Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

*\*Enseignant militaire*

Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*

Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp.

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie Clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie Médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

*\*Enseignant militaire*



Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

### **Rabat**

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Traumatologie-Orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Dir. Hôp. Spécialités*

Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

*\*Enseignant militaire*

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)

Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine interne  
Pharmacologie [Directrice du Méd. Phar.](#)  
Neuro-chirurgie

*\*Enseignant militaire*

Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes

**Pharmacie**

Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. FILALI Karim\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie

*\*Enseignant militaire*

Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*  
Hyg.

#### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

#### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Hyg.  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Hyg.  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

##### **JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

##### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Hyg.  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Chirurgie réparatrice et plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale  
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

*\*Enseignant militaire*

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIE NE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Hyg.  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

### **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim\*  
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula\*  
Pr. ATOUF OUFAFA  
Pr. BAKALI Youness  
Pr. BAMOUS Mehdi\*  
Pr. BELBACHIR Siham

Chirurgie réparatrice et plastique  
Oncologie Médicale  
Immunologie  
Chirurgie Générale  
CCV  
Psychiatrie

*\*Enseignant militaire*

Pr. BELKOUCH Ahmed\*  
 Catastrophes  
 Pr. BENNIS Azzelarab\*  
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham  
 Pr. DOUMIRI Mouhssine  
 Pr. EDDERAI Meryem\*  
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim\*  
 Pr. EL MAAROUFI Hicham\*  
 Pr. EL OMRI Noual\*  
 Pr. ELQATNI Mohamed\*  
 Pr. FAHRY Aicha\*  
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina\*  
 Pr. IKEN Maryem  
 Pr. JAAFARI Abdelhamid\*  
 Pr. KHALFI Lahcen\*  
 Faciale  
 Pr. KHEYI Jamal\*  
 Pr. KHIBRI Hajar  
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae  
 Pr. LABOUDI Fouad  
 Pr. LAHKIM Mohamed\*  
 Pr. MEKAOUI Nour  
 Pr. MOJEMMI Brahim  
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad  
 Pr. SATTE AMAL\*  
 Pr. SOUHI Hicham\*  
 Pr. TADLAOUI Yasmina\*  
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida\*  
 Pr. ZAHID Hafid\*  
 Pr. ZAJJARI Yassir\*  
 Pr. ZAKARYA Imane\*

Médecine des Urgences et des  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Génétique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Radiologie  
 Anatomie Pathologique  
 Hématologie Clinique  
 Médecine interne  
 Médecine interne  
 Pharmacie Galénique  
 Néphrologie  
 Parasitologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-  
 Cardiologie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Chimie Analytique  
 Neurochirurgie  
 Neurologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Pharmacie Clinique  
 Virologie  
 Hématologie  
 Néphrologie  
 Pharmacognosie

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Chimique  
Pr. BARKIYOU Malika  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. DAKKA Taoufiq  
*Rech. et de la Coop.*  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. RIDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie  
Biochimie-Chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie  
  
Histologie-Embryologie  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*  
  
Pharmacologie  
Biologie moléculaire/Biotechnologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik  
Pr. BENZEID Hanane  
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
Pr. CHERGUI Abdelhak  
végétales  
Pr. DOUKKALI Anass  
Pr. EL BAKKALI Mustapha  
Pr. EL JASTIMI Jamila  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. LAZRAK Fatima  
Pr. LYAHYAI Jaber  
Pr. OUADGHIRI Mouna  
Pr. RAMLI Youssef  
Pr. SERRAGUI Samira  
Pr. TAZI Ahnini  
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire  
Chimie  
Biochimie-Chimie  
Botanique, Biologie et physiologie  
  
Chimie Analytique  
Physiologie  
Chimie  
Histologie-Embryologie  
Chimie  
Génétique  
Microbiologie et Biologie  
Chimie Organique Pharmaco-Chimie  
Pharmacologie  
Génétique  
Eau, Environnement

*Mise à jour le 21/02/2022*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Affaires Administratives*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*

# *Dédicaces*



***Au Bon dieu***, le Tout puissant et Miséricordieux  
de m'avoir donné le courage, la santé  
et la patience pour mener à bien ce travail

## ***A ma très chère mère***

*Source inépuisable de tendresse, tolérance, patience et de sacrifice.*

*Tu n'as jamais hésité à tout mettre en œuvre pour subvenir à mes besoins, ton encouragement et tes précieux conseils m'ont beaucoup aidé tout au long de mon parcours.*

*Aucune dédicace, ma très chère mère, ne saurait exprimer ma reconnaissance et mon profond amour.*

*Puisse Dieu tout puissant, te protéger et t'accorder santé, Bonheur, et longue vie.*

## ***A mon très cher père***

*Tu as toujours été à mes yeux le modèle d'un père respectueux, sincère et attentif. Grâce à toi, j'ai pu développer le sens du devoir et de la responsabilité.*

*Je tiens à te remercier pour ton amour, ta générosité et tes sacrifices. Ton soutien a été une véritable lumière tout au long de mon cursus.*

*Ce travail est le résultat de tous les efforts que tu as fournis pour mon éducation et mon apprentissage.*

*Aucune dédicace ne peut refléter l'amour, la reconnaissance et le respect que j'ai pour toi.*

*Puisse Dieu vous préserver et vous accorder santé et bonheur.*

***A tous les membres de ma famille***

*Les mots ne peuvent exprimer mon estime et ma reconnaissance pour vos prières, vos encouragements et votre soutien tout au long de mon parcours universitaire.*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos souhaits tant attendus et le résultat de votre soutien permanent.*

*Merci d'être toujours là pour moi.*

***A mes chers amis***

*Je vous dédie ce travail comme un hommage à tous les moments agréables, et inoubliables que nous avons vécus ensemble.*

*Veillez trouver l'expression de ma profonde affection et mes sentiments respectueux avec mes vœux de réussite, de bonheur et de bonne santé.*



# *Remerciements*

***A notre maître et président de thèse***

***Monsieur Mimoun ZOUHDI***

***Professeur de microbiologie***

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse.*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'intérêt que vous portez à ce travail. Vos compétences professionnelles ainsi que vos qualités humaines ont fait de vous un exemple à suivre pour nous tout au long de notre formation.*

*Veillez trouver ici cher maître, l'expression de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde reconnaissance.*

***A mon maître et rapporteur de thèse***

***Madame Saida TELLAL***

***Professeur de Biochimie***

*Je suis profondément marqué par la gentillesse et la bienveillance avec lesquelles vous avez bien voulu me guider dans la réalisation de ce travail.*

*Ce comportement témoigne non seulement de votre bonté mais surtout de votre souci du devoir vis-à-vis de vos étudiants.*

*Veillez accepter, cher maître, mes vifs remerciements et ma profonde gratitude pour l'aide précieuse que vous m'avez accordé pour réaliser ce travail.*



***A notre maître et juge de thèse***

***Monsieur Ahmed GAOUZI***

***Professeur de pédiatrie***

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger  
parmi le jury de notre thèse.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre  
extrême gentillesse que pour vos qualités  
professionnelles.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma  
profonde gratitude et grand respect.*

***A notre maître et juge de thèse***

***Monsieur Abdellah DAMI***

***Professeur de biochimie***

*Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle  
vous avez accepté de juger cette thèse.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez  
montré à l'encontre de notre travail.*

*Veillez accepter nos remerciements ainsi que le  
témoignage de notre respect et notre reconnaissance.*

## *Liste des abréviations*

## Abréviations

<b>AMBN</b>	: Améloblastine
<b>AMELX</b>	: Amélogénine
<b>AMT</b>	: Apport maximal tolérable
<b>ANR</b>	: Apport nutritionnel recommandé
<b>AS</b>	: Apport suffisant
<b>ATP</b>	: Adénosine triphosphate
<b>BHE</b>	: Barrière hémato-encéphalique
<b>BME</b>	: Besoin moyen estimatif
<b>CaF<sub>2</sub></b>	: Fluorure de calcium
<b>CAO</b>	: Cariées, absentes ou obturées
<b>CDC</b>	: Center for disease control and prevention
<b>COX</b>	: Cyclo-oxygénase
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire
<b>DI</b>	: Dean's index
<b>DTP</b>	: Dose toxique probable
<b>ENAM</b>	: Énaméline
<b>FA</b>	: Fluorapatite
<b>FDG</b>	: Fluorodésoxyglucose
<b>FHA</b>	: Fluorhydroxyapatite
<b>FO</b>	: Fluorose osseuse
<b>FRI</b>	: Fluorosis risk index
<b>GBD</b>	: Global Burden of Disease
<b>GI</b>	: Gastro-intestinal
<b>GLUT</b>	: Glucose transporteur
<b>GPO</b>	: GLA protéine osseuse
<b>GTFs</b>	: Glucosyltransférases
<b>HF</b>	: Fluorure d'hydrogène
<b>HK</b>	: Hexokinases

<b>IRC</b>	: Insuffisance rénale chronique
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>JDE</b>	: Jonction dentino-émail
<b>KHF2</b>	: Difluorure d'hydrogène de potassium
<b>KLK4</b>	: Kallikréine-4
<b>LSS</b>	: Limite supérieure de sécurité
<b>MAPK</b>	: Mitogen-Activated Protein Kinase
<b>MEC</b>	: Matrice extracellulaire
<b>MFP</b>	: Mono-fluoro-phosphate
<b>MgF2</b>	: Fluorure de magnésium
<b>MMP20</b>	: Métalloprotéinases matricielles 20
<b>NaF</b>	: Fluorure de sodium
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la Santé
<b>PAL</b>	: Phosphatase alcaline
<b>PCA</b>	: Phosphate de calcium amorphe
<b>PMO</b>	: Protéine morphogénétique osseuse
<b>PPM</b>	: Partie par million
<b>QI</b>	: Quotient intellectuel
<b>RANKL</b>	: Récepteur activateur pour facteur nucléaire - $\kappa$ B ligand
<b>RE</b>	: Réticulum endoplasmique
<b>SnF</b>	: Fluorure stanneux
<b>TCP</b>	: Phosphate tricalcique
<b>TEP</b>	: Tomographie par émission de positons
<b>TFI</b>	: Thylstrup-Fejerskov index
<b>TSH</b>	: Hormone thyroïdienne
<b>TSIF</b>	: Tooth Surface Index of Fluorosis
<b>UHT</b>	: Ultra haute température
<b>USDA</b>	: United States Department of Agriculture
<b>VNR</b>	: Valeurs nutritionnelles de référence

## *Liste des illustrations*

## Liste des Figures

<b>Figure 1</b> : Etiquette de la fiche toxicologique du fluor .....	4
<b>Figure 2</b> : Représentation symbolique de l'atome. ....	5
<b>Figure 3</b> : Configuration électronique du fluor .....	5
<b>Figure 4</b> : La classification du fluor dans le tableau périodique des éléments .....	6
<b>Figure 5</b> : Structure des cristaux de fluorure de calcium $\text{CaF}_2$ .....	7
<b>Figure 6</b> : Images représentatives du fluorite .....	8
<b>Figure 7</b> : Réaction de la formation de l'acide fluorhydrique .....	11
<b>Figure 8</b> : Henri Moissan avec son four électrique .....	13
<b>Figure 9</b> : Le prix Nobel d'Henri Moissan et la cellule électrolytique de production de fluor .....	13
<b>Figure 10</b> : L'apport adéquat de fluorure en fonction de ses effets bénéfiques/nocifs et les principales sources de fluorure pour l'homme .....	14
<b>Figure 11</b> : Schématisation du métabolisme du fluorure au sein de l'organisme humain.....	17
<b>Figure 12</b> : Courbe de variation de la concentration plasmatique après l'ingestion d'une quantité de fluorure .....	18
<b>Figure 13</b> : Variation de la solubilité de l'hydroxyapatite et de la fluorapatite en fonction du pH .....	25
<b>Figure 14</b> : Diagramme résumant l'étiologie des caries dentaire .....	26
<b>Figure 15</b> : Répartition de la dentition permanente chez l'humain .....	27
<b>Figure 16</b> : Anatomie de la dent humaine .....	29
<b>Figure 17</b> : Pourcentages d'enfants âgés entre 5 et 6 ans présentant des caries dentaires en 2017-2018. ....	30
<b>Figure 18</b> : Un patient en train de passer un TEP-scanner .....	37
<b>Figure 19</b> : Développement de l'ézétimibe (SCH58235) par optimisation du chef de file SCH48461 à travers le blocage de deux sites métaboliquement labiles par des substituants fluorés. ....	39
<b>Figure 20</b> : Développement de l'inhibiteur de la COX 2, le célécoxib par le remplacement d'un groupe fluor par un méthyle. ....	40

<b>Figure 21</b> : Exemples d'images photographiques montrant les degrés de gravité de la fluorose dentaire.....	49
<b>Figure 22</b> : Image comparative des différents catégories de fluorose dentaire selon l'indice de Dean .	53
<b>Figure 23</b> : Images montrant des exemples des différents scores TFI .....	55
<b>Figure 24</b> : Images de la technique de microabrasion utilisée sur un cas de fluorose dentaire .....	60
<b>Figure 25</b> : L'aspect clinique et radiographique de la fluorose osseuse .....	65
<b>Figure 26</b> : Exemple d'un cas de genu valgum .....	66
<b>Figure 27</b> : Recommandations pratiques en cas de suspicion de fluorose osseuse .....	68
<b>Figure 28</b> : Fluorose dentaire sévère chez une vache adulte (fig.1) ainsi que modérée chez un chameau(fig.2) et une chèvre (Fig.3) .....	70
<b>Figure 29</b> : Estimations du nombre de personnes ( en millions) utilisant différentes sources de fluorures à travers le monde .....	78
<b>Figure 30</b> : Exemple de l'équivalent d'un petit pois et d'un grain de riz de dentifrice fluoré .....	79
<b>Figure 31</b> : Application du vernis fluoré .....	86
<b>Figure 32</b> : Gel fluoré versé dans une gouttière personnalisée .....	88



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Paramètres atomiques de l'atome du fluor .....	6
<b>Tableau 2</b> : Teneur en fluor de quelques aliments .....	9
<b>Tableau 3</b> : Apport nutritionnel de référence pour le fluorure .....	15
<b>Tableau 4</b> : Traitement d'urgence en cas d'une intoxication aiguë aux fluorures .....	47
<b>Tableau 5</b> : Interprétation de chaque catégorie de l'indice de Dean .....	52
<b>Tableau 6</b> : Description des scores de l'indice TFI.....	54
<b>Tableau 7</b> : Critères de diagnostic et système de notation pour l'indice de risque de fluorose FRI .....	56
<b>Tableau 8</b> : Critères cliniques et catégorisations pour l'indice de surface dentaire de la fluorose.....	58
<b>Tableau 9</b> : Les symptômes spécifiques à chacune des phases de fluorose squelettique.....	64
<b>Tableau 10</b> : Concentration en mg/L de fluorures dans l'eau potable de quelques villes marocaines .	74
<b>Tableau 11</b> : Comparaison des méthodes de fluoruration topique appliquées par des professionnels ...	89
<b>Tableau 12</b> : Recommandations de la supplémentation en fluor par l'OMS .....	90

# *Sommaire*

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Chapitre I : Le fluor : de sa découverte à son utilisation thérapeutique</b> .....	3
1. Généralités.....	4
1.1. Description du fluor .....	4
1.1.1. Paramètres atomiques .....	5
1.1.2. Caractéristiques physico-chimiques.....	7
1.1.3. Isotopes .....	8
1.2. Sources naturelles .....	8
2. Histoire de découverte et étymologie.....	10
2.1. Le fluor avant Henri Moissan.....	10
2.1.1. Découverte du fluor .....	10
2.2. Isolement du fluor par Moissan .....	12
3. Propriétés biologiques.....	14
3.1. Impact sur l'organisme.....	14
3.1.1. Besoins et apports conseillés .....	14
3.1.2. Métabolisme .....	16
3.1.2.1. Absorption.....	16
3.1.2.2. Distribution .....	18
3.1.2.3. Excrétion .....	19
3.1.3. Effets généraux sur le corps .....	19
3.1.3.1. Au niveau du système nerveux.....	19
3.1.3.2. Rein.....	20
3.1.3.3. Thyroïde .....	20
3.2. Impact sur la dentition .....	21
3.2.1. Mécanisme d'action.....	23
4. Utilisations .....	27
4.1. En médecine dentaire.....	27

4.1.1. Généralités sur les dents.....	27
4.1.2. Anatomie de la dent .....	28
4.1.3. Prévalence de la carie dans le monde.....	29
4.1.4. Conséquences reliées à la carie .....	31
4.1.5. Coûts associés à la carie.....	32
4.1.6. Fluor et prévention bucco-dentaire.....	32
4.2. Traitement de l'ostéoporose .....	34
4.3. Utilisations en médecine nucléaire .....	35
4.4. Autres utilisations du fluor.....	37
4.4.1. En industrie pharmaceutique.....	37
4.5. Recommandations sur l'usage du fluor.....	40
5. Détection et mesures .....	41
<b>Chapitre II Toxicité et écotoxicité .....</b>	<b>43</b>
1. Toxicité aiguë .....	44
1.1. Sources d'exposition.....	44
1.2. Symptômes et mécanisme de toxicité .....	44
1.3. Évaluation des doses de toxicité aiguë.....	45
1.4. Traitement .....	46
2. Toxicité chronique .....	48
2.1. Fluorose dentaire .....	48
2.1.1. Méthodes pour évaluer la fluorose dentaire .....	51
2.1.1.1. Généralités .....	51
2.1.1.2. L'indice de Dean .....	52
2.1.1.3. L'indice de Thylstrup et Fejerskov.....	53
2.1.1.4. L'indice de risque de fluorose .....	56
2.1.1.5. L'indice de surface dentaire de la fluorose .....	57
2.1.1.6. Traitement .....	59
2.2. Fluorose osseuse.....	61

2.2.1. Mécanisme de la fluorose osseuse .....	62
2.2.2. Symptômes de la fluorose osseuse.....	63
2.2.3. Complications.....	66
2.2.4. Traitement .....	67
3. Écotoxicologie du fluor dans les écosystèmes terrestres et aquatiques.....	69
<b>Chapitre III: Le fluor dans notre environnement.....</b>	<b>71</b>
1. Fluor dans l'eau .....	72
1.1. Controverses.....	75
2. Produits de grande consommation.....	76
2.1. Eaux minérales .....	76
2.2. Dentifrices de grandes surfaces .....	77
2.3. Sel fluoré.....	80
2.4. Fluor dans le lait .....	81
<b>Chapitre IV: Rôle du pharmacien et produits disponibles en officine .....</b>	<b>83</b>
1. Rôle du pharmacien d'officine dans la sensibilisation à l'usage de produits fluorés .....	84
2. Produits fluorés en officine .....	85
2.1. En prévention par voie topique.....	85
2.1.1. Vernis fluorés .....	85
2.1.2. Bains de bouche.....	87
2.1.3. Gels et mousses fluorés.....	87
2.2. En supplémentation par voie systémique .....	89
<b>Conclusion.....</b>	<b>91</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>93</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>97</b>



# *Introduction*

Le fluor, composant le plus souvent lié aux dentifrices que nous consommons quotidiennement pour leurs propriétés anti cariogènes, n'est cependant pas utilisé que pour cela.

En effet, le fluor est largement utilisé dans le domaine médical et présent sous plusieurs formes (solution buvable en gouttes , vernis...). On le retrouve aussi dans notre environnement sous différents aspects à savoir dans l'eau, sous forme de gaz, et dans les aliments que nous ingérons (poissons, thé, épinards...) (1).

Le fluor reste un agent essentiel dans la prévention de la maladie carieuse, cependant, des doses élevées de ce dernier peuvent provoquer une toxicité aiguë ou chronique à ne pas négliger. D'après l'OMS une étude de Global Burden of Disease (GBD) en 2017 estime à 2.3 milliards le nombre de personnes atteintes de caries dentaires définitives et 530 millions le nombre d'enfants souffrant de caries des dents de lait (2).

Dans ce travail, avant d'aborder le rôle du fluor dans le maintien de la santé ou la production d'effets toxiques, nous allons citer, dans une première partie, les propriétés physico-chimiques des composés fluorés et leur distribution dans l'environnement du fait qu'ils ont une grande influence sur le métabolisme et les effets biologiques du fluor. Ensuite, nous effectuerons un rappel historique de sa découverte à la fin du XIXème siècle.

Nous détaillerons par la suite l'impact du fluor sur notre organisme, ainsi que ses diverses utilisations médicales, notamment dans la prévention bucco-dentaire et dans d'autres domaines médicaux.

Par la suite, nous aborderons la toxicologie du fluor, avec la fluorose dentaire, et la fluorose osseuse, qui affectent encore à ce jour certaines régions géographiques.

Enfin, nous allons traiter les recommandations en matière de traitement par le fluor, les produits proposés en officine et le rôle que peut jouer le pharmacien dans la dispensation et la sensibilisation des patients.

*Chapitre I:  
Le fluor :de sa découverte  
à son utilisation  
thérapeutique*



# 1. Généralités

## 1.1. Description du fluor

Le fluorure est la forme ionique du fluor, dans les sciences biologiques, les termes "fluor" et "fluorure" sont généralement employés de manière interchangeable. Le fluor, étant le non-métal le plus réactif, n'existe presque jamais dans la nature à l'état élémentaire(3).

Le fluor, élément très répandue dans la nature est présent sous plusieurs formes. Dans des conditions normales de pression et de température, c'est un gaz diatomique F<sub>2</sub> de couleur jaune pâle à l'odeur piquante et hautement toxique par inhalation ou absorption cutanée. Le contact avec la peau à des concentrations inférieures au seuil de létalité provoque des brûlures chimiques, son point de fusion est de -220°C, tandis que son point d'ébullition est de -188°C °(4)(5).

En plus de sa toxicité, c'est un gaz comburant et corrosif qui réagit avec la plupart des substances organiques et inorganiques. Les métaux finement divisés, le verre, les céramiques, le carbone et même l'eau, réagissent de manière inflammable avec le fluor (6).



## FLUOR

### Danger

H270 - Peut provoquer ou aggraver un incendie ; comburant

H314 - Provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux

H330 - Mortel par inhalation

Figure 1 : Etiquette de la fiche toxicologique du fluor (7).

### 1.1.1. Paramètres atomiques

L'élément fluor fait partie de la famille des halogènes, de symbole atomique F et d'un état élémentaire F<sub>2</sub>, son numéro atomique Z=9, valence 1, A=19, et une masse atomique de 18.998 403 163 (8).

Il possède une configuration électronique  $1s^2 2s^2 2p^5$ , et un rayon atomique de van der Waals de 135 pm (9)(10).

D'après l'échelle de Pauling, et parmi tous les éléments, le fluor possède la valeur d'électronégativité (EN) la plus importante, qui est de 3.98 (11).

En raison d'une forte polarisation, la liaison C-F est la plus élevée (~480 kJ mol<sup>-1</sup>) par rapport aux autres liaisons carbone-halogènes (12).



Figure 2 : Représentation symbolique de l'atome.

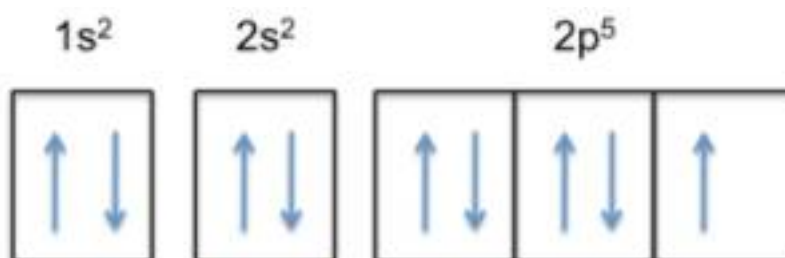


Figure 3 : Configuration électronique du fluor (13).

Le fluor est l'élément le plus réactif de tous les éléments, lorsque le fluor est substitué à un élément tel que l'hydrogène dans une structure chimique, il aura un impact profond sur les propriétés du composé (14).

La forte électronégativité du fluor s'explique à travers la figure ci-dessus, ce dernier possède 5 électrons dans son orbite 2P. Sachant que la configuration électronique optimale de l'orbitale 2P contient 6 électrons, le fluor est si proche de la configuration électronique idéale que les électrons sont maintenus à proximité du noyau. En effet, la forte électronégativité du fluor explique son petit rayon, puisque les protons positifs exercent une très forte attraction sur les électrons négatifs, les maintenant ainsi plus près du noyau (13).

**Tableau 1 : Paramètres atomiques de l'atome du fluor (15).**

Atome	Potentiel d'ionisation (kcal.mol <sup>-1</sup> )	Affinité électronique (kcal.mol <sup>-1</sup> )	Polarisabilité atomique (Å <sup>3</sup> )	Rayon de Van der Waals (Å)	Électronégativité de Pauling X <sub>p</sub>
H	313,6	17,7	0,667	1,20	2,20
F	401,8	79,5	0,557	1,47	3,98
Cl	299,0	83,3	2,18	1,75	3,16
Br	272,4	72,6	3,05	1,85	2,96
I	241,2	70,6	4,7	1,98	2,66
C	240,5	29,0	1,76	1,70	2,55
N	335,1	-6,2	1,10	1,55	3,04
O	314,0	33,8	0,82	1,52	3,44

H																	He
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
Cs	Ba	*	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
Fr	Ra	**	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Nh	Fl	Mc	Lv	Ts	Og
		*	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
		**	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

Masse atomique 18.99840316  
Configuration électronique [He]2s<sup>2</sup>2p<sup>5</sup>

**Figure 4 : La classification du fluor dans le tableau périodique des éléments (16).**

### 1.1.2. Caractéristiques physico-chimiques

Les fluorures, le fluorure d'hydrogène et le fluor sont chimiquement liés. Ce dernier se combine avec des métaux pour donner du fluorure de calcium ( $\text{CaF}_2$ ), qui est retrouvé sous forme de cristaux incolores ayant une structure cubique dans laquelle chaque ion  $\text{F}^-$  est entouré de quatre ions  $\text{Ca}^{2+}$ , tandis que chaque ion  $\text{Ca}^{2+}$  a huit ions  $\text{F}^-$  comme plus proches voisins (17).

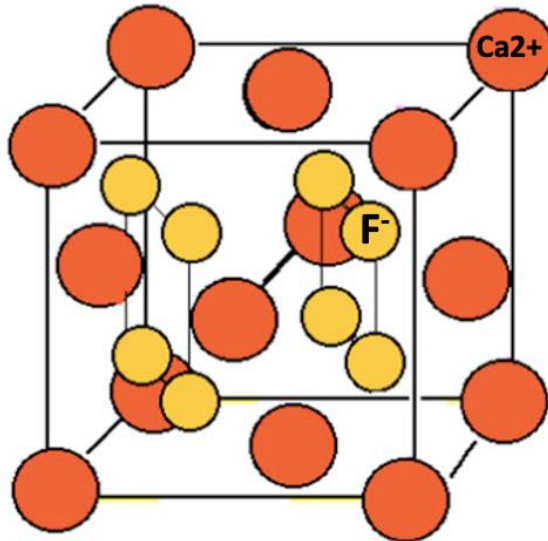


Figure 5 : Structure des cristaux de fluorure de calcium  $\text{CaF}_2$  (18).

Bien que le matériau pur soit incolore, le minéral ( $\text{CaF}_2$ ) est souvent profondément coloré et possède une riche variété de couleurs allant du violet, bleu, vert, jaune, rose, au noir à l'incolore (18).

Le fluorure de sodium est quant à lui retrouvé principalement sous forme de poudre blanche ou solide incolore cristallin. Il se dissout facilement dans l'eau, contrairement au fluorure de calcium présent à l'état naturel dans le minéral "Fluorite" (19)(20).

Le fluor se combine également avec l'hydrogène pour donner du fluorure d'hydrogène, un gaz incolore (21).



Figure 6 : Images représentatives du fluorite (22).

### 1.1.3. Isotopes

Les isotopes sont deux ou plusieurs formes d'un élément, ce sont des atomes d'un même élément ayant des masses atomiques différentes (23).

Le nombre écrit à droite du nom de l'élément est le numéro de masse, ce dernier, représente le nombre de protons et de neutrons dans le noyau d'un atome de l'élément, le nombre de protons détermine l'élément, mais le nombre de neutrons dans l'atome d'un élément donné peut varier. Les isotopes ont donc une masse atomique et des propriétés physiques différentes, mais un comportement chimique presque identique. C'est Frederick Soddy qui a proposé pour la première fois le mot "isotopes" en 1913 (24)(25).

Le fluor possède 11 isotopes dont les demi-vies sont connues, avec des numéros de masse de 15 à 25, chaque variation est un isotope, il n'existe qu'un seul isotope naturel du fluor, le fluor-19 (26).

## 1.2. Sources naturelles

Le fluor est abondant dans la nature mais il n'est cependant presque jamais trouvé à l'état libre. Il est souvent lié sous forme de cryolithe, un minéral halogéné incolore à blanc, composé de fluorure de sodium et d'aluminium et de formule  $(\text{Na}_3\text{AlF}_6)$ , ou sous forme de fluorapatite, un phosphate de fluorure de calcium, dont la formule est  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ , retrouvé sous forme de minuscules cristaux vitreux, généralement verts, dans de nombreuses roches magmatiques, ainsi que dans des dépôts de magnétite, et des roches métamorphiques (27)(28).

Le fluorure est naturellement présent à faible concentration dans la plupart des sources d'eau douce et salée et peut également être présent dans l'eau de pluie, toute la végétation contient un peu de fluor, qui est absorbé par le sol et l'eau (29).

Le fluor est présent dans l'eau fluorée, le soja, le thé, le café, et les poissons marins avec arêtes comme le saumon et le maquereau en conserve (30).

Le thé infusé contient généralement des niveaux plus élevés de fluorure que la plupart des aliments, en fonction du type de thé et de sa source (31).

En raison de la capacité des feuilles de thé à accumuler du fluorure, ce dernier contient du fluorure à des concentrations allant de 1 à 6 mg/litre, soit environ (0,07 à 1,5 mg/tasse) selon la quantité de thé sec utilisée, la concentration en fluorure de l'eau et le temps d'infusion(32).

**Tableau 2 : Teneur en fluor de quelques aliments (33)**

Aliments	Taux de fluorure (mg kg <sup>-1</sup> )
Riz	0.05
Betterave	2.19
Carotte	0.06
Nouilles	0.12
Avoine	0.12
Ail	0.15
Aubergine	0.23

## **2. Histoire de découverte et étymologie**

### **2.1. Le fluor avant Henri Moissan**

#### **2.1.1. Découverte du fluor**

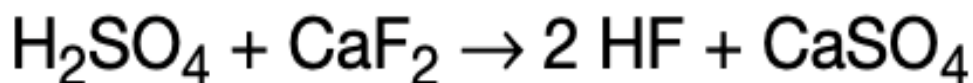
Fluor, nom commun masculin, vient du latin fluor, qui signifie écoulement, ce terme était utilisé jadis comme adjectif pour désigner les substances naturellement fluides (34)(35).

La toute première référence historique relative à la manipulation des composés fluorés semble se trouver dans les livres de Georgius Agricola (1494-1555). En particulier dans *De Re Metallica* lorsqu'il décrit la fabrication des métaux, en particulier du fer, il note l'existence de certaines pierres qui fondent facilement dans le feu et dont la présence baisse le point de fusion des minéraux, ces propriétés ont donné l'origine au nom fluorine, qui provient du latin fluere (fondre) (36)(37).

Le fluor est le plus réactif de tous les éléments et aucune substance chimique n'est en mesure de libérer le fluor de l'un de ses constituants. De ce fait, le fluor n'est pas présent à l'état libre dans la nature et les scientifiques ont eu beaucoup de problèmes à l'isoler (38).

L'étude systématique de la chimie du fluor a démarré en 1768 lorsque Andreas Sigmund Marggraff (1709-1782) a tenté de déterminer la composition du spath fluor en chauffant un mélange de celui-ci avec de l'acide sulfurique dans une cornue en verre. Il trouva un sublimé salin blanc en suspension dans l'eau du récipient, il en conclut que l'acide sulfurique sépare une terre volatile du spath fluor et remarque par la suite que la cornue en verre était corrodée à plusieurs endroits (39)(40).

Inspiré par les travaux de Marggraf, le pharmacien suédois Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) a également travaillé sur le spath fluor et les détails de sa réaction avec les acides. En distillant ce minéral avec de l'acide sulfurique il obtient un résidu solide qui extrait avec de l'eau, et par addition d'ammoniaque, révèle la présence de chaux. Les fumées, conduites dans l'eau, libèrent une masse blanche identifiée comme de la silice, la solution résultante présentait une réaction acide, Scheele l'a appelé "Flußspatsäure" (acide fluorhydrique) qui est caractérisé par des propriétés corrosives très puissantes (41)(42).



Acide            Fluorure de            Acide            sulfate de  
sulfurique        calcium            fluorhydrique    calcium

**Figure 7 : Réaction de la formation de l'acide fluorhydrique (43)**

Un des aspects intéressants de l'histoire du fluor est que André-Marie Ampère (1775-1831) a utilisé le nom du fluor avant qu'il ne soit isolé, il a affirmé que le composé que nous appelons actuellement fluorure d'hydrogène était fait à partir d'hydrogène et d'un nouvel élément (44)(45).

Ce nouvel élément avait des propriétés similaires à celles du chlore. Lui et Humphry Davy (1778-1829), qui était britannique sont entrés en correspondance (même si la France et la Grande-Bretagne étaient en guerre). Ampère réussit à envoyer deux lettres à Humphry Davy en 1810 et 1812 dans lesquelles il expose ses idées sur le fluor et présente les nombreuses similitudes entre l'acide chlorhydrique et l'acide fluorhydrique. Il propose d'isoler le fluor par le biais de l'électrolyse que Davy avait déjà utilisée pour découvrir des éléments tels que le sodium et le potassium. Cependant, les méthodes appliquées pour l'isolement du chlore n'ont pas permis d'isoler le fluor (46)(47).

Bien que Davy n'ait pas réussi à obtenir du fluor libre, il a clairement mis en évidence la nature de l'acide fluorhydrique, et a prouvé qu'il était constitué d'hydrogène combiné avec un élément inconnu mais extrêmement actif, le fluor (48).

Frémy a également mené des expériences électrochimiques dans des appareils en platine en utilisant des sels fondus de fluorure de potassium et de calcium. Il réussit en 1856 à obtenir du difluor par électrolyse mais à trop haute température pour pouvoir l'isoler (49).

Les progrès visant à isoler le fluor ont été freinés par les dangers considérables liés à la production de ce dernier : plusieurs chercheurs du XIXe siècle sont décédés ou étaient victimes d'accidents graves. Humphry Davy, ainsi que les chimistes français Joseph Louis Gay-Lussac et Louis Jacques Thénard, ont ressenti de graves douleurs après avoir inhalé du fluorure d'hydrogène gazeux (50)(51).



Les chimistes irlandais Thomas et George Knox ont mis au point des dispositifs pour travailler avec le fluorure d'hydrogène (HF), mais ont néanmoins été gravement empoisonnés. Thomas a failli mourir et George est resté handicapé pendant trois ans. Le pharmacien-chimiste français Henri Moissan a à son tour été empoisonné à maintes reprises, ce qui a considérablement raccourci sa vie (52).

D'autres cas d'empoisonnement ont été enregistrés, et dont les conséquences étaient considérablement plus graves. Le chimiste belge Paulin Louyet et le chimiste français Jérôme Nicklès ont essayé de suivre les travaux de Knox, mais ils sont morts d'empoisonnement au HF alors qu'ils étaient conscients des dangers (53).

## **2.2. Isolement du fluor par Moissan**

L'homme qui a finalement réussi là où tant d'éminents chimistes avaient échoué n'était autre que le pharmacien-chimiste Henri Moissan (1852-1907). Il avait à peine 34 ans, et a atteint la plus haute distinction en tant que chercheur en chimie minérale. L'isolement du fluor n'est qu'une partie de son immense contribution à l'ensemble de la science de manière générale et en particulier la chimie (54).

Le 26 juin 1886, apparut finalement la clé de l'isolement de cet élément le plus réactif, et qui consistait à électrolyser à  $-23^{\circ}\text{C}$  une solution de difluorure d'hydrogène de potassium ( $\text{KHF}_2$ ) dans du fluorure d'hydrogène anhydre liquide à travers son dispositif, qui se composait de deux électrodes en platine-iridium scellées dans un tube en U fermé par des bouchons à vis en spath fluor(55)(56).

L'isolement du fluor par électrolyse de la solution de difluorure d'hydrogène de potassium et de fluorure d'hydrogène liquide est l'un des travaux les plus importants de Moissan. L'hydrogène produit par ce procédé s'accumulait à l'électrode négative, tandis que le fluor était isolé à l'électrode positive. Aujourd'hui encore, le fluor élémentaire est préparé industriellement selon le procédé de Moissan (57)(58).

Le chimiste français Henri Moissan a reçu à Stockholm le prix Nobel de chimie en 1906, pour avoir isolé et étudié l'élément fluor et pour avoir introduit le four électrique dans la préparation des carbures métalliques et autres matériaux réfractaires (59).



**Figure 8 : Henri Moissan avec son four électrique (60)**



**Figure 9 : Le prix Nobel d'Henri Moissan et la cellule électrolytique de production de fluor (61)**

### 3. Propriétés biologiques

#### 3.1. Impact sur l'organisme

Le fluor est vital pour la santé des dents et des os. Environ 99 % du fluorure corporel se trouve dans les tissus calcifiés, où il protège contre les caries dentaires et contribue à la formation de nouveaux os. Toutefois, s'il est absorbé trop souvent, il peut agir de manière réversible et provoquer une détérioration des dents, des lésions rénales, osseuses, nerveuses et musculaires (62)(63).

##### 3.1.1. Besoins et apports conseillés

Les notions générales "Valeurs nutritionnelles de référence" (VNR) comprennent le Besoin moyen estimatif (BME), qui est défini par la quantité d'un nutriment qui répond aux besoins de la moitié des individus en bonne santé d'un âge, sexe et d'une étape de la vie déterminée pour un critère spécifique d'adéquation, l'Apport nutritionnel recommandé (ANR), qui couvre les besoins en nutriments de la quasi-totalité (97-98%) des personnes en bonne santé d'un sexe, d'un âge, d'une étape de la vie ou d'un état physiologique spécifique (comme la grossesse ou l'allaitement), ainsi que l'Apport suffisant (AS) et l'Apport maximal tolérable (AMT) ou la limite supérieure de sécurité (LSS), qui est la dose maximale d'un composant nutritif qui peut être consommée sans danger sur une longue durée (64)(65).

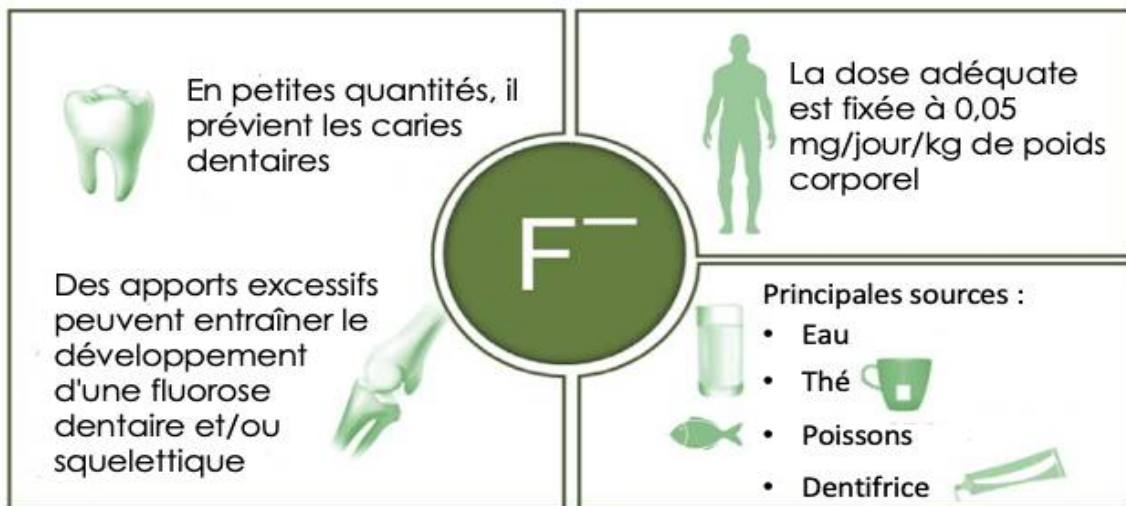


Figure 10 : L'apport adéquat de fluorure en fonction de ses effets bénéfiques/nocifs et les principales sources de fluorure pour l'homme (66)

Les études n'ayant pas permis de déterminer un besoin moyen estimé, et donc de calculer un apport nutritionnel recommandé pour le fluorure, un apport suffisant (AS) a été élaboré. Il n'est pas une exigence et ne doit pas être interprété comme telle, il s'agit plutôt d'un apport moyen ou médian d'un groupe de personnes en bonne santé, dont on suppose qu'elles atteignent leurs besoins quotidiens en nutriments (67)(68).

Les AS en fluorure (pour les personnes âgées de 7 mois et plus) sont fondés sur la prévention des caries dentaires. L'apport maximal tolérable a été calculé à partir de données sur le risque de développer des signes précoces de fluorose squelettique (69).

L'apport suffisant (AS) en fluorure, toutes sources confondues, a été fixé par le Comité permanent chargé de l'évaluation scientifique des apports nutritionnels de référence à 0,05 mg/jour/kg de poids corporel. Cet apport est recommandé pour tous les âges au-delà de 6 mois, du fait qu'il confère un niveau élevé de prévention des caries dentaires dans une population sans engendrer d'effets secondaires indésirables, notamment une fluorose dentaire modérée (70).

D'après un article publié par OMS, l'Agence américaine de protection de l'environnement limite le niveau de contamination à 4,0 mg/litre pour protéger contre la fluorose squelettique, et une valeur secondaire (valeur indicative) de 2 mg/litre pour protéger contre la fluorose dentaire modérée à grave (71).

**Tableau 3 : Apport nutritionnel de référence pour le fluorure (72)**

Apports nutritionnels de référence en fluorure			
tranche d'âge	poids de référence en kg	apport suffisant mg/jour	l'Apport maximal tolérable mg/jour
Enfants 0-6 mois	7	0.01	0.7
Enfants 6-12 mois	9	0.5	0.9
Enfants 1-3 ans	13	0.7	1.3
Enfants 4-8 ans	22	1	2
Enfants 9-13	40	2	10
Filles 14-18	57	3	10
Garçons 14-18	64	3	10
Femmes 19 ans et plus	61	3	10
Hommes 19 ans et plus	76	4	10

### **3.1.2. Métabolisme**

La connaissance des différents aspects du métabolisme du fluorure est fondamentale, non seulement pour une bonne compréhension des impacts biologiques de ce dernier sur l'homme, mais également pour augmenter les ressources disponibles pour prévenir et traiter les cas d'excès de fluorure.

Après ingestion, les concentrations plasmatiques de fluorure connaissent une augmentation élevée en raison de l'absorption rapide au niveau de l'estomac. C'est un processus qui est dépendant du pH et qui différencie le fluorure des autres halogènes et de la plupart des autres éléments (73).

#### **3.1.2.1. Absorption**

En l'absence de concentrations élevées de cations bi- et trivalents comme le calcium, l'aluminium et le magnésium, qui risquent de complexer le fluorure et de produire des composés insolubles comme le fluorure de calcium ( $\text{CaF}_2$ ) ou encore le fluorure de magnésium ( $\text{MgF}_2$ ), entre 80 et 90 % environ d'une quantité de fluorure ingérée est absorbée par le tractus gastro-intestinal. L'absorption du fluorure se fait par diffusion passive (pas en opposition à un gradient de concentration), elle est relativement rapide, avec un temps de demi-vie ( $t_{1/2}$ ) d'environ 30 minutes. Elle n'est pas influencée par les changements de température ou les inhibiteurs métaboliques (74) (75).

Néanmoins, la vitesse d'absorption est influencée par plusieurs autres facteurs, notamment la solubilité du composé fluoré ingéré. Les composés à haute solubilité, tels que le fluorure de sodium ( $\text{NaF}$ ) et le fluorure d'hydrogène ( $\text{HF}$ ), entraînent une absorption plus rapide (76).

À la différence de la plupart des autres substances, entre 20% et 25% de la quantité totale de fluorure consommée est absorbée par l'estomac, tandis que le reste est absorbé au niveau de l'intestin grêle proximal. Bien que l'absorption du fluorure par l'estomac soit rapide, le taux d'absorption est conditionné par l'acidité gastrique et la vitesse de vidange gastrique(77).

En d'autres termes, plus l'acidité gastrique est élevée, plus la quantité de fluorure absorbée est importante. En entrant dans l'environnement acide de la lumière gastrique, le fluorure  $F^-$  se convertit en HF, une molécule non chargée qui franchit facilement les membranes cellulaires, y compris la muqueuse gastrique (78).

De ce fait, la concentration maximale de fluorure plasmatique est plus importante en environnement acide qu'en milieu neutre. En effet, la dépendance au pH de son absorption a une répercussion directe non seulement sur le traitement des cas de toxicité aiguë du fluorure, mais également sur les applications thérapeutiques. De plus, une vidange gastrique retardée peut entraîner une absorption plus lente et plus faible du fluorure, conduisant à une concentration plasmatique réduite (79)(80).

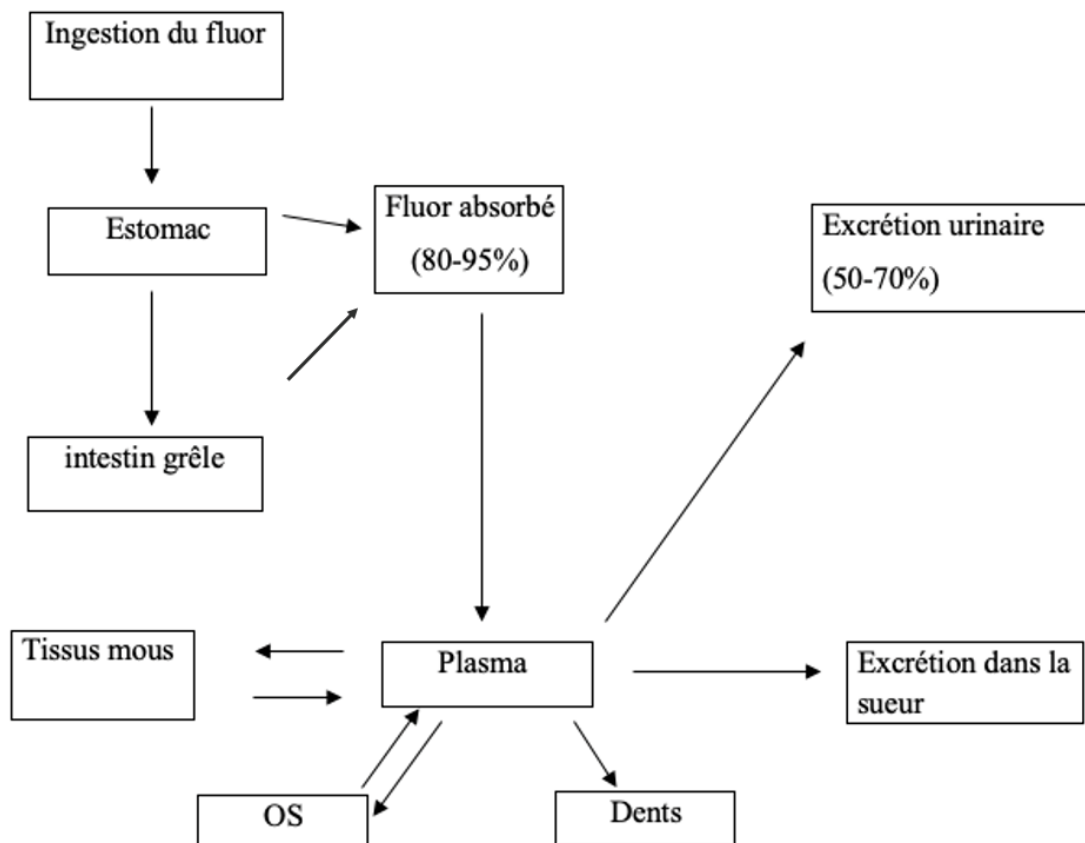


Figure 11 : Schématisation du métabolisme du fluorure au sein de l'organisme humain(81)

### 3.1.2.2. Distribution

Une fois absorbé, le fluor est rapidement distribué par la circulation sanguine dans tout le corps. Cela provoque une hausse à court terme des niveaux de fluorure plasmatique dans les 10 minutes suivant l'ingestion et atteignent un pic de concentration dans un délai de 20 à 60 minutes (82).

Le plasma est en effet considéré comme le milieu principal de la distribution du fluorure. Il s'agit du fluide à partir duquel et dans lequel le fluorure doit passer pour être distribué. Cette concentration décroît rapidement, généralement dans les 3 à 6 heures succédant au pic, en raison de l'absorption de ce dernier par les tissus durs et de son élimination efficace par les reins (83).

La majeure partie du fluorure absorbé ( entre 25 à 35% chez les adultes en bonne santé), est absorbée par les tissus calcifiés où le fluorure est réversiblement lié et peut à nouveau être libéré au niveau du plasma quand sa concentration diminue (84)(85).

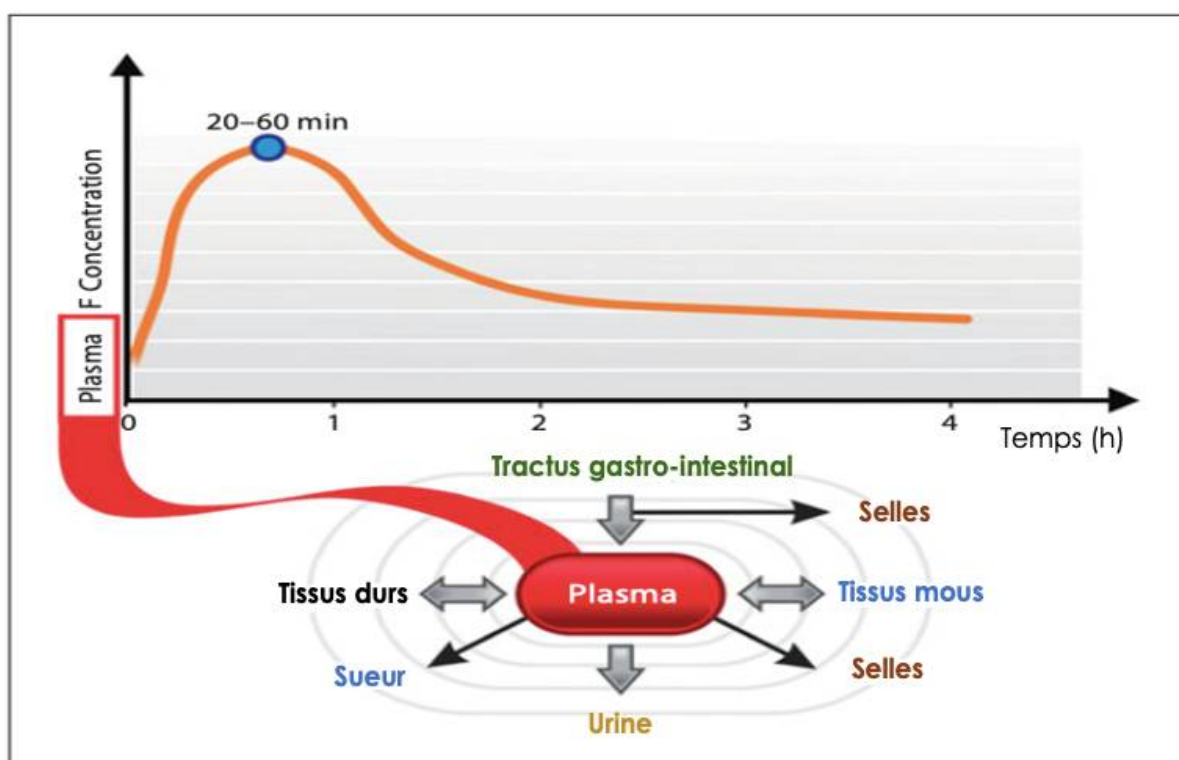


Figure 12 : Courbe de variation de la concentration plasmatique après l'ingestion d'une quantité de fluorure (77)

### **3.1.2.3. Excrétion**

Le fluorure absorbé est déposé en provenance du sérum vers les tissus minéralisés tandis que le reste est excrété essentiellement dans l'urine et, en plus faible quantité, dans les selles, la sueur, la salive et le lait maternel (86).

L'excrétion urinaire du fluorure représente la principale voie métabolique d'élimination du fluorure de l'organisme. Elle est conditionnée par de nombreux facteurs, à savoir les taux plasmatiques de fluorure, le débit de filtration glomérulaire (DFG), le pH de l'urine, son débit et d'autres facteurs (87).

Les régimes alimentaires comportant une grande proportion de légumes et de fruits entraînent un pH urinaire à tendance alcaline. Cependant, les régimes riches en protéines entraînent une acidification de l'urine. Ces variations du pH urinaire influencent à leur tour l'excrétion fractionnelle du fluorure urinaire, des études récentes ont estimé que l'excrétion fractionnelle de fluorure urinaire pour les jeunes adultes en parfaite santé était de l'ordre de 78% (88).

### **3.1.3. Effets généraux sur le corps**

#### **3.1.3.1. Au niveau du système nerveux**

Les effets nocifs du fluorure sur notre organisme sont plus prononcés dans le système nerveux. Une surexposition à long terme engendre des troubles de la mémoire, de la concentration et du sommeil, ou encore, des perturbations neurologiques, comme une diminution du nombre de neurones et la perte de matière grise, ce qui peut potentiellement accélérer la progression des désordres neurodégénératifs (89).

Le fluorure est en effet susceptible de traverser la barrière placentaire, ainsi que la barrière hémato-encéphalique (BHE). Il est donc particulièrement menaçant pour les enfants, chez qui il peut entraîner des retards de développement cognitif et, éventuellement, des difficultés d'apprentissage (90).

Les études épidémiologiques publiées récemment soutiennent l'idée qu'un taux élevé en fluorure au cours du développement précoce peut engendrer des déficits de quotient intellectuel (QI) qui peuvent être importants (91).



Les effets nocifs d'un surplus de fluorure dans l'organisme ont aussi été constatés dans d'autres organes humains, à savoir l'estomac, les intestins ou le foie, qui est l'un des sites d'accumulation de fluorure les plus importants et dont le métabolisme est affecté par l'ingestion de quantités excessives de ce dernier entraînant ainsi une perturbation de son homéostasie, stimule la nécrose et l'apoptose hépatocellulaires ou encore entraîne un état inflammatoire de même qu'un stress oxydatif (92)(93).

### **3.1.3.2. Rein**

Les reins représentent la principale voie d'excrétion des fluorures de l'organisme (50-60% d'excrétion). C'est l'organe le plus souvent touché en raison de l'absorption du fluorure au niveau des tubules rénaux. Une consommation prolongée de l'eau potable fluorée concentrée (8 ppm ou plus), a été rapportée comme favorisant les pathologies rénales du fait des modifications structurelles et fonctionnelles du rein (94).

Les modifications structurelles provoquées par la toxicité du fluorure incluent le gonflement, la dégénérescence de l'épithélium tubulaire, la fibrose, l'atrophie des glomérules et la nécrose tubulaire. Tous ces changements structurels entraînent une augmentation de la créatinine et de l'azote uréique sériques (95).

Par ailleurs, il a été amplement rapporté que les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) présentent un risque accru de toxicité chronique au fluorure. Cela implique que les enfants qui ont été touchés par l'accumulation/toxicité du fluorure à travers l'eau de boisson et l'alimentation et dont les reins sont déjà atteints, seront encore plus malades à l'âge adulte en raison de la poursuite de la consommation d'eau et d'aliments à forte teneur en fluorure, pour finalement devenir des sujets atteints d'IRC (96).

### **3.1.3.3. Thyroïde**

La glande thyroïde est considérée comme l'organe du corps le plus sensible aux Fluorures. Les hormones thyroïdiennes affectent de nombreuses fonctions vitales à savoir la température corporelle, l'appétit, les niveaux d'énergie, la croissance, le développement du squelette, le tonus et l'agilité musculaires, le rythme cardiaque, l'équilibre des fluides, la glycémie, les fonctions du système nerveux central, les fonctions intestinales, le métabolisme des graisses, des glucides et des protéines dans le sang, ainsi que de nombreux autres facteurs (97).

Des études menées dans des zones endémiques confirment que la glande thyroïde est sensible à la charge en fluorure. L'hormone thyroïdienne (TSH) est une hormone hypophysaire qui stimule la glande thyroïde pour lui permettre de produire les hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3), un taux élevé de TSH indique une glande thyroïde sous-active ou une hypothyroïdie (98).

Le fluorure et l'iode sont tous les deux des halogènes. Le fluor, sous sa forme ionique  $F^-$ , déplace facilement l'iode  $I^-$  au niveau de l'organisme, du fait qu'il est beaucoup plus léger et par conséquent plus réactif. En effet, l'activité de l'un des halogènes est inversement proportionnelle à son poids atomique (99).

En d'autres termes, un halogène peut en déplacer un autre d'un poids atomique plus élevé, mais ne peut pas en faire de même pour un élément avec un poids plus faible, d'où l'antagonisme fluorure-thyroïde-iode qui, à son tour, entraîne une interférence avec l'absorption d'iode (100).

La fonction thyroïdienne déficitaire avec un niveau élevé de TSH en raison d'une surexposition au fluorure a été signalée chez les enfants comme chez les adultes dans les zones endémiques de fluorure. Le diagnostic d'hypothyroïdie était presque deux fois plus fréquent dans les zones entièrement fluorées par rapport aux zones non fluorées (101).

Une étude récente a été réalisée pour déterminer l'impact de la fluoration de l'eau sur les hormones thyroïdiennes humaines. Deux groupes de participants ont été inclus : des sujets atteints de maladies thyroïdiennes, qui n'étaient pas encore traités et des sujets témoins, dont la fonction thyroïdienne est normale ne présentant aucune anomalie. Les malades ainsi que les témoins ont présenté des valeurs de TSH plus élevées lorsque les concentrations de fluorure dans l'eau sont plus importantes. En d'autres termes, il a été démontré que le fluor a des répercussions sur les hormones thyroïdiennes humaines, en particulier la TSH et la T3, même à une concentration réglementaire inférieure à 0,5 mg/l (102).

### **3.2. Impact sur la dentition**

Le fluorure est un élément naturel qui renforce les dents et empêche leur détérioration. Son rôle carioprotecteur est reconnu depuis les années 1930 quand les différences de prévalence des caries entre les communautés ont été associées à la concentration naturelle de fluorure dans l'eau de boisson (103).

Les fluorures protègent les dents contre les caries en rendant l'émail plus résistant à l'action des acides, ils accélèrent par ailleurs l'accumulation de minéraux sains dans l'émail, ce qui ralentit d'avantage l'apparition des caries. Des études montrent même que dans certains cas, le fluorure peut arrêter une carie dentaire déjà installée. Chez les enfants de moins de 6 ans, le fluorure est incorporé dans l'émail des dents permanentes, ce qui leur confère une plus grande résistance à l'action des bactéries et des acides apportés par les aliments (104).

Les caries dentaires surviennent lorsque des bactéries acidogènes colonisées à la surface des dents métabolisent des glucides fermentescibles en sucre et, de là, en acides (par exemple, l'acide acétique, butyrique, formique, lactique et propionique), qui déminéralisent l'émail des dents (105).

Le fluorure incorporé dans l'émail des dents en développement de manière pré-éruptive donne une structure dentaire cristalline avec une résistance accrue aux caries. Cependant, l'action majeure du fluorure se fait par voie topique après l'éruption de la dent dans la bouche. Aujourd'hui, il y'a un consensus sur le fait que l'effet prédominant du fluorure ( $F^-$ ) n'est pas systémique en modifiant de manière pré-éruptive la structure de l'émail, mais essentiellement local et dont les effets bénéfiques se poursuivent tout au long de la vie. En effet, le cycle de déminéralisation et de reminéralisation dentaire se déroule en permanence au cours de la vie de la dent et, explique pourquoi les effets topiques du fluorure sont bénéfiques pour toutes les tranches d'âge (106)(107).

Le fluor a pour fonction de :

- Limiter la solubilité de l'émail au contact de l'acide en transformant l'hydroxyapatite en fluorhydroxyapatite (FHA)/fluorapatite (FA) qui sont moins solubles.
- Réduire et inverser la déminéralisation des dents.
- Favoriser la reminéralisation ou la restauration de l'émail dentaire au niveau des régions déminéralisées par les acides.
- Inhiber le métabolisme des bactéries acidogènes responsables des caries dentaires (108)(109).

### 3.2.1. Mécanisme d'action

Le fluorure est présenté par deux formes : Topique et systémique. Les fluorures topiques permettent de fortifier les dents déjà existantes dans la bouche. Dans ce mode d'administration, le fluorure est imprégné à la surface des dents, augmentant ainsi leur résistance à la carie. Il apporte une protection locale à la surface de la dent, il regroupe les dentifrices, les rince-bouche et les produits fluorés appliqués par des professionnels (110).

Les fluorures systémiques sont ceux qui sont ingérés par notre organisme et viennent s'incorporer aux structures dentaires en formation. Quand ils sont administrés de manière régulière durant la période de développement des dents, ils se fixent sur l'ensemble de la surface et assurent une protection contre les caries (111).

Les fluorures systémiques peuvent également apporter une protection topique en raison de la présence du fluorure ingéré dans la salive, qui baigne en permanence les dents et constitue un réservoir de fluorure qui peut être intégré à la surface de la dent pour prévenir la carie. le fluorure s'incorpore également à la plaque dentaire et facilite la reminéralisation (112).

Les caries dentaires surviennent lorsque la plaque dentaire, un film gluant de bactéries à la surface des dents, se nourrit de sucre et de débris alimentaires pour produire de l'acide. Au fil du temps, ces acides interagissent avec la surface de l'émail dentaire, éliminant les minéraux ou la déminéralisant. Jusqu'aux années 1960, on considérait que les lactobacilles étaient les principaux germes pathogènes responsables des caries dentaires du fait qu'ils sont fortement acidogènes (capables de transformer de manière rapide le sucre en acide) et acidophiles (en mesure de survivre dans des conditions de pH faible) (113).

Ensuite, et après une succession d'expériences et de recherches, il a été conclu que les caries étaient une maladie infectieuse et transmissible, le regard s'est alors tourné vers les streptocoques, en particulier *Streptococcus mutans* qui est le principal agent étiologique des maladies carieuses. En plus de son aptitude à adhérer à la dent et à former un biofilm, le potentiel de *S.mutans* à causer des caries dentaires résulte également de sa capacité à se développer au sein d'un microenvironnement oral acide (114).

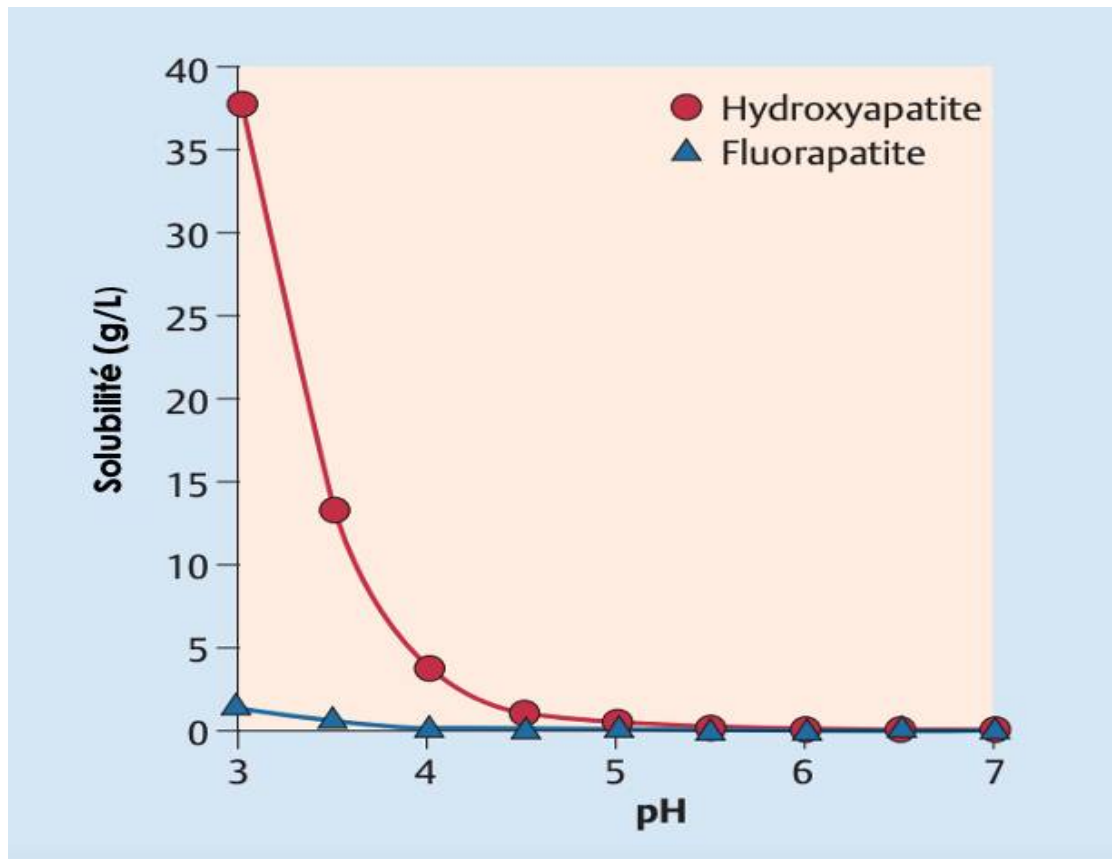
*S. mutans* exprime au moins trois glucosyltransférases Gtfs génétiquement distinctes : GtfB, qui produit essentiellement des glucanes insolubles riches en liaisons  $\alpha$ -1,3 glycosidiques, GtfC, qui génère un mélange de glucanes insolubles et solubles (avec des liaisons  $\alpha$ -1,6), et GtfD, qui synthétise majoritairement des glucanes solubles (115).

Grâce à la fonction de ses GTFs, qui sont des enzymes qui catalysent le clivage du saccharose en fructose et en glucose, pour ensuite exploiter l'énergie libérée par le fractionnement de la liaison glycosidique pour transférer simultanément le résidu de glucose à un polymère de glucane en formation (116).

Les GTFs générés par *S. mutans* remplissent un rôle crucial dans le processus cariogène, du fait que le glucane produit par les GTFs améliore la formation du biofilm ainsi que la colonisation des bactéries cariogènes. De plus, la production des glucanes s'accompagne également de l'augmentation de la quantité d'acides produits, et contribuent à localiser les acides produits à la matrice glucanique et à l'interface de l'émail pour constituer une zone de scellement acide, qui favorise la dissolution de l'émail dentaire et le développement des caries dentaires (117).

L'hydroxyapatite est le minéral principal qui intervient dans la construction de l'émail des dents définitives. Tout au long de la croissance des dents, l'émail est continuellement confronté à de multiples processus de déminéralisation, mais également à d'importants phénomènes de reminéralisation (118).

Avec la présence de fluorure dans un milieu acide, la dissolution de l'hydroxyapatite de calcium est fortement ralentie. L'action majeure consiste à inhiber la déminéralisation de l'émail. Contrairement à l'hydroxyapatite (HAP), la fluorapatite (FAP) présente une plus grande résistance aux acides, ce qui entraîne une déminéralisation plus faible (la déminéralisation de l'HAP et de la FAP commence respectivement vers un pH de 5,5 et 4,6) (119).

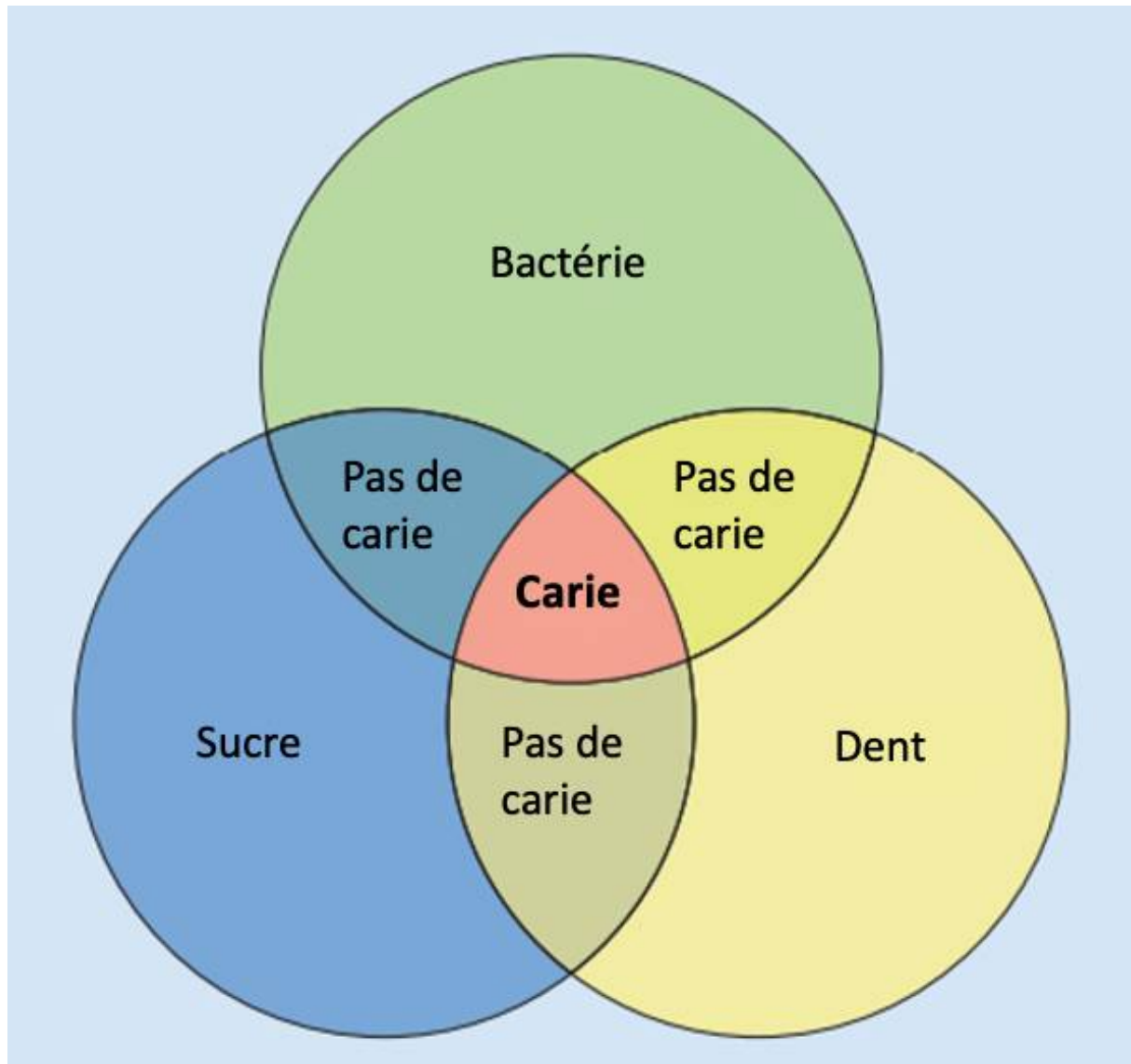


**Figure 13 : Variation de la solubilité de l'hydroxyapatite et de la fluorapatite en fonction du pH (120)**

Il existe plusieurs bactéries cariogènes dans le fluide de la plaque dentaire, la plus importante étant *S.mutans*, la combinaison des bactéries buccales et des sucres de certains aliments, boissons gazeuses et sucreries peut produire de l'acide lactique. Avec le temps, les conditions acides conduisent à une lente dissolution de l'émail, créant ainsi des caries dentaires (121).

Au niveau de la plaque dentaire, le fluor inhibe l'énolase (enzyme de la glycolyse) et empêche les bactéries de produire des polysaccharides, puis de se fixer sur la surface dentaire. Ainsi, des concentrations élevées en fluorures ralentissent la formation de la plaque dentaire, diminuent la production d'acide lactique et participent à la prévention de la carie (122).

Quand le fluorure est présent à des concentrations suffisantes, il adhère à la surface du cristal, attirant les ions calcium et phosphate afin de former une fluorapatite reminéralisée et résistante aux acides. Son incorporation aux dents pendant leur développement n'est pas considéré comme un facteur majeur de prévention des caries, c'est plutôt la présence quotidienne de fluorure dans la plaque dentaire et la salive qui joue un rôle important, notamment une exposition régulière au fluor dans l'eau potable, les dentifrices et les préparations topiques est importante pour la prévention des caries (123).



**Figure 14 : Diagramme résumant l'étiologie des caries dentaire (124)**

## 4. Utilisations

### 4.1. En médecine dentaire

#### 4.1.1. Généralités sur les dents

Les dents sont des excroissances calcifiées se trouvant au sein de la cavité buccale. Incorporées à la mâchoire supérieure (maxillaire) et à la mâchoire inférieure (mandibule), les dents humaines sont hétérodontes (des dents diversifiées dans leur forme et leur fonction). Quatre classes de dents sont retrouvées au niveau de la cavité buccale : les incisives, les canines, les prémolaires et les molaires (125).

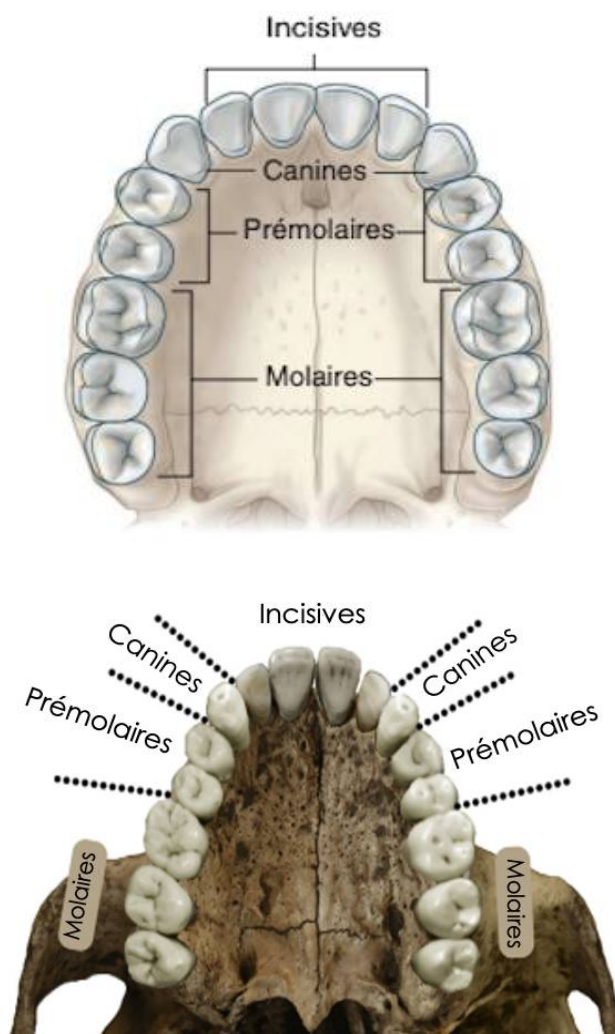


Figure 15 : Répartition de la dentition permanente chez l'humain (126)



Les êtres humains acquièrent deux sortes de dents au cours de leur vie. La première série est représentée par les dents primaires (également appelées dents de lait), et constituent les premières dents à se développer dans la bouche, leur formation commence pendant la période prénatale vers 14 semaines in utero, et s'achève vers l'âge de 3 ans. Les dents primaires sont ensuite substituées, au cours de l'enfance, par des dents permanentes (également appelées dents définitives) selon la séquence d'éruption qui peut varier d'une personne à une autre (127)(128).

Les dents se forment dans les parties profondes des mâchoires, pour ensuite faire éruption à travers le tissu gingival une fois que la dent est quasi-complète. À la différence des formes variables des autres éléments du squelette, la morphologie de la couronne dentaire ne peut être modifiée après son éruption que par l'attrition (usure de la dent), la rupture ou la déminéralisation (129).

La morphologie des dents est un outil efficace pour distinguer les populations au sein d'une espèce, ainsi que les espèces au sein d'un genre. Cela fait de la dentition une pièce maîtresse dans de nombreuses analyses comparatives des populations et de l'évolution. En outre, les dents représentent les seuls tissus durs de notre organisme qui sont directement observables sans avoir recours à la dissection ou à la radiographie (130).

#### **4.1.2. Anatomie de la dent**

Toute dent permanente dispose d'une couronne et d'une racine. La couronne correspond à la fraction visible d'une dent au sein de la cavité buccale, tandis que la racine est la portion qui est fermement implantée au sein de l'os alvéolaire. Les dentures humaines comportent quatre sortes de tissus : les trois premiers sont l'émail, la dentine et le ciment, que l'on appelle les tissus durs minéralisés. Le quatrième, qui se nomme pulpe, est désigné comme étant un tissu mou non minéralisé (131).

L'émail est la substance la plus minéralisée du corps humain et apparaît nettement radio-opaque sur les radiographies. La dentine, qui représente la majeure partie de la couronne et des racines, se situe en profondeur de l'émail et est un peu moins calcifiée que ce dernier. La zone où l'émail et la dentine se rejoignent est appelée la jonction dentino-émail (JDE). Au niveau des racines des dents, le ciment est le tissu le plus externe et enveloppe la dentine sous-jacente, le contenu minéral du ciment est similaire à celui de la dentine (132).

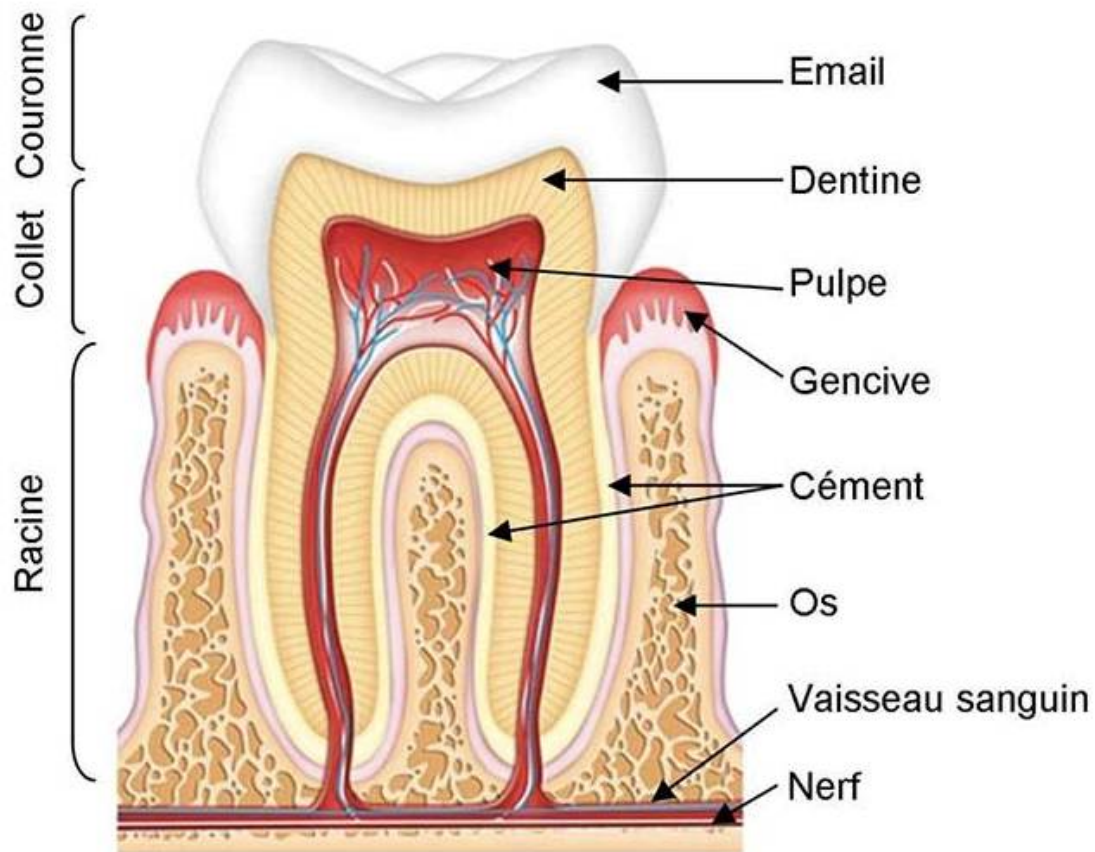


Figure 16 : Anatomie de la dent humaine (133)

#### 4.1.3. Prévalence de la carie dans le monde

La santé bucco-dentaire est indissociable de la santé générale et du bien-être. Les affections bucco-dentaires sont répandues partout dans le monde et pèsent lourdement sur les économies mondiales et la santé des populations, réduisant ainsi de manière considérable la qualité de vie des personnes atteintes. Les caries non traitées représentent un défi majeur de santé publique dans la plupart des pays du monde (134).

La carie dentaire représente la quatrième maladie chronique la plus coûteuse à traiter selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elle correspond notamment à la pathologie la plus souvent associée à la santé bucco-dentaire chez les enfants d'âge scolaire. L'OMS estime à 60-90% le taux d'enfants touchés par la carie dentaire, ce qui signifie que six à neuf enfants sur dix sont atteints (135).

Il est estimé à environ 3,5 milliards, le nombre de personnes touchées par les pathologies bucco-dentaires à travers le monde. Environ 2,4 milliards de personnes, soit 36% de la population mondiale souffrent de caries dentaires sur leurs dents permanentes. En outre, les caries non traitées des dents de lait sont la dixième affection la plus répandue, touchant 621 millions d'enfants dans le monde (136) (137).

La carie dentaire est une des maladies infantiles chroniques les plus courantes. En raison du manque d'éducation sanitaire et de l'insuffisance des mesures de prévention, la prévalence de la morbidité est élevée et affecte fortement l'état de santé des enfants, son incidence est d'ailleurs cinq fois plus élevée que celle de l'asthme (138)(139).



**Figure 17 : Pourcentages d'enfants âgés entre 5 et 6 ans présentant des caries dentaires en 2017-2018.(140)**

D'après une enquête épidémiologique réalisée en 2012 au Maroc :

Les caries dentaires affectent en effet plus de 81,8% des enfants âgés de 12 ans, 86,67% des adolescents âgés de 15 ans, ou encore, 91,8% des adultes âgés dans la tranche d'âge comprise entre 35 et 44 ans. L'indice CAO (ou nombre moyen de dents cariées, absentes ou obturées) est égal à 4,82 pour les enfants de 12 ans, 5,54 du côté des adolescents de 15 ans, et 14,87 auprès des adultes de 35 à 44 ans (141).

#### **4.1.4. Conséquences reliées à la carie**

La santé bucco-dentaire a des répercussions tant sur le plan physique que psychologique. Les enfants souffrant de caries dentaires ont des difficultés à dormir, à jouer, à manger, à réaliser des activités scolaires et présentent des troubles de la communication en raison de dents manquantes, décolorées ou endommagées. Globalement, elle affecte la croissance physique, l'estime de soi et le développement social des enfants (142)(143).

Une santé bucco-dentaire dégradée par la présence de caries peut avoir des conséquences importantes pour toutes les familles, à la fois sur le plan financier et social. Cet impact peut prendre différents aspects, comme par exemple la nécessité de visites répétées aux cabinets dentaires, ainsi qu'un traitement de restauration potentiellement coûteux (144).

Dans des stades avancés, les caries affectent la pulpe de la dent et détruisent la structure dentaire, ne laissant que quelques fragments de racines qui sont susceptibles d'entraîner des ulcérations et des abcès, si elles ne sont pas prises en charge, les caries finissent par provoquer la perte des dents (145).

Plusieurs études ont démontré une association entre l'hygiène buccale et les résultats positifs en matière de santé, ils ont conclu qu'une meilleure hygiène bucco-dentaire permet de mieux prévenir les infections respiratoires et les risques de décès par pneumonie chez les personnes âgées hospitalisées ou en maison de retraite. Une autre étude récente a révélé que le brossage régulier des dents était associé à des taux plus faibles de maladies cardiovasculaires (146)(147).

#### **4.1.5. Coûts associés à la carie**

Les caries dentaires sont assimilées à un coût économique qui découle des sommes dépensées directement pour traiter la maladie ainsi que des coûts indirects liés à la perte de productivité due principalement à l'absentéisme au travail. Conformément aux données les plus récentes, les caries représentent à elles seules une très grande partie de la charge totale des maladies dentaires à travers le monde (148).

Les plus récentes analyses disponibles rapportent que le coût économique mondial des affections dentaires atteint 544 milliards de dollars, répartis en 357 milliards de dollars de coûts directs de traitement et 187 milliards de dollars de pertes de productivité. En supposant que 45 % de cette charge économique peut être attribuée aux caries, l'estimation qui en résulte est une charge économique mondiale de 245 milliards de dollars soit 161 milliards de dollars de coûts directs de traitement de la carie et 84 milliards de dollars de pertes indirectes de productivité liées à cette maladie (149).

Pour bien illustrer ces chiffres, le diabète, qui fait l'objet d'une attention particulièrement importante, représente des dépenses mondiales évaluées à 760 milliards de dollars (150).

#### **4.1.6. Fluor et prévention bucco-dentaire**

La prévention des caries dentaires pendant l'enfance et l'adolescence est jugée prioritaire pour les services dentaires et considérée comme plus rentable que son traitement (151).

Les principales raisons qui expliquent le poids des caries dentaires à travers le monde sont en relation avec la consommation élevée de sucres et l'exposition insuffisante au fluor (152)(153).

Il est évident que le fluor est un élément essentiel dans la prévention de la carie dentaire, étant donné qu'il s'agit de la première ligne de défense, avec l'éducation, pour prévenir l'apparition des caries. À l'heure actuelle, le fluorure utilisé dans le cadre de la prévention des caries provient principalement de l'eau fluorée, des dentifrices et des bains de bouche (154).

Le recours au fluorure représente une avancée capitale en matière de santé publique. L'ajout contrôlé de fluor aux réserves d'eau potable dans les communautés où la concentration

de fluor est en dessous des niveaux optimaux pour obtenir un effet cariostatique a débuté en 1940, et depuis lors, des recherches approfondies ont confirmé la réduction satisfaisante des caries dentaires dans de nombreux pays (155).

La fluoration du sel à travers la production industrielle de sel fluoré a débuté en Suisse en 1955 et son usage s'est étendu à de nombreux pays situés dans diverses régions du monde, avec un succès similaire à celui de la fluoration de l'eau et dont l'efficacité a fait l'objet de nombreuses recherches et est bien documentée (156).

L'idée de fluorer le lait en tant que procédé alternatif pour l'administration systématique de fluor s'est également avérée efficace dans la prévention des caries dentaires. Les premières études ont révélé que le fluor ajouté au lait ne modifie pas son goût ni ses autres caractéristiques et qu'il est bien absorbé (157).

Il a été estimé avantageux que le fluor soit intégré à un aliment important pour les nourrissons et les jeunes enfants, et que la consommation de lait fluoré ne soit pas obligatoire pour tous, mais uniquement pour ceux qui en ont le plus besoin et qui acceptent de le recevoir (158).

Le fluor est la mesure clé de la prévention et du contrôle des caries dentaires, toutefois il est tout aussi capital d'encourager vivement d'autres mesures et comportements fondés sur des données fiables qui favorisent et préservent une bonne santé bucco-dentaire, à savoir (159) :

- Adoptez une bonne hygiène dentaire
- Choisir des aliments sains comme les fruits, le fromage et les légumes
- Limitez les aliments et les boissons sucrés
- Optez pour des visites régulières chez le dentiste
- Évitez le tabac
- Consommer une eau fluorée du robinet
- Faire en sorte que les enfants bénéficient d'un examen dentaire avant l'âge de deux ans

## 4.2. Traitement de l'ostéoporose

Les fractures liées à l'ostéoporose posent un problème majeur de santé publique. Elles se situent généralement au niveau de la hanche, de la colonne vertébrale et de l'avant-bras. Les fluorures possèdent une action puissante sur la fonction des cellules osseuses, la structure osseuse et la solidité des os (160).

Le processus dynamique de remodelage osseux est assuré par une étroite coordination entre la formation osseuse et l'absorption osseuse grâce aux activités des ostéoblastes et des ostéoclastes. Cet équilibre délicat est susceptible d'être rompu à la suite d'une hyperfonction des ostéoclastes induite par diverses conditions pathologiques, notamment l'inflammation et les troubles métaboliques et endocriniens (161)(162).

Le fluorure est connu pour avoir une grande affinité pour les os, avec approximativement 99% du fluorure corporel fixé aux tissus calcifiés. À des doses thérapeutiques destinées au traitement de l'ostéoporose ( $\geq 10$  mg/jour), il a été prouvé que le fluor est en mesure d'augmenter la densité minérale osseuse (163).

Les ions fluorures stimulent en effet la prolifération des ostéoblastes et inhibent l'activité des ostéoclastes, entraînant ainsi une élévation de la masse osseuse. Au cours d'une corticothérapie, il a été démontré que l'administration de faibles doses de  $F^-$  et de  $1,25(OH)_2 D_3$ , permet de réduire le risque de fractures vertébrales et protège contre la perte osseuse chez les patients concernés.(164)

L'anion fluorure est en mesure de remplacer l'hydroxyle dans les cristaux d'hydroxyapatite pour conduire à la formation de fluorapatite, et par conséquent modifier la structure cristalline du tissu osseux en le dotant d'une meilleure stabilité et une résistance supérieure à la dissolution acide que l'hydroxyapatite (165)(166).

Le rôle anabolique du fluorure sur les os est largement reconnu. Pourtant, la reconnaissance du fluorure en tant que traitement efficace de l'ostéoporose a été entravée par des complications potentiellement graves et par des essais cliniques révélant des résultats variables. Une réponse excessive de l'os au fluorure peut provoquer une toxicité du fluorure, qui se traduit par la formation d'un os mal minéralisé et mécaniquement défectueux.(167)

### 4.3. Utilisations en médecine nucléaire

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie nucléaire non invasive. Elle fournit des images sensibles à résolution modérée de la biodistribution d'un radiotracteur in vivo en utilisant des composés biologiquement actifs, des substrats, des ligands ou des médicaments marqués par des émetteurs de positons (168).

Ces agents radiomarqués sont principalement administrés par voie intraveineuse, distribués en fonction du flux sanguin et utilisés ou traités d'une manière pratiquement identique à leurs homologues non radioactifs (169).

L'isotope le plus couramment employé dans les examens TEP est le fluor-18. Il s'agit d'un isotope du fluor dont la demi-vie est d'environ 110 minutes. Ce traceur est très utile en raison de sa longue demi-vie, et du fait qu'il se désintègre en émettant des positons ayant la plus faible énergie, ce qui contribue à l'acquisition d'une imagerie à résolution élevée (170).

Les émetteurs de positons tels que le F18 sont employés pour marquer des substrats comme le désoxyglucose afin de créer un produit radiopharmaceutique, le fluor-18 fluorodésoxyglucose (FDG). Ce dernier est ensuite transporté vers l'organe d'intérêt par la circulation (171).

La TEP repose sur l'évaluation du métabolisme du glucose dans les tissus par la mesure du FDG accumulé. Ce dernier étant un analogue du glucose, il a tendance à s'accumuler au niveau des tissus ayant une forte dépendance au glucose, comme les tumeurs et les cellules inflammatoires. Le FDG est incorporé dans la cellule par les transporteurs de glucose (GLUT), puis phosphorylé par les hexokinases (HXK) en FDG-6-phosphate, qui est stocké dans la cellule (172).

Cette accumulation de  $^{18}\text{F}$ -FDG dans les cellules cancéreuses, se traduit par des signaux positifs dans les scanners FDG-TEP. Cependant, les mécanismes d'accumulation de  $^{18}\text{F}$ -FDG dans les tissus cancéreux sont complexes. Ces facteurs sont divisés en éléments liés à la tumeur (par exemple, le métabolisme du glucose, la différenciation histologique, le facteur vasculaire, la taille de la tumeur et l'hypoxie) et en éléments non liés à la tumeur (par exemple, un taux élevé de glucose sérique et une inflammation locale) (173)(174).



La TEP constitue un développement révolutionnaire de la médecine nucléaire en associant biochimie, chimie médicinale et radiochimie. Ses applications sont nombreuses dans plusieurs spécialités médicales comme par exemple (175) :

- En neurologie : Le FDG peut contribuer à visualiser les variations du métabolisme du glucose dans diverses parties du cerveau, facilitant ainsi le diagnostic de diverses affections neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer, l'épilepsie et les traumatismes cérébraux (176)(177).
- En oncologie : La TEP au FDG est utilisée pour le diagnostic et le suivi de plusieurs tumeurs malignes tels que le cancer du poumon, les lymphomes, le carcinome colorectal, le mélanome malin, le carcinome de l'œsophage, le cancer de la tête et du cou, le carcinome de la thyroïde et le cancer du sein (178)(179).
- Cardiologie : Dans les affections cardiovasculaires, le FDG peut aider à visualiser l'athérosclérose provoquée par l'accumulation de macrophages et l'ischémie myocardique qui en résulte (180).
- Affections inflammatoires : L'application clinique du FDG dans les maladies infectieuses et inflammatoires concerne les infections orthopédiques, les affections rhumatologiques, l'ostéomyélite, l'iléite et la vascularite (181)(182).



**Figure 18 : Un patient en train de passer un TEP-scanner(183)**

#### **4.4. Autres utilisations du fluor**

##### **4.4.1. En industrie pharmaceutique**

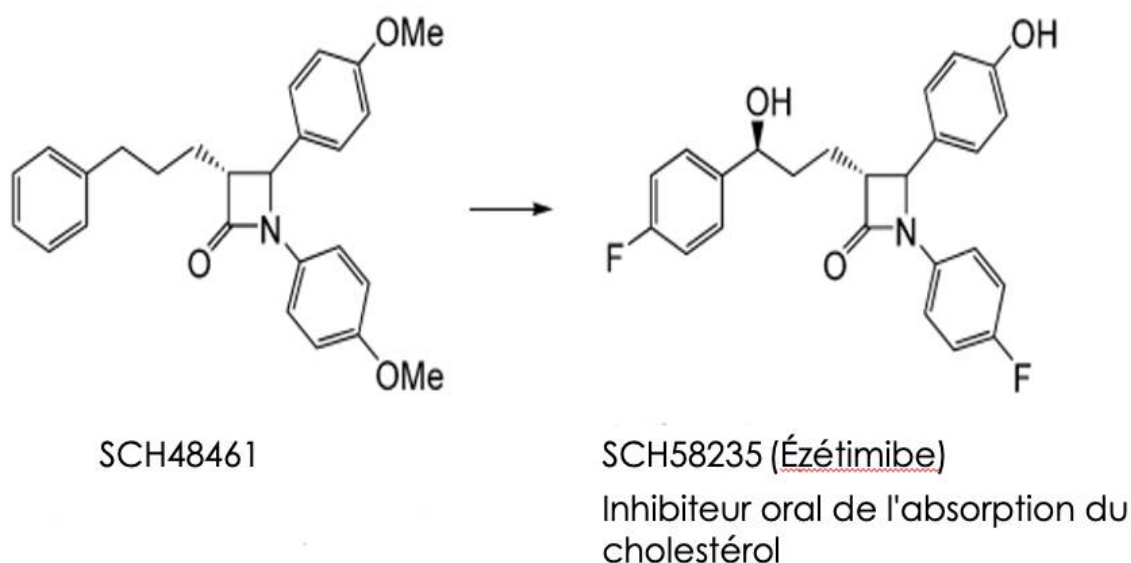
Les différentes propriétés du fluor font de lui un atome exceptionnel. Cependant, la chimie médicinale traditionnelle, fondée sur le recours à des composés naturels ou à des dérivés étroitement apparentés, où les composés contenant du fluor sont peu nombreux, a fait que les composés fluorés étaient peu présents en chimie médicinale avant les années 1970. Actuellement, de nombreux dérivés fluorés sont synthétisés en permanence dans la recherche pharmaceutique, et sont largement utilisés dans le traitement de diverses pathologies, il s'agit notamment d'agents anticancéreux, d'antidépresseurs, d'agents anti-inflammatoires, d'anesthésiques et de médicaments du système nerveux central (184)(185).

La substitution du fluor a été largement étudiée dans la recherche pharmaceutique comme moyen de renforcer l'activité biologique et d'augmenter la stabilité chimique ou métabolique. Les facteurs essentiels à prendre en compte lors de la synthèse de composés fluorés sont les suivants (183) :

- La taille particulièrement petite de l'atome de fluor (rayon de van der Waals de 1,47 Å), proche à celle de l'hydrogène (rayon de van der Waals de 1,20 Å).
- La capacité du fluor à attirer fortement les électrons.
- Une stabilité plus élevée de la liaison C-F par rapport à la liaison C-H.
- Une lipophilie plus importante du fluor par rapport à l'hydrogène.

La faible stabilité métabolique est un obstacle fréquent dans de nombreux projets de développement de médicaments. Les composés lipophiles ont une nette tendance à être oxydés par les enzymes hépatiques, en particulier le cytochrome P450. Il existe diverses approches pour éviter ce problème, l'une d'elles consiste à bloquer le site métaboliquement labile avec un substituant de fluor et à espérer que le petit atome de fluor n'entravera pas la liaison avec la protéine cible. En effet, cette démarche est souvent utilisée et a conduit à de nombreux composés efficaces (186).

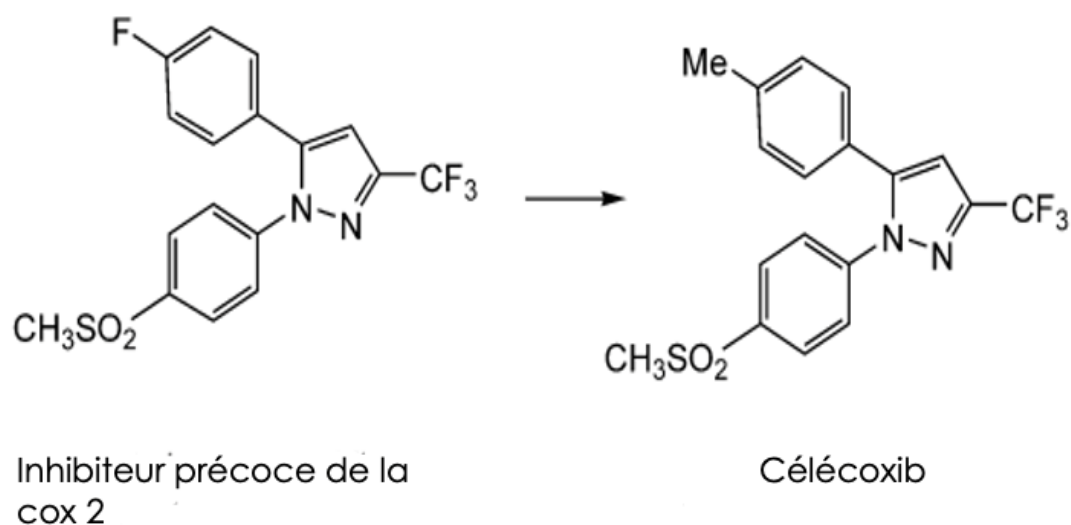
Un exemple particulièrement intéressant est la découverte de l'ézétimibe. Un inhibiteur de l'absorption du cholestérol et qui constitue un excellent exemple du rôle de la substitution du fluor à partir du composé moyennement puissant SCH48461. Le verrouillage de deux sites métaboliquement labiles de la molécule par des substituants fluorés a considérablement contribué à la découverte du SCH58235 (ézétimibe). En effet, l'introduction d'atomes de fluor a empêché l'oxydation du noyau phényle en phénol et la désalkylation du groupe méthoxy (187)(188).



**Figure 19 : Développement de l'ézétimibe (SCH58235) par optimisation du chef de file SCH48461 à travers le blocage de deux sites métaboliquement labiles par des substituants fluorés. (189)**

Un autre exemple récent montrant le puissant impact du fluor sur la stabilité métabolique est la mise au point de l'inhibiteur de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2), le célécoxib, qui est employé comme anti-inflammatoire non stéroïdien. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été mis au point pour diminuer le risque d'ulcération peptique associé aux inhibiteurs non sélectifs de la COX et ils ont été largement prescrits jusqu'au retrait d'un membre de cette classe de médicaments, le rofécoxib, en 2004 après que les données des essais cliniques aient mis en évidence que les inhibiteurs de la COX-2 provoquaient une augmentation significative des crises cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux (190).

Le rôle du fluor dans la découverte de ce composé est intéressant. Son retrait du composé principal qui est caractérisé par une stabilité métabolique extrêmement élevée, et qui se traduit par une demi-vie biologique très longue, a pu être abaissée à des niveaux plus acceptables en remplaçant un atome de fluor par un groupe méthyle métaboliquement labile (191).



**Figure 20 : Développement de l'inhibiteur de la COX 2, le célécoxib par le remplacement d'un groupe fluor par un méthyle.(189)**

#### **4.5. Recommandations sur l'usage du fluor**

D'un point de vue théorique, les caries peuvent être évitées par une hygiène buccale optimale et une abstinence de sucre. Cependant, la pratique a démontré que cette démarche n'est efficace que dans des cas individuels, pour l'ensemble de la population, une prévention efficace des caries n'est toujours pas réalisable sans le recours au fluor sous différentes formes (192).

L'utilisation des différentes préparations fluorées augmente son efficacité, d'autre part, un dosage correct est essentiel pour éviter le risque de fluorose dentaire. Le dentifrice fluoré est généralement recommandé à tous les individus, quel que soit le risque de carie, deux fois par jour, avec de légères adaptations pour les enfants, l'agence center for disease control and prevention (CDC) recommande que les enfants de moins de 2 ans n'utilisent pas de dentifrice fluoré. De ce fait, la consultation d'un professionnel et l'évaluation des risques sont nécessaires avant l'utilisation de dentifrices fluorés pour ces enfants (193)(194).

Des études récentes indiquent que les comprimés de fluorure ne devraient être prescrits qu'aux enfants qui sont confrontés à un risque élevé de caries et qui n'utilisent pas régulièrement d'autres moyens de fluoruration (par exemple, l'eau potable fluorée, le sel de table fluoré). En cas d'utilisation des comprimés, il est recommandé de les utiliser régulièrement en les suçant ou en les laissant fondre dans la bouche, l'effet des fluorures étant essentiellement local sur la dent, la prescription de comprimés fluorés est désormais rare ou a été abandonnée dans la grande majorité des pays (195).

Par ailleurs, les composés fluorés appliqués par des professionnels, tels que les vernis ou les gels, sont recommandés surtout lorsque le risque de caries est élevé, quand appliqués quatre fois par an, ces produits améliorent l'effet préventif des caries (196).

## **5. Détection et mesures**

Les biomarqueurs, c'est-à-dire les marqueurs biologiques, permettent de dépister et de mieux prévenir les maladies à travers l'identification des changements au niveau des systèmes biologiques ou des échantillons. Plus précisément, ils ont été définis comme des altérations cellulaires, biochimiques ou moléculaires qui sont mesurables dans des milieux biologiques tels que les tissus, les cellules ou les fluides humains, et qui révèlent une exposition à un agent chimique environnemental, tel que le fluorure. Les biomarqueurs ne permettent pas de diagnostiquer les maladies mais constituent un indicateur de la maladie ou d'un état physiologique altéré (197)(198).

Le fluorure peut être facilement détecté au niveau des tissus biologiques tels que l'urine, le plasma, les os, les ongles, la salive, l'émail des dents, et les cheveux. Le fluorure urinaire est le plus souvent employé pour évaluer le degré d'exposition au fluorure et il s'est avéré être un excellent indicateur de l'apport quotidien total en fluorure. L'urine, le plasma et la salive peuvent être utilisés en tant que biomarqueurs pour les expositions aiguës (199)(200).

Cependant, les mesures doivent être réalisées peu de temps après l'exposition en raison de la rapide élimination du fluorure, les taux de fluorure osseux et unguéaux permettent de quantifier l'exposition au fluorure à long terme (201)(202).

Le principal inconvénient de l'utilisation des os en tant que biomarqueur pour évaluer l'exposition au fluorure est la complexité et le caractère invasif de la collecte des échantillons. En effet, la plupart des études qui ont évalué les concentrations du fluorure osseux ont recueilli des échantillons post mortem ou provenant de patients subissant une chirurgie orthopédique, ce qui limite fortement l'utilité de ce biomarqueur (203).

Les échantillons d'ongles, quant à eux, sont obtenus de manière non invasive, ils sont facilement transportés et stockés sur de longues périodes de temps sans être altérés. Les ongles, surtout ceux du gros orteil (hallux), présentent une masse suffisamment importante pour l'analyse des fluorures, ainsi que leur taux de croissance est supérieur à celui des autres ongles du pied. Ils ont été recommandés comme biomarqueurs de l'apport en fluorures, de plus, les ongles des orteils sont moins exposés aux agents contaminants externes que les ongles des mains (204)(205).

Bien que tous les échantillons aient été prélevés au même moment pour chaque patient, les concentrations de Fluorure des ongles et cheveux sont étroitement liées à la consommation moyenne de Fluorure et à la concentration plasmatique au cours de leur formation et non à l'exposition qui a eu lieu le jour du prélèvement. La faible corrélation entre l'ingestion de Fluorure et sa concentration au niveau capillaire indique que les cheveux peuvent être un biomarqueur peu fiable pour évaluer l'exposition au Fluorure.(206)

Parmi les contraintes qui entravent l'utilisation des cheveux en tant que biomarqueurs, on peut citer la méthode d'échantillonnage et la quantité requise : les cheveux doivent être prélevés aussi près que possible du cuir chevelu, sur une surface relativement importante, afin de disposer d'une quantité suffisante pour l'analyse, ce que certains sujets peuvent ne pas accepter (207).



*Chapitre II :*  
*Toxicité et écotoxicité*



# **1. Toxicité aigue**

## **1.1. Sources d'exposition**

Si de faibles doses de fluorure sont bénéfiques pour l'intégrité générale des dents et os, une toxicité aiguë peut se produire comme c'est le cas pour pratiquement toutes les substances aux quelles l'homme est exposé. L'ingestion d'une dose élevée de fluorure sur une très courte période est susceptible d'entraîner un empoisonnement (208).

Bien qu'elle soit signalée de manière occasionnelle, une intoxication aiguë au fluorure peut cependant être fatale. Elle se produit généralement en raison de la consommation accidentelle d'une solution de fluorure ou de sels de fluorure confondus avec du sucre ou de la farine, par inhalation à travers les voies respiratoires suite à des rejets de fluorure d'hydrogène gazeux ou par voie cutanée à travers d'éclaboussures de solution d'acide fluorhydrique. Indépendamment de la voie d'exposition, les effets du fluorure sont les mêmes et le pronostic vital est mis en jeu (209)(210).

## **1.2. Symptômes et mécanisme de toxicité**

La gravité des symptômes de la toxicité aiguë au fluorure varie en fonction du type et de la nature chimique du composé ingéré, de l'âge et du temps passé entre l'exposition et le début de la prise en charge. À titre d'exemple, le fluorure de sodium (NaF) est plus toxique étant donné qu'il est plus soluble et libère de plus grandes quantités de fluorure par rapport au fluorure de calcium (CaF) qui est un composé moins soluble (211)(212).

Le fluorure se combine avec l'acide chlorhydrique au niveau de l'estomac pour former de l'acide fluorhydrique (HF). L'effet corrosif de l'HF sur la muqueuse gastrique est à l'origine de symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales (213)(214).

Ensuite, ces symptômes gastro-intestinaux sont suivis d'un collapsus accompagné de pâleur, fatigue, une respiration superficielle, des bruits cardiaques faibles, d'une peau humide et froide, cyanose, des pupilles dilatées, d'une hypocalcémie associée à une hyperkaliémie et, au bout de deux à quatre heures peut entraîner la mort de la personne intoxiquée. Parmi les autres symptômes possibles, on trouve la paralysie musculaire, les spasmes carpo-pédal et les spasmes des extrémités (215)(216)(217).

L'hypotension et l'arythmie grave, y compris la fibrillation ventriculaire, sont également susceptibles de se produire. Elles résultent généralement de la combinaison des effets des perturbations des électrolytes, y compris l'hypocalcémie, l'hyperkaliémie et les actions directes du fluorure sur les tissus cardiaques et vasculaires (218)(219).

Le fluorure interagit avec plusieurs systèmes enzymatiques, notamment la cholinestérase et les enzymes intervenant dans la glycolyse (c'est-à-dire la Na-K ATP-ase), entraînant un efflux de potassium ce qui peut expliquer la faiblesse neuromusculaire, la dépression cardiaque et celle du système nerveux central. Une hypomagnésémie (<0,65 mmol/L) et une hyperkaliémie (>6,5 mmol/L) ont également été signalées dans le cadre de la toxicité du fluorure, probablement en raison de la capacité du fluorure à se lier aux ions positifs (220).

### **1.3. Évaluation des doses de toxicité aiguë**

La dose toxique probable (DTP) représente la dose d'une substance dans l'organisme qui, au-delà de ce seuil, peut être associée à des symptômes mettant en danger la vie du patient et nécessitant un traitement immédiat. La DTP du fluorure est estimée à 5 mg/kg de poids corporel lorsque la dose de 15 mg/kg a été dépassée, un traitement d'urgence est alors indispensable (221).

Pour autant, et bien que 5 mg/kg suffisent pour provoquer le décès des sujets intoxiqués, cela ne signifie pas que des doses inférieures à 5 mg/kg doivent être jugées sans danger. En effet, les symptômes de toxicité aiguë du fluorure (par exemple, douleurs gastro-intestinales, vomissements, diarrhée, maux de tête) peuvent être observés à des doses bien inférieures aux doses létales (222).

La quantité de fluorure considérée comme létale est d'environ 32-64 mg/kg de poids corporel sous forme de fluorure de sodium (NaF). Ainsi, pour un adulte avec un poids d'environ 70 kg, le décès suite à un empoisonnement au fluorure nécessiterait l'ingestion de 5 à 10 g. Chez les enfants de 3 à 6 ans pesant en moyenne 20 kg, un apport d'environ 640 mg (l'équivalent de 4 à 5 tubes de dentifrice) serait en effet suffisante pour être fatale (223)(224).

## 1.4. Traitement

Le traitement des cas graves ou menaçant le pronostic vital de toxicité aiguë au fluorure doit viser à minimiser l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal, accroître l'excrétion urinaire (il est important de maintenir un bon débit urinaire, vu que le fluorure est également néphrotoxique) et conserver les fonctions vitales à des niveaux stables (225).

La prise en charge doit être effectuée le plus vite possible étant donné que le fluorure est rapidement absorbé par l'estomac et les intestins. En raison de la forte affinité du calcium pour le fluorure, son absorption peut être ralentie et limitée par la prise orale de 1 % de chlorure de calcium ou de gluconate de calcium ou, si ces solutions ne sont pas disponibles, une quantité de lait aussi importante que possible peut être utilisée (226).

Du fait que la dose exacte de fluorure ingérée n'est presque jamais déterminée avec exactitude, la gravité de l'intoxication doit être jugée sur la base des signes et symptômes cliniques. Une ventilation artificielle et une perfusion intraveineuse doivent être mises en place dès l'arrivée à l'hôpital, des échantillons de sang sont à prélever à l'arrivée, puis toutes les heures pour le dosage du fluorure sérique, du pH et des gaz du sang, et de la biochimie sanguine, en particulier le calcium et le potassium. Une administration intraveineuse de gluconate de calcium est envisageable pour prévenir l'hypocalcémie, ainsi que du glucose pour inverser l'hyperkaliémie, et de lactate de sodium ou de bicarbonate de sodium pour minimiser l'acidose et augmenter le débit et le pH urinaires, afin d'accroître le taux d'excrétion urinaire de fluorure. Ces diverses mesures et traitements doivent être poursuivis jusqu'à ce que les paramètres vitaux soient stabilisés et que les valeurs chimiques sanguines se soient normalisées pendant au moins 24 à 48 heures (227)(228).

**Tableau 4 : Traitement d'urgence en cas d'une intoxication aiguë aux fluorures (229)**

Quantité de fluor ingérée en mg par poids en kg	Traitement
Inférieure à 5 mg/kg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrer du calcium par voie orale (lait) pour soulager les symptômes GI ; Surveiller le patient durant les prochaines heures.</li> <li>2. Le vomissement provoqué n'est pas requis.</li> </ol>
Supérieure à 5 mg/kg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vider l'estomac en provoquant des vomissements à l'aide d'un émétique. En ce qui concerne les patients ayant un réflexe nauséux déprimé en raison de leur âge (&lt; 6 mois), du syndrome de Down ou d'un retard mental grave, les vomissements provoqués sont contre-indiqués et une intubation endotrachéale doit être effectuée avant le lavage gastrique.</li> <li>2. Administrer du calcium soluble par voie orale sous n'importe quelle forme (du lait, du gluconate de calcium à 5 % ou une solution de lactate de calcium).</li> <li>3. Hospitaliser et mettre sous surveillance pendant quelques heures.</li> </ol>
Supérieure à 15 mg/kg	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Admettre en urgence à l'hôpital.</li> <li>2. Provoquer des vomissements.</li> <li>3. Mettre en place une surveillance cardiaque et se préparer à des arythmies cardiaques.</li> <li>4. Administrer lentement par voie intraveineuse 10 ml de solution de gluconate de calcium à 10 %. Il est possible d'administrer des doses supplémentaires si des manifestations cliniques de tétanie, ou d'allongement de l'intervalle Q-T, apparaissent. Les électrolytes, en particulier le calcium et le potassium, doivent être surveillés et corrigés si nécessaire.</li> <li>5. Un débit urinaire suffisant doit être assuré en ayant recours à des diurétiques si nécessaire</li> </ol>

## **2. Toxicité chronique**

La toxicité chronique se définit par une exposition à des niveaux élevés de fluorure pendant une période relativement longue. Étant donné que le fluorure n'a d'affinité que pour les tissus minéralisés, il existe un certain risque pour les dents et les os, mais il y a toutefois des caractéristiques particulières qui les distinguent. Pour les dents la phase critique se limite à l'âge de l'enfant où ils sont en cours de développement (effet systémique pré-éruptif), alors que pour les os le risque se poursuit durant toute la vie de la personne. Il existe par ailleurs des différences quant au mécanisme d'action du fluorure dans le développement de la fluorose dentaire et osseuse (squelettique), puisque les dents (émail) et les os se forment de manière complètement différente (230)(231).

### **2.1. Fluorose dentaire**

La fluorose dentaire a été signalée pour la première fois en 1901, et était au début considérée comme étant une perturbation du développement de l'émail dentaire entraînant la formation d'un émail à plus faible teneur en minéraux et à porosité accrue (232).

L'étendue et la gravité de la fluorose dentaire est proportionnelle à la dose et au moment de l'apport en fluorure. Une ingestion plus importante pendant les périodes sensibles du développement des dents entraîne une fluorose plus grave. Il est intéressant de noter que des individus qui consomment des niveaux similaires de fluorure peuvent présenter des niveaux différents de fluorose dentaire, ce qui indique une influence génétique, les dents touchées sont résistantes à la carie et la structure dentaire détériorée se présente sous la forme de zones d'émail blanc opaque sans éclat, pouvant présenter des taches de couleur jaune à brun foncé (233)(234).

Les études sur les liens entre le moment de l'apport en fluorure et la fluorose se sont surtout portées sur les incisives centrales maxillaires du fait qu'elles sont les dents les plus importantes d'un point de vue esthétique. L'exposition à des concentrations élevées de fluorure au cours des deux premières années de la vie est en général le facteur de risque le plus important pour le développement de la fluorose au niveau des dents en début d'éruption (235).



**Figure 21 : Exemples d'images photographiques montrant les degrés de gravité de la fluorose dentaire(236)**

Il est indispensable de connaître les mécanismes qui interviennent dans la formation normale de l'émail pour comprendre comment le fluor affecte son développement.

L'émail dentaire est créé par les améloblastes qui se différencient en cellules polarisées et commencent à sécréter une matrice extracellulaire. Les caractéristiques morphologiques des améloblastes et la texture de la matrice extracellulaire qu'ils sécrètent sont utilisées pour déterminer les stades de développement de l'émail (237).

Le processus de formation de l'émail (amélogénèse), ou développement de l'émail, se produit en plusieurs étapes (pré-sécrétion, sécrétion, transition et maturation), dont deux sont sans doute les plus importantes : l'étape de sécrétion et celle de maturation (238).

Au cours de la phase de sécrétion, les protéines de l'émail sont sécrétées et sont nécessaires pour soutenir et mettre en place les cristaux d'HA émergents lorsque la couche d'émail atteint sa pleine épaisseur (239).

À ce stade, l'émail acquiert une épaisseur maximale mais est constitué d'une substance molle, semblable à du fromage, qui est facile à dissocier de la dentine par des techniques mécaniques ce qui est dû aux niveaux élevés de protéines encore présents dans la matrice de l'émail. En raison des quantités élevées de protéines produites et sécrétées, les améloblastes sécrétoires sont grands, avec un réticulum endoplasmique (RE) et des corps de Golgi bien développés (240).

Les améloblastes élaborent également une structure conique spécifique au niveau de la surface apicale, connue sous le nom de prolongement de Tomes. C'est un point de repère facilement reconnaissable à partir duquel la tige d'émail va se développer et diverses protéines nécessaires à la formation de l'émail sont sécrétées. Au cours de ce processus, les améloblastes produisent quatre protéines différentes dans la matrice de l'émail, trois sont des protéines structurelles présumées et une protéinase. Les protéines structurelles sont l'amélogénine (AMELX), l'améloblastine (AMBN) et l'énaméline (ENAM), et la protéinase est la métalloprotéinase matricielle 20 (MMP20). L'amélogénine représente environ 80 à 90% de la matière organique de la matrice de l'émail au stade sécrétoire, tandis que l'améloblastine et l'énaméline représentent respectivement environ 5 % et 3 à 5 % (241) (242).

À la fin de la sécrétion, les améloblastes perdent leur prolongement de Tomes et déposent une dernière couche d'émail aprismatique avec de petits cristaux. Les cellules se convertissent en améloblastes de maturation en passant par un court stade de transition, où les protéines de la matrice de l'émail subissent une protéolyse suivie d'une élimination progressive de la matrice (243).

Cette étape est suivie d'une phase de maturation au cours de laquelle la matrice finale est éliminée et le contenu minéral final est acquis. Les améloblastines et les amélogénines sont éliminées pendant cette phase par le biais des protéinases (MMP20 et KLK4) qui clivent ces substances, les débris sont engloutis par les améloblastes, et l'émail se transforme en un tissu fortement minéralisé. La moitié des améloblastes subissent une apoptose pendant l'amélogénèse, le reste meurt à la fin du processus, l'amélogénèse s'arrête donc au moment de l'éruption dentaire et l'émail atteint sa pleine épaisseur (244)(245).

L'hypominéralisation accrue dans l'émail fluoré a été attribuée à un retard dans l'élimination de l'amélogénine au stade de la maturation dû à un effet inhibiteur du fluor sur les protéinases de la matrice de l'émail MMP20 et KLK4 (kallikréine-4) qui éliminent les protéines de la matrice de l'émail au fur et à mesure que la minéralisation progresse. Ce retard dans le processus d'élimination altère la croissance des cristaux et rend l'émail plus poreux(246)(247).

Pour résumer, les effets du fluorure sur l'émail conduisant à une fluorose dentaire peuvent être divisés en plusieurs stades, bien qu'il soit probable qu'il existe également d'autres mécanismes (248) :

- Une incorporation accrue de fluorure au sein des cristaux de la matrice de l'émail en formation au cours de la phase sécrétoire entraîne une liaison amélogénine/apatite accrue qui peut modifier la minéralisation de l'apatite.
- L'hydrolyse des amélogénines liées aux cristaux d'apatite en croissance au stade sécrétoire par MMP20 est retardée au niveau des apatites renfermant du fluorure, ce qui entraîne une augmentation relative des amélogénines au stade de transition/de maturation de la formation de l'émail.
- Au stade de transition, le fluorure est rapidement introduit dans la matrice poreuse de l'émail, ce qui entraîne une hausse de la formation d'apatite contenant du fluorure, cette augmentation retarde l'hydrolyse des amélogénines liées à l'apatite par MMP20 et KLK4 tout au long de la phase de transition.
- L'hydrolyse définitive des amélogénines liées aux cristaux d'apatite contenant du fluorure par KLK4 est retardée au cours de la phase de maturation.

### **2.1.1. Méthodes pour évaluer la fluorose dentaire**

#### **2.1.1.1. Généralités**

Divers systèmes de notation diagnostique ont été conçus pour évaluer la prévalence et la gravité de la fluorose dentaire. Bien que chaque méthode soit employée pour évaluer les effets cliniques de l'exposition au fluorure sur la surface des dents, chaque approche est adaptée aux objectifs pour lesquels elle a été conçue à l'origine. Quatre indices cliniques servent à noter les conditions de fluorose, citons l'indice de Dean (DI), l'indice de Thylstrup-Fejerskov (TFI), l'indice de risque de la fluorose (FRI) et l'indice de fluorose de la surface des dents (TSIF) (249).



### 2.1.1.2. L'indice de Dean

L'indice de Dean correspond à l'un des indices les plus anciens, il est très couramment employé dans les études épidémiologiques et a été conçu par Henry Trendly Dean en 1934. Cet indice est fréquemment utilisé par l'OMS et demeure l'indice de référence dans les programmes de santé publique (250).

L'indice de Dean attribue un score aux deux dents les plus touchées. Ainsi, en fonction de la gravité de la fluorose, les deux dents sont notées et classées en 6 catégories conformément à leurs manifestations cliniques, y compris les dents normales, qui correspondent à un score de 0. Normale (0), douteuse (0,5), très légère (1), légère (2), modérée (3) et sévère (4) (251).

**Tableau 5 : Interprétation de chaque catégorie de l'indice de Dean(252)**

indice	Catégorie	Description
0	Normale	La surface de l'émail est lisse, vitreuse et habituellement d'un blanc crème pâle.
0.5	Douteuse	L'émail présente de légères aberrations par rapport à la translucidité de l'émail normal, quelques petites traces blanches à quelques taches.
1	Très légère	Zones opaques, blanches comme du papier, dispersées de façon irrégulière sur la dent mais touchant moins de 25 % de la surface labiale de la dent.
2	Légère	L'opacité blanche des dents est plus étendue, mais couvre moins de 50 % de la surface de la dent.
3	Modérée	La surface de l'émail présente des usures et la tache brune est souvent un élément défigurant.
4	Sévère	L'hypoplasie de la surface dentaire est prononcée avec des zones piquées et des taches brunes, les dents ont souvent un aspect de corrosion.



**Figure 22 : Image comparative des différents catégories de fluorose dentaire selon l'indice de Dean (253)**

### **2.1.1.3. L'indice de Thylstrup et Fejerskov**

L'indice de Thylstrup et Fejerskov (TFI) est employé pour diagnostiquer la fluorose, évaluée sur toutes les surfaces de toutes les dents. Cet indice est basé sur une échelle de neuf scores, allant de zéro (sans fluorose) à neuf (fluorose sévère). Le score fourni par chaque dent est basé sur la surface la plus atteinte par la fluorose, ainsi, les scores de un à quatre correspondent à une augmentation des niveaux d'opacité de l'émail, mais sans perte de structure. En revanche, les scores de cinq à neuf indiquent une perte d'émail dentaire, où plus le score est élevé, plus la sévérité est importante (254).

Selon Thylstrup et Fejerskov, ils ont mis au point leur indice dans le but de raffiner, modifier et étendre les concepts originaux élaborés par Dean. L'objectif principal étant de développer un système de classification plus sensible, ayant la capacité d'enregistrer les modifications de l'émail à des niveaux supérieurs à ceux étudiés par Dean, d'ailleurs l'indice TF se révèle très pertinent dans les régions où la fluorose dentaire est endémique (255).

Conformément à l'un des objectifs de cet indice, la catégorie " sévère " de Dean est répartie en 5 sous catégories afin d'enregistrer la grande variété de changements cliniques qui peuvent se produire chez les personnes qui consomment une eau à forte teneur en fluorure (256).

**Tableau 6 : Description des scores de l'indice TFI(257)**

score	Description
0	La translucidité normale de l'émail blanc crème brillant persiste après l'essuyage et le séchage de la surface.
1	De fines lignes blanches sont visibles sur toutes les parties de la surface dentaire, et correspondent à la position des périkymaties (lignes onduleuses à la surface de l'émail)
2	Les lignes blanches opaques sont plus accentuées et fusionnent parfois pour former de petites zones nuageuses dispersées sur toute la surface.
3	La fusion des lignes blanches se produit, et des zones nuageuses opaques apparaissent, d'autres lignes blanches sont également visibles entre les zones nuageuses.
4	L'ensemble de la surface présente une opacité marquée, avec un aspect blanc crayeux.
5	Surface piquetée, avec des piqûres rondes de moins de 2 mm de diamètre.
6	Les petites piqûres fusionnent dans l'émail opaque pour former des bandes de moins de 2 mm.
7	On remarque une perte de l'émail externe dans des zones irrégulières, et moins de la moitié de la surface est concernée.
8	La perte de l'émail le plus externe concerne plus de la moitié de l'émail.
9	La perte de la majeure partie de l'émail externe entraîne une modification de la forme anatomique de la dent.



Figure 23 : Images montrant des exemples des différents scores TFI (258)

### 2.1.1.4. L'indice de risque de fluorose

l'indice de risque de fluorose (FRI) a été mis au point par Pendrys en 1990 dans le but d'accroître la capacité des chercheurs à établir un lien entre le risque de fluorose et le stade de développement de la dentition permanente au moment de l'exposition au fluor. Le FRI évalue la fluorose sur quatre zones de l'émail de chaque dent : bord occlusal/incisif, tiers incisif, tiers médian et tiers cervical, les zones sont classées en fonction de l'âge auquel la formation de l'émail commence (259)(260).

L'indice sépare ensuite les zones de surface en deux classifications différentes en fonction de leur période de minéralisation : les zones de la classification I sont 10 zones de surface qui sont minéralisées au cours de la première année de vie. Les zones de la classification II sont 48 zones qui sont minéralisées au cours de la troisième année jusqu'à la sixième année de vie, les zones de surface qui sont principalement minéralisées au cours de la deuxième année de vie ne sont pas intégrées dans ce système de répartition, cette classification se justifie par le fait que des expositions différentes au fluorure semblent avoir des effets différents sur le développement de la fluorose dans les zones de surface qui sont minéralisées à différents moments de la vie (261)(262).

**Tableau 7 : Critères de diagnostic et système de notation pour l'indice de risque de fluorose FRI (263)**

Classification	Description
Négative 0	Absence totale de fluorose, coloration normale de la surface dentaire.
Douteuse 1	Des stries blanches ou des défauts fluorés couvrent 50 % ou moins de la zone de surface.
Légère à modérée 2	Plus de 50% de la zone affectée par des stries blanches typiques de la fluorose de l'émail.
Sévère 3	La zone présente des piqûres, des taches et des déformations, indiquant une fluorose sévère.
Opacité non fluorée 7	Zone de surface qui présente une opacité semble être une opacité non fluorée.
Exclue 9	Une zone de surface est classée comme exclue lorsque l'une des conditions ci-dessous existe : 1. Éruption incomplète 2. Présence d'un appareil orthodontique 3. Surfaces couronnées / restaurées 4. Présence de plaque / débris grossiers

### **2.1.1.5. L'indice de surface dentaire de la fluorose**

Le système classique de classification de la fluorose dentaire, défini par Dean, présente plusieurs inconvénients, le plus important est qu'un score unique est attribué à une dent plutôt qu'un score spécifique à chaque surface dentaire. Ainsi, les différences de gravité de la fluorose entre les diverses surfaces dentaires ne peuvent être déterminées, une autre caractéristique problématique de l'indice de Dean est l'inclusion d'une classe de diagnostic "douteuse", difficile à définir ou à évaluer avec précision. L'indice de Dean manque de sensibilité dans les régions où la teneur en fluorure dans l'eau est particulièrement élevée, dans ces régions, une grande partie des scores seront inclus dans seulement deux catégories, "modérée" et "sévère", de plus, comme une personne est placée dans une catégorie de fluorose en se basant uniquement sur les deux dents les plus sévèrement touchées, le score peut ne pas révéler la quantité globale ou la gravité de la fluorose dans la bouche (264)(265).

Avec le TSIF, un score distinct est attribué à chaque surface de dent antérieure non restaurée (incisives et canines) du côté labial et lingual et trois à chaque dent postérieure (prémolaires et molaires) du côté buccal, lingual et occlusal. Seules les surfaces des dents en pleine éruption sont évaluées avec le TSIF, et l'air n'est pas employé pour sécher les dents, du fait que les dents sont naturellement maintenues humides par la salive, elles doivent être examinées dans leur état le plus naturel afin de déterminer si elles présentent une fluorose dans des circonstances plus proches des interactions normales (266)(267).

**Tableau 8 : Critères cliniques et catégorisations pour l'indice de surface dentaire de la fluorose. (268)**

Score	Description
0	L'émail ne présente aucun signe de fluorose.
1	L'émail présente des signes évidents de fluorose, à savoir des zones de couleur blanche parcheminée qui représentent moins d'un tiers de la surface visible de l'émail. Cette catégorie comprend la fluorose limitée uniquement aux bords incisifs des dents antérieures et aux pointes des cuspides des dents postérieures.
2	La fluorose de teinte blanche parcheminée recouvre au moins un tiers de la surface visible, mais moins des deux tiers.
3	La fluorose blanche parcheminée occupe au moins deux tiers de la surface visible.
4	L'émail est recouvert de taches en plus de l'un des niveaux de fluorose précédents, la teinture est définie comme une zone de décoloration définitive qui peut aller du brun clair au brun très foncé.
5	L'émail présente des piqûres discrètes non accompagnées de signes de coloration de l'émail intact, La zone piquée est généralement colorée ou diffère en couleur de l'émail environnant.
6	Il existe à la fois des piqûres discrètes et des taches sur l'émail intact.
7	Il existe des piqûres confluentes de la surface de l'émail, de grandes zones d'émail sont parfois manquantes et l'anatomie de la dent peut être perturbée. Une coloration marron foncé est généralement présente.

### **2.1.1.6. Traitement**

Bien que le défaut d'émail provoqué par la fluorose dentaire soit définitif, la dénaturation des dents qui en résulte peut être atténuée, et dans certains cas supprimée par un recours à un soin cosmétique. Les choix de traitement de la fluorose varient en revanche suivant la gravité de la fluorose. Les trois méthodes de traitement les plus courantes sont les suivantes :

La micro-abrasion : L'abrasion consiste à éliminer la couche superficielle poreuse de l'émail, ainsi que les taches incrustées en appliquant un gel contenant un acide avec un composé abrasif, elle apporte généralement une nette amélioration de l'aspect esthétique dans les cas de fluorose légère et modérée et doit toujours être envisagée comme la première solution dans la gestion de ce type de taches (269)(270).

En revanche, si la fluorose est d'une gravité plus importante, l'abrasion n'est certainement pas une solution judicieuse car elle peut faire remonter à la surface de la dent un émail très poreux qui sera sujet à l'attrition.





**Figure 24 : Images de la technique de microabrasion utilisée sur un cas de fluorose dentaire (271)**

Pour les fluoroses sévères, les deux principales alternatives sont le collage composite et les facettes.

Le collage de composites : Le collage de composites consiste d'abord à rendre légèrement rugueuse la zone de l'émail abîmé. Après le mordantage de l'émail, une résine composite (de couleur compatible avec les dents du patient) est collée sur la surface visible de la dent (272).

Facettes en porcelaine : considérées comme le moyen de restauration le plus populaire en dentisterie esthétique, elles offrent d'excellents résultats esthétiques si un plan de traitement et un protocole adéquat sont utilisés lors des étapes de fabrication en clinique et en laboratoire. L'utilisation de facettes en céramique a pour but d'améliorer l'apparence de dents fluorées, améliorant ainsi le sourire du patient et, par conséquent, son estime de soi (273).

La durabilité et le degré de réussite clinique des facettes en porcelaine ont été largement évalués dans la littérature, il a été rapporté que les facettes en céramique fournissent une restauration durable et efficace avec une probabilité de survie estimée à 93,5 % sur 10 ans (274).

## **2.2. Fluorose osseuse**

La fluorose squelettique est une affection grave, résultant de l'ingestion chronique de grandes quantités de fluorure pendant de nombreuses années au cours des périodes de modelage (croissance) et/ou de remodelage osseux. Dans la fluorose squelettique, les os sont généralement plus faibles que la normale (275).

La résorption osseuse peut être perturbée par l'atteinte des ostéoclastes ou par le fait que le minéral osseux est moins facilement résorbé en raison des concentrations élevées de fluorure. Un os anormal est formé chez les sujets atteints de fluorose, qui présente une densité accrue, l'augmentation de la densité est généralement diffuse et peut compromettre le diagnostic d'un certain nombre d'autres pathologies. Une attention particulière est accordée aux effets de la fluorose sur la détection de la perte osseuse associée à l'âge chez les femmes post-ménopausées (276).

En effet, un apport excessif en fluorure risque de perturber les processus de formation et de résorption osseuse, pouvant entraîner des troubles du renouvellement osseux et aboutir à une fluorose squelettique. Le renouvellement osseux est un équilibre dynamique régulé par les ostéoblastes et les ostéoclastes, l'apport excessif en fluorure bouleverse cet équilibre, influençant la différenciation des ostéoblastes et des ostéoclastes et conduisant ainsi à l'apparition de diverses lésions osseuses, y compris l'ostéosclérose, l'ostéoporose et des modifications dégénératives des articulations (277).

### 2.2.1. Mécanisme de la fluorose osseuse

Le fluor est un oligo-élément qui est intégré au minéral osseux lors de la formation de l'os, il remplace le groupement hydroxyle dans l'hydroxyapatite, formant ainsi la fluorapatite. Le métabolisme osseux comprend le mécanisme de formation de l'os par les ostéoblastes et la dégradation de l'os par les ostéoclastes. Le fluorure a un impact sur le minéral osseux, les cellules osseuses et l'architecture osseuse. À des concentrations physiologiques, le fluorure accroît la masse osseuse, favorise la prolifération des ostéoblastes et leur activité par le biais de la régulation positive de marqueurs tels que la phosphatase alcaline (PAL), la protéine morphogénétique osseuse (PMO), et la GLA protéine osseuse (GPO). Les taux de PAL et de GLA sont plus importants chez les patients souffrant de fluorose squelettique que chez les personnes non atteintes (278)(279).

Toutefois, le fluorure est capable de stimuler l'activité ostéoblastique et de ralentir la minéralisation de l'os. De leur côté, les ostéoclastes sont issus des progéniteurs hématopoïétiques de la moelle osseuse et ne sont responsables que de la résorption osseuse. Le processus lié aux ostéoclastes est complexe. Des études ont montré que des concentrations importantes de fluorure favoriseraient la formation d'ostéoclastes, ou réduiraient le nombre d'ostéoclastes et diminueraient leur capacité de résorption osseuse, tandis que d'autres ont proposé que le fluorure a peu d'effet sur le nombre d'ostéoclastes et aucun impact sur leur production (280).

En effet, une consommation abusive de fluorure peut détruire les processus de formation et de résorption osseuse, ce qui peut entraîner des troubles du renouvellement osseux et aboutir à une fluorose squelettique. Le développement de lésions osseuses pourrait être lié à certaines voies et mécanismes de signalisation, le fluor influe sur le renouvellement des os en régulant certains facteurs, tels que le facteur de transcription Runx2 et le ligand RANKL (récepteur activateur pour facteur nucléaire  $\kappa$ B ligand) qui agissent comme des marqueurs des ostéoblastes et des ostéoclastes (281).

Le fluorure, par le biais de la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAPK), agit sur l'expression génétique et la viabilité cellulaire. De plus, la signalisation TGF $\beta$ -SMAD module l'expression de gènes essentiels (MMP13, Collagène de

type I, Collagène de type VII, Agrécane et Biglycane) qui participent à la formation de la matrice extracellulaire (MEC), une exposition au fluorure agit sur l'expression de ces gènes par le biais de la signalisation TGF $\beta$ -SMAD (282).

Les protéines collagéniques et non collagéniques avec les protéines de la matrice osseuse jouent un rôle majeur dans le maintien et la minéralisation de la structure biomécanique de l'os. Une ingestion trop importante de fluorure agit sur les protéines de la matrice osseuse, ainsi que sur les protéines collagéniques et non collagéniques, ce qui constitue un autre mécanisme de causalité possible de la fluorose osseuse (283)(284).

Il a été démontré que le fluorure pouvait entraver la synthèse du collagène de type I, diminuer le degré de réticulation du collagène ou encore affecter d'autres protéines du collagène, à savoir la synthèse du protéoglycane et l'expression des métalloprotéinases de la matrice (MMP). Dans l'ensemble, ces études indiquent que l'exposition au fluorure modifie la croissance, la formation de la MEC, la minéralisation osseuse et le développement du squelette, entraînant ainsi le développement de la fluorose (285)(286).

### **2.2.2. Symptômes de la fluorose osseuse**

À des stades précoces, la fluorose n'est généralement associée qu'à une raideur, un mal de dos et des douleurs articulaires qui pourraient évoquer un diagnostic de rhumatisme, de polyarthrite rhumatoïde, ou d'ostéomalacie. Les résultats radiologiques de la fluorose squelettique peuvent ne pas être évidents et, par conséquent, la plupart de ces cas sont soit diagnostiqués par erreur comme d'autres types d'arthrite, soit les patients sont traités symptomatiquement pour des douleurs sans diagnostic déterminé (287).

Les symptômes initiaux les plus courants sont des douleurs vagues et diffuses, des sensations de brûlure, de piquûre et de picotement dans les membres, une faiblesse musculaire, une fatigue chronique et une raideur des articulations avec une amplitude de mouvement réduite. Ces symptômes peuvent être considérés comme fonctionnels, mais peuvent en fait être des indicateurs précoces de dommages causés par le fluorure aux insertions tendineuses et aux ligaments ainsi qu'aux capsules articulaires (288)(289).

Au cours des stades ultérieurs, les douleurs dans les os deviennent permanentes et certains ligaments commencent à se calcifier. L'ostéoporose peut se manifester dans les os longs et les premiers symptômes de l'ostéosclérose (une affection dans laquelle les os sont encore plus denses) peuvent apparaître (290).

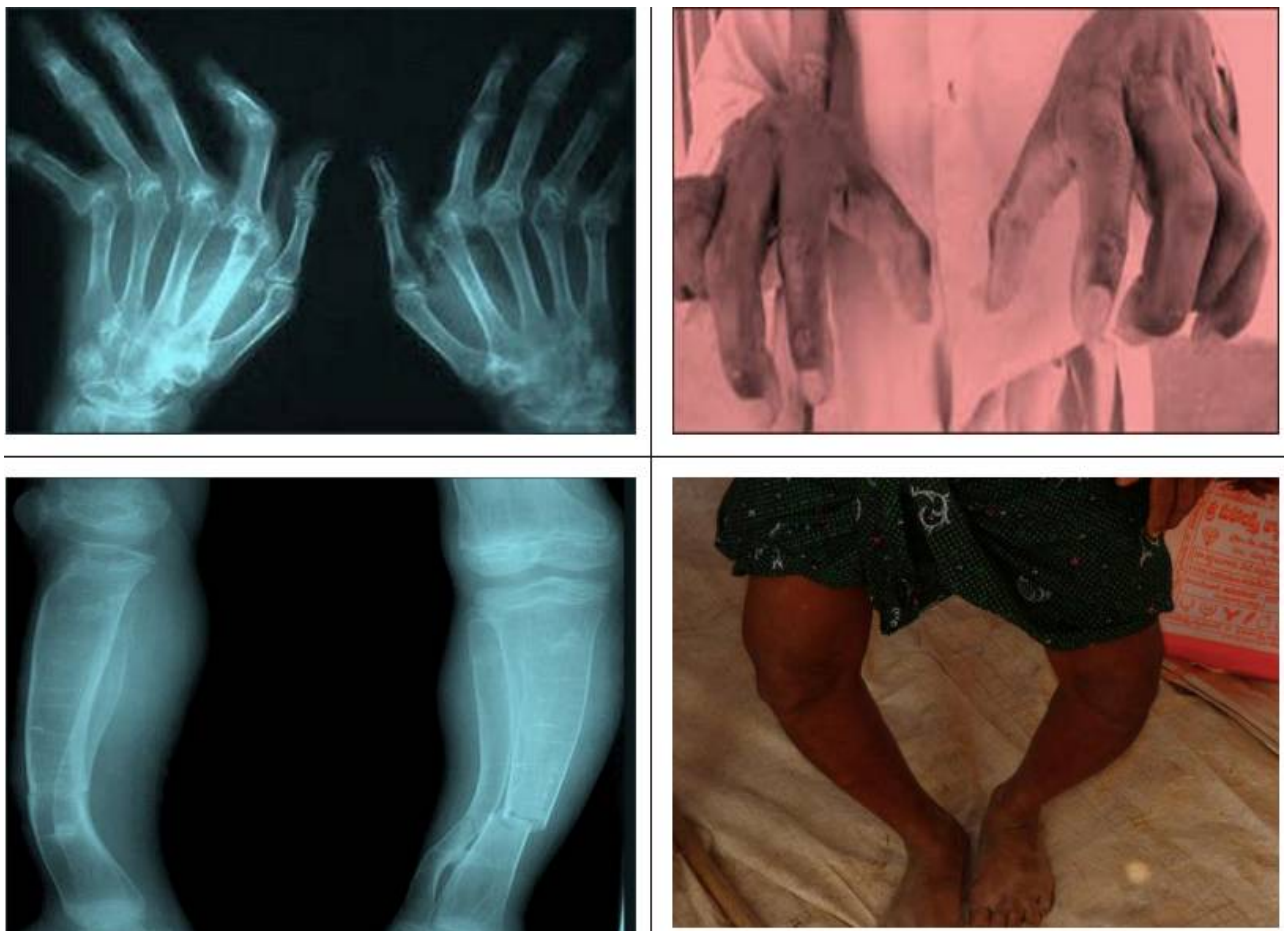
Dans le cas d'une fluorose squelettique avancée, appelée fluorose squelettique invalidante, les os et les articulations sont affaiblis. Ce qui rend les mouvements difficiles et douloureux, les vertèbres se soudent partiellement, rendant le patient infirme, les changements les plus marqués sont enregistrés au niveau de la colonne vertébrale, plus précisément dans la région cervicale (291)(292).

Dans les formes graves, une calcification de l'arc neural, un rétrécissement du canal rachidien et des foramens intervertébraux sont observés, ainsi qu'une cyphose avec une mobilité limitée de la colonne vertébrale qui devient une colonne d'os continue, une contracture en flexion des extrémités inférieures et une expansion limitée de la paroi thoracique (293)(294).

**Tableau 9 : Les symptômes spécifiques à chacune des phases de fluorose squelettique(295)**

Phase de fluorose	Signes et symptômes
Os normal	Absence de fluorose osseuse.
Phase préclinique	Asymptomatique ; légère augmentation de la masse osseuse détectable par radiographie.
Phase clinique I	Douleur sporadique ; raideur des articulations ; ostéosclérose du bassin et de la colonne vertébrale.
Phase clinique II	Douleurs articulaires chroniques ; symptômes arthritiques ; légère calcification des ligaments ; augmentation de l'ostéosclérose et des os spongieux ; avec ou sans ostéoporose des os longs.
phase clinique III fluorose invalidante	Limitation des mouvements des articulations ; calcification des ligaments de la colonne vertébrale du cou ; déformations invalidantes de la colonne vertébrale et des principales articulations ; fonte musculaire ; défauts neurologiques/compression de la moelle épinière.

Malgré ce tableau clinique distinctif des différentes phases de la fluorose osseuse, les premiers stades de la maladie sont moins faciles à identifier du fait que les premiers symptômes sont très peu spécifiques et ne sont pas visiblement liés à une exposition chronique au fluorure. Le premier critère de diagnostic fiable est l'augmentation de la densité osseuse à l'examen radiographique. Cependant, dans certains cas peu avancés, les changements osseux précoces ne sont pas décelables radiologiquement, l'absence d'un diagnostic clinique précis des premiers stades de la fluorose fait que cette maladie est facile à négliger et mal diagnostiquer, même à des stades relativement avancés (278).



**Figure 25 : L'aspect clinique et radiographique de la fluorose osseuse(297)**

### 2.2.3. Complications

La fluorose squelettique peut entraîner des déformations importantes et handicapantes, notamment une cyphose (courbure de la colonne vertébrale qui fait que le haut du dos semble plus arrondi que la normale), une limitation des mouvements de la colonne vertébrale et du thorax, et des déformations des articulations extra spinales, en particulier des hanches, favorisant l'arthrose de la hanche. De plus, plusieurs études ont rapporté une fréquence élevée de déformation du genu valgum (une déformation des membres inférieurs caractérisée par la déviation des genoux vers l'intérieur donnant la forme de genoux en X) (298)(299).

Des complications neurologiques sont envisageables chez 10% des patients atteints de FO, elles sont principalement le résultat d'une compression mécanique de la moelle épinière et des racines nerveuses due à l'ostéophytose (excroissance osseuse anormale qui se développe au niveau des articulations), à la réduction importante du diamètre antéropostérieur du canal rachidien et des foramens intervertébraux (intermédiaires entre le canal rachidien et la périphérie), à la sclérose de la colonne vertébrale et à l'ossification des ligaments. Les déficits neurologiques sont souvent accompagnés d'une limitation des mouvements de la colonne vertébrale. Les dysfonctionnements cérébraux supérieurs ou les paralysies des nerfs crâniens sont extrêmement rares (300)(301).



Figure 26 : Exemple d'un cas de genu valgum(302)

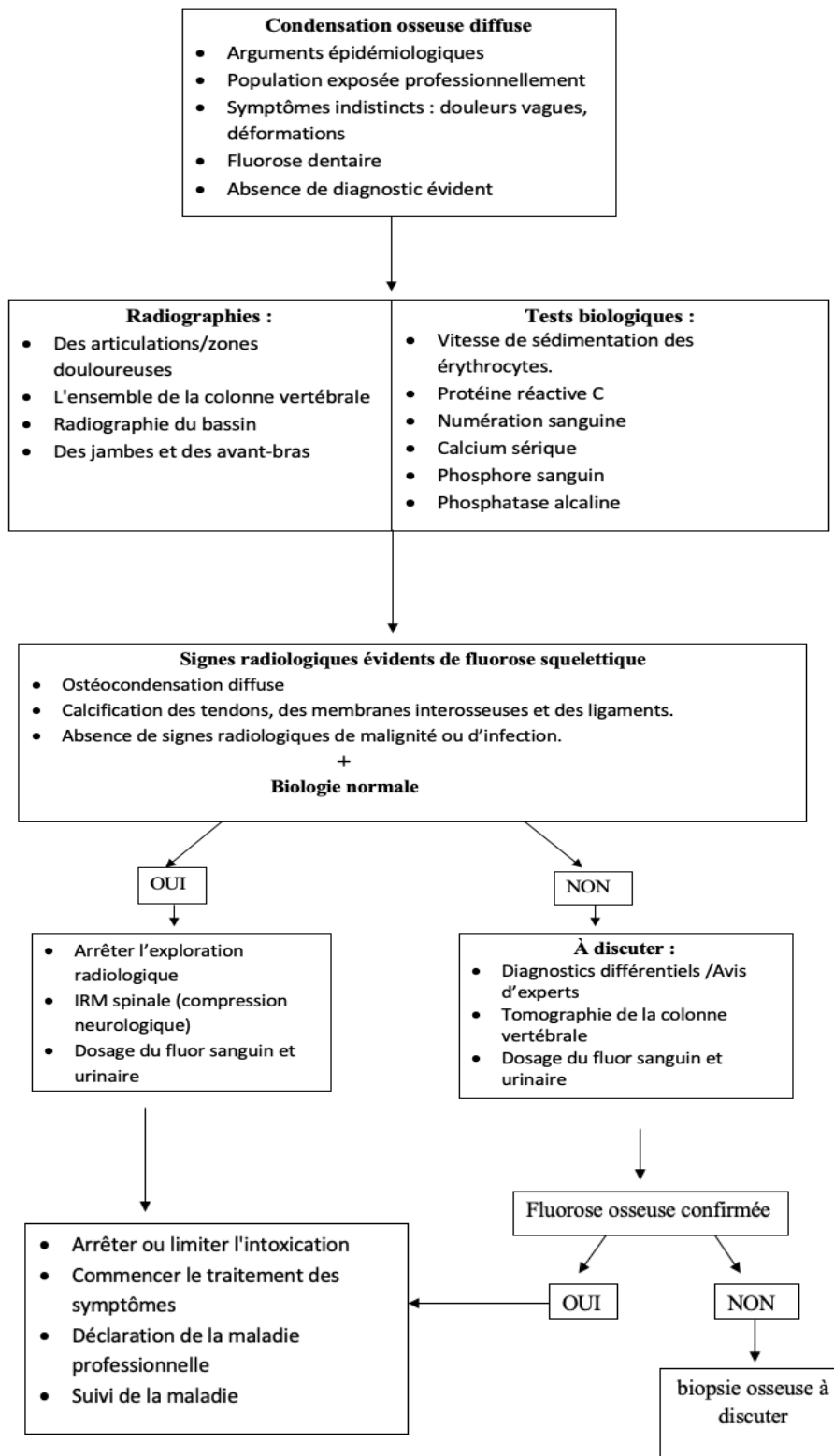
#### **2.2.4. Traitement**

Il n'existe pas de traitement de référence pour la fluorose squelettique, mais dans certains cas, celle-ci est considérée comme réversible. Une fois que l'ingestion de fluorure est arrêtée, le taux présent dans l'os tend à diminuer et le fluorure est excrété par l'urine, mais comme ce processus est plutôt lent, les résultats sont donc négligeables (303).

La prise en charge de la FO est essentiellement axée sur le traitement des symptômes (traitement antalgique et anti-inflammatoires non stéroïdiens si nécessaire). La triple association de calcium, vitamine D3 et acide ascorbique chez les enfants de 6 à 12 ans est un moyen qui tend à favoriser la régression des signes de FO. En effet, certaines études radiologiques ont prouvé la possible réversibilité des lésions liées à la FO et ce, plusieurs années après la fin de l'intoxication (304)(305).

La laminectomie décompressive (une chirurgie qui élargit le canal rachidien pour soulager la pression sur la moelle épinière ou les nerfs) est préconisée dans des cas déterminés de myélopathie révélant une fluorose osseuse provoquée par l'ossification du ligamentum flavum et/ou du ligament longitudinal postérieur. La décision d'une intervention chirurgicale doit être bien réfléchie, compte tenu de la qualité de l'os remodelé et du risque hémorragique, les résultats post-chirurgicaux à long terme sont peu satisfaisants chez les patients présentant une fluorose osseuse, principalement en raison de la nature de la maladie sous-jacente (306).





**Figure 27 : Recommandations pratiques en cas de suspicion de fluorose osseuse (278)**

### **3. Écotoxicologie du fluor dans les écosystèmes terrestres et aquatiques**

Le fluorure est considéré comme étant un polluant grave, du fait que sa concentration dans plusieurs écosystèmes aquatiques augmente de manière très importante en raison des activités humaines, qui risquent malheureusement d'entraîner une élévation des niveaux locaux de fluorure dans les eaux de surface. En effet, les cours d'eau à proximité de fonderies d'aluminium par exemple peuvent atteindre plus de dix fois le niveau naturel de fluorure(307).

Autres sites de grandes activités humaines provoquant des augmentations significatives de la concentration de fluorure au niveau des eaux de surface sont les usines d'engrais phosphatés (plus de 100 fois le niveau naturel), les usines qui produisent des composés chimiques fluorés, comme le fluorure d'hydrogène, le fluorure de calcium, le fluorure de sodium et l'hexafluorure de soufre ainsi que les usines de fabrication de briques, de céramiques et de verre (308)(309).

le fluor présente une toxicité pour les organismes aquatiques, il est en mesure d'inhiber ou de favoriser la croissance des algues, en fonction de la concentration de fluorure, du temps d'exposition et de l'espèce, certaines sont aptes à tolérer des niveaux de fluorure inorganique très élevés (310).

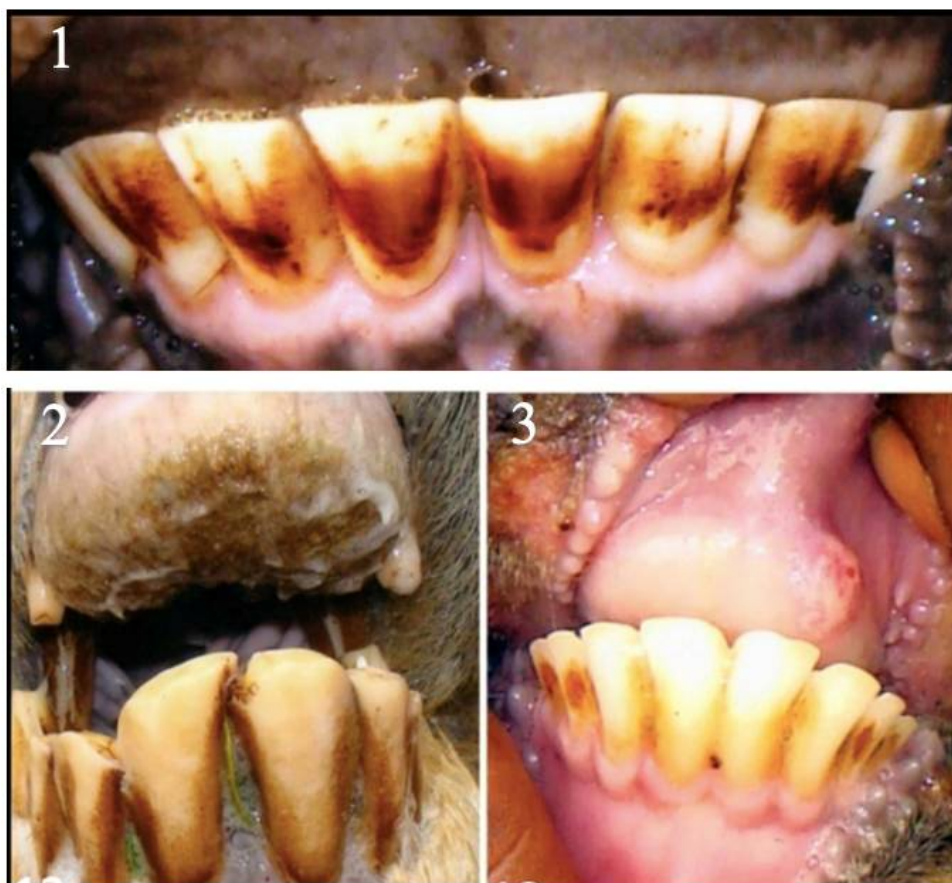
Son action toxique sur la croissance des algues provient du fait que les ions fluorure peuvent altérer le métabolisme des nucléotides et des acides nucléiques qui régissent les processus de division cellulaire des algues. En revanche, la stimulation de la croissance de certaines espèces pourrait être due à un besoin en fluor pour une croissance optimale, en effet ces espèces semblent être efficaces pour éliminer le fluorure de l'eau contaminée (311)(312).

La toxicité du fluorure pour les poissons augmente avec sa concentration dans le milieu aquatique, le temps d'exposition et la température de l'eau, en revanche, sa toxicité diminue avec l'augmentation de la taille intra spécifique des poissons et la concentration de l'eau en calcium et chlorure (313)(314).

Des concentrations élevées en fluorure provoquent plusieurs symptômes chez les poissons à savoir un comportement apathique accompagné d'anorexie, une hypoexcitabilité, une diminution de la fréquence respiratoire, un assombrissement de la peau avec une augmentation de la sécrétion de mucus, puis de violents mouvements désordonnés, et enfin la mort dans un état de paralysie musculaire partielle ou complète (315).

Les dépôts minéraux fluorés contaminent principalement les eaux souterraines, mais le fluorure rejeté par les industries pollue non seulement l'air ou l'atmosphère, mais aussi les plantes, les légumes, le sol et les sources d'eau douce, ces sources contaminées par le fluorure sont susceptibles de déclencher des effets toxiques ou divers sur la santé (fluorose) chez l'homme et les animaux domestiques. La contamination industrielle par le fluorure peut être estimée par une évaluation de la teneur en fluorure dans les échantillons biologiques (lait, sérum sanguin, urine, dents, os, ongles, etc.) et environnementaux (sol, eau, fourrage, etc.) prélevés dans les zones environnantes des sources potentielles de rejet de fluorure (316)(317).

La détection de fluorure dans l'un de ces échantillons témoigne de la persistance de la pollution industrielle par le fluorure dans l'environnement.



**Figure 28 : Fluorose dentaire sévère chez une vache adulte (fig.1) ainsi que modérée chez un chameau(fig.2) et une chèvre (Fig.3) (318)**

***Chapitre III :***  
***Le fluor dans notre***  
***environnement***

## 1. Fluor dans l'eau

La fluoration de l'eau potable est l'une des dix réalisations les plus importantes du 20<sup>e</sup> siècle en matière de santé publique. Elle peut être décrite comme une adaptation à la hausse ou à la baisse de la teneur en fluorure de l'eau potable à un niveau idéal, juste assez pour prévenir les caries mais sans provoquer de fluorose (319).

L'histoire de la fluoration de l'eau a débuté par une simple observation et a rapidement pris la forme d'une idée pour aboutir, cinq décennies plus tard, à une révolution scientifique qui a propulsé l'odontologie au premier rang de la médecine préventive (320).

L'histoire de la fluoration a débuté par une mystérieuse coloration des dents décrite pour la première fois par le Dr Frederick McKay au Colorado en 1901, où il a constaté que de nombreux habitants présentaient des taches brunes grotesques sur leurs dents, au cours de ces recherches, il a réalisé deux découvertes majeures, les dents affectées par les taches brunes étaient étonnamment et inexplicablement résistantes à la carie et l'émail tacheté est la conséquence d'imperfections dans le développement des dents des enfants, ce qui signifie que les résidents de la ville dont les dents permanentes se sont calcifiées sans développer de taches ne risquaient pas de voir leurs dents devenir brunes. En revanche, les jeunes enfants qui attendaient l'éruption de leur deuxième dentition présentaient un risque élevé (321).

Plus tard, le Dr Treadley Henry Dean a commencé à étudier l'épidémiologie de la fluorose en 1931. L'une de ses principales priorités de recherche était de définir la teneur maximale en fluorure dans l'eau potable avant l'apparition de la fluorose, à cette fin, il a mis au point une technique de pointe pour déterminer les niveaux de fluorure contenus dans l'eau avec une précision de 0,1 partie par million (ppm), pour faire par la suite une découverte capitale. Des taux de fluorure allant jusqu'à 1,0 ppm dans l'eau potable ne provoquaient pas de fluorose de l'émail chez la plupart des gens et seulement une légère fluorose de l'émail chez un petit nombre de personnes (322).

L'eau naturellement fluorée à 1 ppm a nettement amélioré la santé dentaire, suite aux études de Dean, les autorités sanitaires aux États-Unis ont cherché à recréer cet effet dans les zones faiblement fluorées en ajoutant du fluor. Le 25 janvier 1945, Grand Rapids, Michigan,

devient la première ville au monde à recevoir de l'eau fluorée artificiellement, les premières études ont annoncé des baisses de la fréquence des caries de l'ordre de 50 % ou plus, à cette époque, l'eau fluorée représentait la seule source significative de fluorure (323).

La fluoration communautaire de l'eau est désormais appliquée dans environ 25 pays à travers le monde, les autorités sanitaires la qualifient comme étant une stratégie clé pour la prévention des caries dentaires. Le fondement du recours à la fluoration de l'eau dans les communautés est qu'elle est bénéfique à la fois pour les enfants et les adultes en prévenant efficacement les caries, indépendamment du statut socio-économique ou de l'accès aux soins (324).

Au Maroc, les eaux souterraines constituent la principale source d'eau dans de nombreuses régions, elles représentent un élément fondamental pour le maintien de la vie et l'environnement. La présence de divers éléments nuisibles comme le fluorure dans les eaux souterraines a été signalée dans plusieurs villes du monde et notamment au Maroc (Khouribga et Safi) (325).

**Tableau 10 : Concentration en mg/L de fluorures dans l'eau potable de quelques villes marocaines (326)**

Villes	Concentration (mg F/L)
Agadir	2.16 ± 0.05
Benguerir	2.91 ± 0.04
Beni mellal	0.84 ± 0.08
Casablanca	0.28 ± 0.07
El Jadida	1.19 ± 0.11
Errachidia	1.47 ± 0.14
Essaouira	2.43 ± 0.04
Fes	0.29 ± 0.09
Guelmim	1.08 ± 0.11
Kalaa seraghena	0.76 ± 0.12
Kenitra	0.57 ± 0.09
Khouribga	2.97 ± 0.05
Larache	0.43 ± 0.11
Marrakech	1.01 ± 0.14
Meknes	0.36 ± 0.05
Mohammedia	1.35 ± 0.09
Ouad zem	0.54 ± 0.06
Ouarzazate	0.98 ± 0.14
Rabat	0.27 ± 0.06
Safi	1.48 ± 0.15
Salé	0.27 ± 0.06
Settate	1.86 ± 0.06
Taddaret	0.93 ± 0.08
Tanger	0.68 ± 0.09
Tantan	2.15 ± 0.05
Taza	0.68 ± 0.14
Temara	0.38 ± 0.05
Tinjdad	1.01 ± 0.14
Tetouan	0.45 ± 0.07
Yousseoufia	2.10 ± 0.03

## 1.1. Controverses

La fluoration de l'eau communautaire ou artificielle, c'est-à-dire l'ajout d'un élément fluoré (généralement de l'acide hexafluorosilicique) aux réserves publiques d'eau potable, est une stratégie de santé publique controversée, dont les avantages et les inconvénients ont été remis en question depuis son introduction dans les années 1950 (327).

La controverse sur la fluoration de l'eau découle de préoccupations politiques, morales, éthiques, économiques et de sécurité vis-à-vis de la fluoration des approvisionnements publics en eau. Les organismes de santé publique du monde entier partagent le même jugement selon lequel la fluoration de l'eau à des niveaux adéquats est un moyen sûr et efficace pour prévenir la carie dentaire (328).

Les avis des spécialistes sur la méthode de fluoration la plus efficace pour la prévention communautaire de la carie dentaire sont contradictoires. Certains, affirment que la fluoration de l'eau est la plus efficace, tandis que d'autres n'y voient aucun intérêt particulier et préfèrent les approches d'application topique (329).

Les opposants affirment que la fluoration de l'eau n'a pas ou peu de propriétés cariostatiques, qu'elle peut provoquer de graves atteintes à la santé, qu'elle n'est pas assez performante pour justifier les coûts et qu'elle est pharmacologiquement obsolète (330).

Les activistes anti fluoration de l'eau partent du fait que le fluor n'est pas un composant essentiel et qu'aucune maladie n'a jamais été associée à une carence en fluorure. En effet, le fluorure est considéré comme un poison cumulatif et biologiquement très actif, y compris à de faibles concentrations, étant donné qu'il intervient dans la liaison hydrogène et inhibe de multiples enzymes (331)(332).

La fluoration de l'eau potable est perçue comme non éthique en raison du fait que l'on ne demande pas aux individus leur consentement préalable. Il est de principe de demander le consentement pour tout médicament, et c'est l'une des principales raisons pour lesquelles la plupart des pays d'Europe occidentale se sont prononcés contre la fluoration. Il s'agit d'une atteinte aux droits de l'homme qui précise que la recherche ou même les procédures médicales de routine doivent être effectuées avec la volonté des patients, ceux-ci devant être pleinement informés des risques ou des avantages de la procédure à laquelle ils participent (333).



Une fois que le fluorure est introduit dans l'eau, il est désormais impossible de déterminer la dose que chaque citoyen reçoit. En effet, certaines personnes, par exemple les ouvriers, les athlètes, les diabétiques et les personnes souffrant de maladies rénales, consomment plus d'eau que le reste de la population, en outre, une personne ordinaire ingère du fluorure à partir de sources autres que l'approvisionnement en eau, telles que les produits d'hygiène bucco-dentaire fluorés, les aliments, les boissons traités avec de l'eau fluorée, la viande et le thé (334).

## **2. Produits de grande consommation**

### **2.1. Eaux minérales**

Au cours des années écoulées, l'une des tendances les plus courantes chez les consommateurs de divers pays, est la substitution de l'eau consommée quotidiennement par de l'eau en bouteille probablement en raison de la crainte des agents contaminants présents dans les sources d'eau naturelles. Ce remplacement de l'eau potable par de l'eau en bouteille est une préoccupation considérable puisque l'avantage de boire de l'eau fluorée peut être sacrifié. La réduction des caries dentaires qui découle de la consommation d'eau fluorée est bien documentée et la fluoration de l'eau est considérée comme une mesure à la fois économique et sûre (335)(336).

Pour que les mesures préventives de fluoration soient à la fois efficaces et sans danger, il faut connaître la concentration exacte de l'eau potable, qu'elle soit publique ou en bouteille. Avant de prescrire une supplémentation en fluor, les dentistes doivent être informés de la teneur en fluorure des eaux en bouteille consommées par leurs patients, en particulier les marques présentant une concentration supérieure à 0,3 ppm. De plus, la teneur en fluorure de l'eau en bouteille peut être très variable d'une marque à l'autre, ce qui peut entraîner une fluorose dentaire, en particulier chez les nourrissons et les enfants qui sont exposés à une concentration supérieure aux niveaux optimaux recommandés pour leur tranche d'âge (337).

Tout comme les autres approvisionnements en eau douce (par exemple, l'eau de source, l'eau de lac, l'eau de rivière), les eaux embouteillées ont de faibles taux de fluorure, l'eau douce de surface ne renferme en moyenne que 0,05 ppm. À titre de comparaison, l'eau fluorée

artificiellement (à l'aide de produits chimiques fluorés de qualité industrielle) affiche une teneur en fluorure de 0,7 à 1,2 ppm, soit 14 à 24 fois plus que la teneur naturelle moyenne (338).

Étant donné que la majorité des eaux embouteillées proviennent de sources d'eau douce de surface, il n'est pas étonnant de constater que les niveaux dans l'eau embouteillée sont habituellement très bas. Selon l'USDA, le taux moyen de fluorure dans l'eau en bouteille est de 0,11 ppm, moins de 10 % des eaux en bouteille ont un taux supérieur à 0,3 ppm (339).

Certains partisans du fluorure estiment que l'utilisation accrue d'eau en bouteille pourrait justifier l'augmentation des caries dentaires rencontrées aujourd'hui chez les jeunes enfants, il s'agit toutefois d'une allégation douteuse. En effet, les recherches peu nombreuses qui ont été réalisées n'ont trouvé aucune association entre la consommation d'eau en bouteille et les caries dentaires (340).

## **2.2. Dentifrices de grandes surfaces**

Après que des années de recherches approfondies menées à travers le monde ont prouvé de manière répétée la sécurité et l'efficacité des fluorures dans la prévention des caries dentaires, l'industrie des soins bucco-dentaires a rapidement reconnu le potentiel de commercialisation de nouveaux produits, en particulier celui des dentifrices qui contiendraient du fluor pour la prévention des caries dentaires. Toutefois, la mise au point d'un dentifrice efficace contenant du fluor n'a pas été une tâche facile, et il a fallu attendre 25 à 30 ans pour que de tels dentifrices soient largement commercialisés (341).

Les problèmes prédominants des premières recherches étaient l'incompatibilité des agents abrasifs (qui servent à l'abrasion, ou polissage, ils éliminent les substances adhérant à la surface des dents sans les rayer et font ressortir leur éclat naturel) présents dans les dentifrices, les divers composés fluorés, les concentrations nécessaires et la stabilité des composés fluorés pendant le stockage (342).

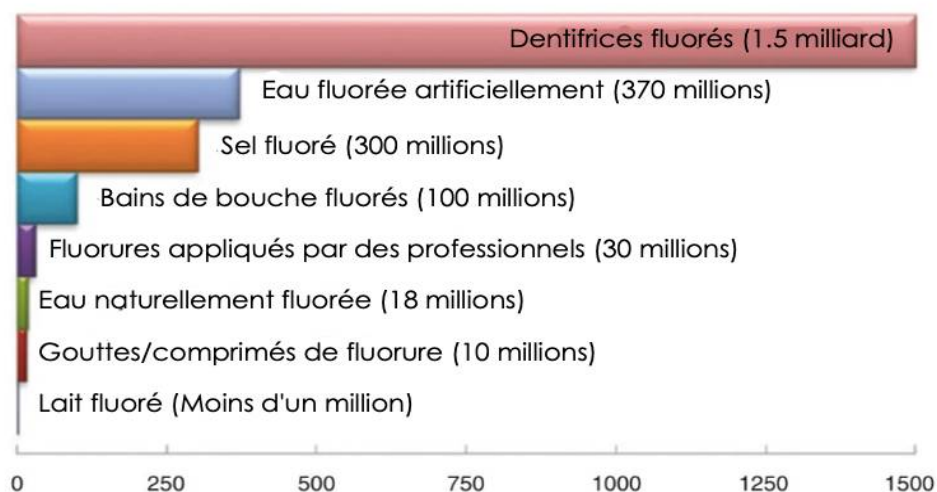
Les dentifrices doivent renfermer du fluor (chimiquement soluble) dans leurs formulations pour obtenir un effet anti-caries. Pour cela, il faut tenir compte des divers types d'abrasifs dans les formules et des formes chimiques de fluor utilisées. Les premiers

dentifrices mis au point dans les années 1960 n'étaient pas totalement efficaces pour prévenir les caries dentaires, car ils étaient formulés avec un abrasif et un sel de fluorure chimiquement incompatibles (343).

À ce jour, la quasi-totalité des dentifrices contiennent du fluorure sous une forme ou une autre, la forme la plus courante est le fluorure de sodium (NaF), mais le mono-fluorophosphate (MFP) et le fluorure stanneux (SnF) sont également employés, la quantité de fluorure dans le dentifrice est généralement comprise entre 0,10 et 0,15 % soit l'équivalent de 1000 à 1500 ppm (344).

Le brossage des dents avec des dentifrices fluorés a été désigné comme l'un des acteurs responsables du ralentissement des caries dentaires dans les pays à revenu élevé et moyen. De plus, le recours aux dentifrices est sans doute la méthode la plus judicieuse pour utiliser le fluor, puisque la concentration en fluor augmente dans la cavité buccale au moment même où le brossage favorise la désorganisation du biofilm dentaire (plaque dentaire) (345)(346).

Selon les estimations, au moins 1,5 milliard de personnes à travers le monde utilisaient du dentifrice fluoré, tandis qu'un nombre beaucoup plus faible, environ 0,1 milliard, employaient des bains de bouche à base de fluorure (347).

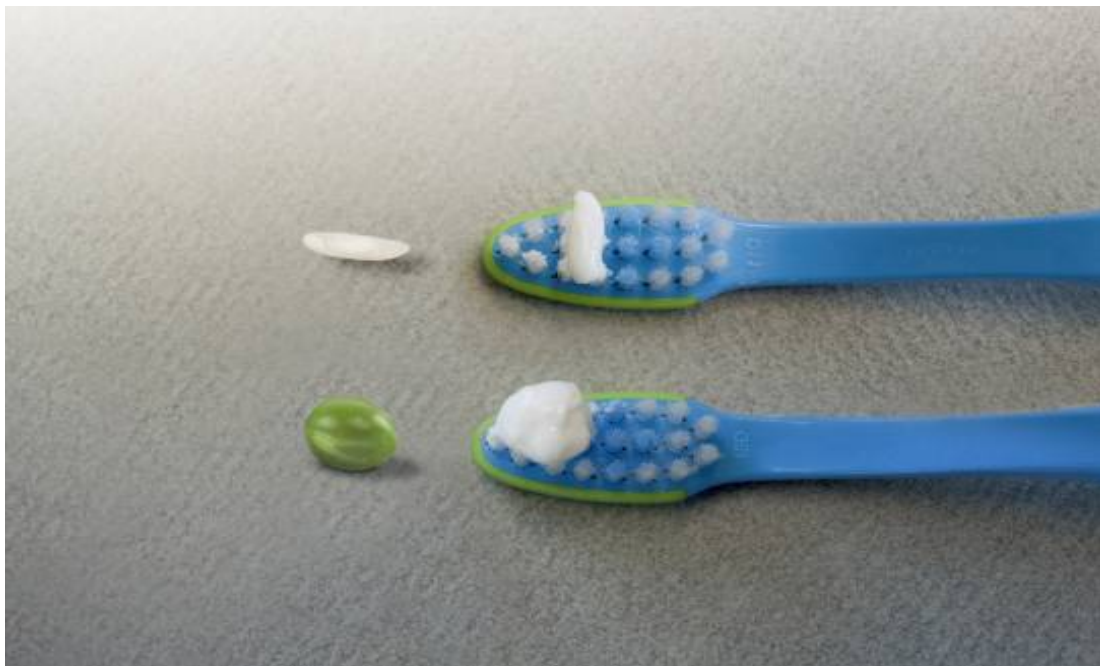


**Figure 29 : Estimations du nombre de personnes ( en millions) utilisant différentes sources de fluorures à travers le monde (348)**

Le dentifrice fluoré occupe une place essentielle dans tout programme visant à prévenir les caries dentaires au sein des populations, des communautés et des individus. D'un point de vue global, on estime que le dentifrice fluoré a eu l'impact le plus significatif de toutes les interventions sur la régression des caries dentaires. Cependant, des preuves attestent que l'ingestion de dentifrice par les jeunes enfants est accompagnée d'un risque accru de fluorose dentaire dans les communautés fluorées et non fluorées (349).

La toxicité aiguë du fluorure suite à l'ingestion de dentifrice est rare mais potentiellement dangereuse. Cela peut survenir lorsqu'un enfant avale une quantité importante de dentifrice fluoré, soit 50 g de dentifrice fluoré à 1000 ppm (environ la moitié d'un tube de dentifrice pour adulte). De ce fait, le dentifrice doit être perçu comme un médicament et conservé hors de portée des enfants et distribué exclusivement par des adultes (350).

Les enfants âgés de moins de 3 ans devront utiliser l'équivalent de la taille d'un grain de riz de dentifrice fluoré, et les enfants âgés de plus de 3 ans ne devront pas dépasser une quantité égale à la taille d'un pois (0,25 g) jusqu'à l'âge de 6 ans, âge auquel le réflexe de déglutition s'est assez développé pour éviter une ingestion par mégarde (351).



**Figure 30 : Exemple de l'équivalent d'un petit pois et d'un grain de riz de dentifrice fluoré (352)**

### 2.3. Sel fluoré

L'ajout de fluor à l'eau potable a été la première percée dans la dentisterie préventive, suivie de plusieurs formes d'applications topiques, à savoir le fluor dans les dentifrices. Les premières recherches concernant l'effet du fluor ajouté au sel alimentaire sur les caries dentaires ont été effectuées entre 1955 et 1985 en Suisse, Hongrie et en Colombie. Ils ont d'ailleurs prouvé que cette pratique était aussi efficace que la fluoration de l'eau, et qu'elle a permis de réduire d'environ 50 % le nombre de dents touchées par les caries (353).

Le recours au sel comme vecteur d'autres oligoéléments n'est pas un concept récent, puisqu'il constitue la voie principale de la supplémentation en iode dans de nombreux pays, ce qui a permis de réduire avec succès le taux de goitres dus à la carence en iode. En Chine, il a également été employé avec beaucoup de réussite comme vecteur du sélénium pour vaincre la maladie de Keshan, une cardiomyopathie nécrosante où la déficience en sélénium est le principal agent causal (354).

Actuellement, le nombre de personnes ayant recours au sel fluoré à travers le monde a atteint approximativement 300 millions, dont 200 millions en Amérique latine et 70-80 millions en Europe. La fluoration du sel consiste à additionner un mélange de fluorure de potassium (KF) et de fluorure de sodium (NaF) au sel alimentaire ou de table pour atteindre une concentration de 250-300 mg de F/kg de sel ( soit 250 à 300 ppm) (355).

Un des points de préoccupation est que la recommandation de la fluoration du sel pourrait être déconseillée du point de vue de la santé publique, dans la mesure où une augmentation de la consommation de sel est liée à l'hypertension. Cependant, un changement du comportement habituel de la population n'est pas nécessaire pour en bénéficier, et si une baisse à long terme de la consommation de sel devait avoir lieu, une élévation de la concentration de fluorure pourrait être envisagée (356)(357).

Parmi les avantages du sel en tant que vecteur de fluor, citons (358) :

- Le sel est lui-même un supplément.
- Par rapport à la fluoration de l'eau potable, le sel offre le libre choix au consommateur.

- Contrairement à la prise quotidienne de comprimés ou de gouttes de fluorure, il ne nécessite aucune attention quant à la régularité de la prise quotidienne tout au long de la vie.
- Le sel n'est pas administré sous forme de dose unique une fois par jour, mais plutôt en quantités minimales tout au long de la journée.
- Le coût est très faible : Dans plusieurs pays, l'ajout de fluor n'augmente pas le prix du sel iodé.

## **2.4. Fluor dans le lait**

L'idée de la fluoration du lait est apparue, à peu près au même moment, au Japon (1952), en Suisse (1953) et aux États-Unis (1955). Les premières recherches ont révélé que le fluor ajouté au lait ne modifie pas son goût ni ses autres caractéristiques et qu'il est bien absorbé, mais plus lentement que dans l'eau fluorée. Parmi les avantages de la fluoration du lait est qu'il soit ajouté à un aliment important pour les nourrissons et les jeunes enfants, de sorte que sa consommation n'est pas imposée à tout le monde, mais uniquement à ceux qui en ont le plus besoin et qui ont consenti à le recevoir (359).

Le lait fluoré peut être proposé sous diverses formes liquides (pasteurisé, pasteurisé à ultra-haute température (UHT) et stérilisé) et en poudre, chacune contenant différents composés de fluoration. Les combinaisons qui ont servi à fluorer le lait lors des premiers essais cliniques et en laboratoire comprenaient le fluorure de sodium, le fluorure de calcium, le monofluorophosphate de sodium (MFP) et le silicofluorure de sodium. Toutefois, la grande partie des programmes actuels de lait fluoré à travers le monde emploient le fluorure de sodium (360).

Le recours au lait comme véhicule pour l'administration de fluorure a suscité des questions concernant les réactions chimiques possibles entre le lait et les ions fluorure, la biodisponibilité du fluorure incorporé systématiquement dans le lait et les éventuelles interactions impliquant le fluorure dans la cavité buccale (émail, salive, plaque et caries). Les conclusions des recherches fondamentales sur la fluoration du lait ont été présentées dans plus de 100 articles, ils révèlent que la quasi-totalité du fluorure ajouté au lait forme un complexe

soluble avec la fraction protéique du lait, à partir duquel le fluorure se libère sous forme ionique (et biodisponible) (361).

L'absorption du fluor en cas d'ingestion simultanée avec d'autres aliments est plus lente que pour le fluor seul, la proportion absorbée varie en fonction de la teneur en calcium du régime alimentaire de chaque individu (362).

Des études cliniques portant sur des enfants et des adolescents ont prouvé que la consommation régulière d'un lait enrichi en fluorure peut constituer une mesure prophylactique efficace contre l'apparition de la maladie carieuse. Parallèlement à cet effet positif dans la prévention des caries, il existe des données qui appuient le recours au lait fluoré comme une pratique de santé publique sûre et peu coûteuse (363).

Un accompagnement de 4 ans portant sur des programmes nutritionnels complémentaires à base de lait fluoré (0,75 mg de fluor par jour) a mis en évidence une diminution de l'indice CAOD (dents cariées, absentes pour cause de caries et dents obturées) compris entre 24 % et 27 % chez les enfants ayant reçu le traitement (364).

Les ions fluorure disponibles lors de la consommation de lait fluoré sont intégrés à l'émail dentaire, ce qui réduit la déminéralisation et favorise la reminéralisation. En outre, 30 à 60 minutes après la consommation de lait fluoré, les teneurs en fluorure au niveau de la salive entière et de la plaque dentaire connaissent une augmentation en raison de la présence de lait fluoré dans la bouche et de l'augmentation des concentrations de fluorure dans les sécrétions salivaires suite à l'absorption du fluorure consommé. Ainsi, le fluor contenu dans le lait exerce une action à la fois systémique et topique, de la même manière que le fluor contenu dans l'eau (365).

*Chapitre IV :*  
*Rôle du pharmacien*  
*et produits disponibles*  
*en officine*



## **1. Rôle du pharmacien d'officine dans la sensibilisation à l'usage de produits fluorés**

Si la plus grande partie des affections bucco-dentaires ne mettent pas la vie en danger, la qualité de vie peut être compromise en raison des répercussions d'une mauvaise santé bucco-dentaire, le coût onéreux des soins dentaires a été un fardeau pour la société, en particulier pour les personnes démunies et socialement défavorisée (366).

Le travail d'équipe intermédical entre pharmaciens et dentistes peut contribuer à inciter le pharmacien d'officine à jouer un rôle plus important dans les recommandations de prévention bucco-dentaire en fournissant des renseignements sur les affections bucco-dentaires mineures, une orientation pour l'auto-soin (367).

Les pharmacies d'officines peuvent également servir de lieux de soins adaptés à la mise en œuvre et à la prestation de services de prévention, d'intervention précoce et d'orientation vers des spécialistes de la santé bucco-dentaire, afin de réduire l'incidence des affections de la sphère buccale pouvant être évitées, notamment la carie dentaire, les maladies des gencives et le cancer de la bouche (368).

Compte tenu de la diversité des moyens d'administration du fluor et de prévention de la carie dentaire. Le pharmacien est en mesure de jouer un rôle essentiel en conseillant les patients afin qu'ils veillent à recevoir une quantité adéquate de fluor. Il est en effet primordial que le pharmacien fournisse des conseils aux patients sur l'utilisation correcte de l'eau fluorée et des produits en vente libre afin de garantir les plus grands avantages du fluorure tout en évitant un surdosage (369).

Étant donné que les pharmaciens d'officine sont facilement accessibles au public, leur influence est capitale pour la prescription adéquate et l'utilisation permanente des produits fluorés, ils sont en mesure de renseigner les patients sur les divers aspects de la thérapie au fluorure, comme par exemple les mécanismes d'inhibition des caries, les dosages associés à la toxicité aiguë et chronique ainsi que l'apport en fluorure quotidien recommandé. En outre, les pharmaciens peuvent informer leurs patients sur la teneur en ions fluorure des différents produits à usage domestique et leur fournir des recommandations afin de garantir le maintien d'un niveau optimal d'ingestion de fluorure. Du fait que l'utilisation quotidienne de

préparations fluorées constitue un protocole préventif nécessitant des engagements à long terme, le renforcement positif par l'éducation est indispensable pour aider à maintenir l'observance (370).

## **2. Produits fluorés en officine**

### **2.1. En prévention par voie topique**

Par définition, le terme "fluorure appliqué topiquement" désigne les méthodes qui permettent d'appliquer du fluorure sur les surfaces visibles de la dentition, à des concentrations importantes pour obtenir un effet protecteur local, et qui ne sont donc pas destinées à être ingérées (371).

Les gels et les vernis fluorés sont des formes habituelles d'application topique de fluorure par les professionnels, tandis que les bains de bouche et les dentifrices fluorés sont les principales méthodes d'auto-application du fluorure (372).

Plusieurs méthodes d'utilisation des fluorures ont évolué à travers le temps, chacune ayant sa propre concentration conseillée, sa propre fréquence de prise et son propre schéma posologique. Le recours aux produits fluorés à usage topique, qui sont nettement plus concentrés que le fluor présent dans l'eau potable, a augmenté au cours des dernières décennies, les dentifrices, bains de bouche, gels et vernis contenant du fluor sont les méthodes les plus utilisées à l'heure actuelle, seuls ou en association (373).

Le dentifrice est sans conteste la forme la plus répandue d'utilisation du fluor et le recul de la prévalence de la carie dentaire dans les pays industrialisés a été principalement attribué à son emploi accru (374).

#### **2.1.1. Vernis fluorés**

Les vernis fluorés ont été introduits dans les années 1960, et ne sont destinés qu'à une application professionnelle. Les principaux avantages des vernis résident dans le temps de contact prolongé entre les fluorures et les surfaces dentaires (favorise l'absorption des fluorures par les tissus durs dentaires) et la particularité de pouvoir utiliser de très petites quantités de produit (une couche fine) ce qui réduit le risque d'ingestion trop importante de fluorures (375).

Les concentrations moyennes des vernis disponibles sont de 22 600 ppm de fluorure pour les vernis au NaF, 7 000 ppm de fluorure dans les vernis au difluorosilane et 56 300 ppm de fluorure dans les vernis à 6% de NaF + 6% de CaF<sub>2</sub> (376).

Les principaux composants de la plupart des vernis sont similaires à quelques différences près, ils sont composés de résine (colophane), d'alcool et de fluorure de sodium. Les alcools, tels que l'éthanol ou autres, sont employés en tant que solvants pour conserver le vernis sous une forme liquide afin de faciliter son application. Lorsque le vernis entre en contact avec l'air, les solvants se volatilisent et le vernis adhère à la surface des dents, ce qui augmente la durée de l'exposition au fluorure (377).

En plus de ces trois composants essentiels, d'autres composés peuvent être ajoutés, à savoir des agents stabilisants, des agents favorisant l'adhérence, des colorants, des agents modificateurs et des aromatisants. Dans le but de renforcer la reminéralisation, des composés de phosphate de calcium ont récemment été introduits dans certains vernis fluorés comme le phosphate de calcium amorphe (PCA) et le phosphate tricalcique (TCP) (378).



**Figure 31 : Application du vernis fluoré (379)**

### **2.1.2. Bains de bouche**

Les bains de bouche fluorés sont des préparations en vente libre, disponibles sous diverses formes au niveau du marché mondial. Ils ont été employés avec beaucoup de succès en dentisterie depuis une soixantaine d'années que ce soit en auto-application ou dans le cadre de soins communautaires. Les solutions à base de NaF sont les plus répandues, bien que des formulations renfermant d'autres composés fluorés soient également disponibles (380).

Le bain de bouche fluoré sous surveillance (en fonction de l'âge de l'enfant) ou sans surveillance doit être utilisé régulièrement pour avoir une efficacité optimale. La méthode recommandée consiste à se rincer la bouche une à deux minutes par jour avec une solution faiblement concentrée en fluorure (230 ppm) ou une fois par semaine voire tous les quinze jours avec une solution à concentration plus élevée (900 ppm). En raison du risque d'ingestion d'une grande quantité de fluorure, les bains de bouche fluorés ne sont pas préconisés pour les enfants de moins de six ans (381).

les principaux avantages liés à l'utilisation de bains de bouche sont l'efficacité, la simplicité de leur usage et la possibilité d'une application par un non professionnel des soins dentaires, ce qui a une incidence sur le coût (382).

### **2.1.3. Gels et mousses fluorés**

Les gels fluorés sont des substances acides et très fortement concentrées en fluorures, il est généralement administré par un professionnel des soins dentaires, ou par le patient lui-même sous surveillance (en fonction de l'âge de l'enfant ) une à plusieurs fois par an (383).

Les gels fluorés doivent être distingués de certains dentifrices fluorés, qui sont également commercialisés sous forme de gels. En effet les gels ne renferment pas d'abrasifs, leur concentration en fluor est habituellement beaucoup plus élevée que celle d'un dentifrice fluoré et ils sont administrés à des intervalles relativement espacés (384).

Le gel est déposé dans une gouttière que le patient doit garder en bouche et dans laquelle il devra mordre pendant environ quatre minutes. Il est fréquent que les jeunes ingèrent une partie du gel par accident. Des sensations de malaise, des vomissements, des maux de tête et des maux d'estomac ont été signalés lorsqu'une trop grande quantité a été avalée, compte tenu de ce risque de toxicité, le recours au gel fluoré n'est pas conseillé aux enfants de moins de six ans. (385)

Les gels fluorés les plus utilisés comprennent le fluorure de phosphate acidulé (APF), qui contient 1,23 % ou 12 300 parties par million (ppm) d'ions fluorure, et 2 % de fluorure de sodium (NaF), qui comprend 0,90 % ou 9 050 ppm d'ions fluorure.(386)



**Figure 32 : Gel fluoré versé dans une gouttière personnalisée (387)**

Les mousses fluorées sont arrivées sur le marché à une période relativement récente, avec des compositions semblables à celles des gels APF. Cependant, comme une quantité de fluorure 4 à 5 fois inférieure est employée lors de l'application des mousses (en raison de la densité plus faible de ces produits), leur utilisation peut être jugée plus fiable en ce qui concerne le risque d'ingestion excessive de fluorure (388).

**Tableau 11 : Comparaison des méthodes de fluoration topique appliquées par des professionnels (389)**

	<b>Prévention des caries</b>	<b>Application clinique</b>	<b>Ingestion de fluorure</b>	<b>Coût</b>	<b>Acceptabilité</b>
<b>Vernis</b>	Efficace dans les cas de risques élevés chez les enfants	Facile ; temps d'application variable	Le risque le plus faible ; l'humidité peut être mieux contrôlée que gel ou mousse	Le plus coûteux	Préfééré par les patients et les hygiénistes au gel
<b>Gel</b>	Efficace dans les cas de risques élevés chez les enfants	Facile ; temps d'application de 4 minutes	Le pourcentage retenu peut être important ; la procédure doit être suivie pour réduire le risque	Faible coût	Bien toléré par la plupart des patients, mais le vernis est préféré
<b>Mousse</b>	Non testé cliniquement; probablement similaire au gel	Facile ; temps d'application de 4 minutes	Le risque d'ingestion excessive est moindre par rapport au gel	Faible coût	Pas d'évaluation formelle ; probablement similaire au gel

## **2.2. En supplémentation par voie systémique**

Dans les cas où le brossage quotidien des dents avec un dentifrice fluoré ne peut pas être effectué ou dans les cas où le risque de carie est accru, des sources supplémentaires de fluorure peuvent être recommandées. Les suppléments de fluorure sont délivrés sous forme de pastilles, comprimés ou de liquides (390).

Les suppléments fluorés sont recommandés aux enfants âgés de 6 mois à 16 ans qui présentent un risque important de carie dentaire et dont la principale eau potable a une faible concentration en fluorure. Les comprimés et les pastilles sont produits avec une concentration de fluorure de 1, 0.5 ou 0.25 mg dont la majorité comprennent du fluorure de sodium comme principe actif (391).

Pour optimiser l'effet topique du fluorure, les comprimés et les pastilles sont destinés à être mâchés ou sucés pendant 1 à 2 minutes avant d'être avalés, pour les nourrissons, les compléments sont proposés sous forme liquide et utilisés avec un compte-gouttes, la posologie est en fonction de la concentration naturelle en fluorure de l'eau consommée par l'enfant et de son âge (392).

Toute prise de suppléments de fluorure par voie orale doit être prescrite par un dentiste ou un médecin, en ce qui concerne les enfants de moins de 6 ans, les professionnels de la santé doivent mettre en balance le risque de carie dentaire sans supplémentation fluorée, la prévention de la carie apportée par la supplémentation et le risque de fluorose dentaire. Pour déterminer cet équilibre, il est primordial de prendre en compte les autres sources de fluorure de l'enfant, en particulier l'eau potable (393).

**Tableau 12 : Recommandations de la supplémentation en fluor par l'OMS (394)**

Poids et âge de l'enfant	Teneur en fluor des eaux de boisson		Utilisation de dentifrice
	Inférieure ou égale à 0,3 mg F/l	Supérieure à 0,3 mg F/l	
3 à 9 kg (naissance à 18 mois)	prescription de supplémentation fluorée	à proscrire pour la préparation des biberons	dentifrice non fluoré ou très faiblement fluoré
10 à 15 kg (18 mois à 4 ans)	prescription de supplémentation fluorée ou sel fluoré (pas avant l'âge de 2 ans)	à éviter pour les nourrissons et les enfants	dentifrice faiblement fluoré : F ≤ 500 ppm (50 mg/100 g)
16 à 20 kg (4 à 6 ans)	prescription de supplémentation fluorée ou sel fluoré	↓ faire consommer eau embouteillée ≤ 0,3 mg F/l et voir colonne précédente	dentifrice faiblement fluoré : F ≤ 500 ppm (50 mg/100 g)
20 kg et plus (6 à 12 ans)	prescription de supplémentation fluorée ou sel fluoré	Si cette eau est consommée : pas de prescription de supplémentation fluorée ou de consommation de sel fluoré	dentifrice fluoré : F = 1 000 ppm à 1 500 ppm (100 à 150 mg/100 g)
+ de 12 ans	Supplémentation systémique non justifiée. L'utilisation du sel fluoré en usage familial peut être poursuivie.		dentifrice fluoré : F = 1 000 ppm à 1 500 ppm (100 à 150 mg/100 g)
<p>Apport fluoré systémique optimal → 0,05 mg de fluor/kg/jour sans dépasser 1 mg/jour, tous apports fluorés confondus (en particulier l'apport par les eaux de boisson et par l'éventuelle prescription de supplémentation fluorée)</p>			



# *Conclusion*



Isolé avec succès pour la première fois en 1886, le fluor est désormais omniprésent dans les pharmacies, dans de nombreux domaines aussi bien médicaux qu'industriels mais également dans notre environnement.

Le fluor est en effet devenu un élément indispensable en chimie, en pharmacologie et en médecine. Grâce à ses propriétés exceptionnelles, le fluor a permis la synthèse et la modulation de multiples molécules d'intérêt pharmaceutique. En biologie, il a permis la détection précoce de certains cancers par le biais de la tomographie par émission de positrons (TEP).

Tout au long du 20<sup>ème</sup> siècle, le fluor a largement contribué à la baisse significative de la prévalence des caries dentaires à travers le monde. Devant cette réussite, les politiques de prévention et les exigences croissantes du marché, les modes d'administration du fluor se sont largement multipliés et ont connu une importante diversification (eau potable, sel, aliments, dentifrice...), conduisant ainsi à une surconsommation involontaire de fluorures et par conséquent à une élévation de la prévalence des fluoroses dentaires et osseuses.

La dose adéquate de fluorure provenant de toutes les sources est évaluée à 0,05 mg/kg/jour et ne devrait pas dépasser 1 mg par jour. Lorsque cette dose est dépassée, une toxicité est susceptible de se produire.

Devant l'hypothèse de ces effets toxiques, nombreux sont ceux qui se demandent si le fluor est un élément bon ou dangereux pour la santé. Cette vision à caractère manichéen rend souvent la discussion inutile. En effet, la réponse n'est ni l'un ni l'autre et les deux à la fois. Le fluor a un impact bénéfique indéniable sur la prévention des caries dentaires. Cependant, à partir d'une certaine concentration, il devient toxique.

Le pharmacien joue un rôle essentiel en matière de prévention des caries dentaires en attirant l'attention sur l'action parfois nocive de quelques comportements alimentaires, comme le grignotage, en particulier chez les personnes vulnérables aux caries. Il est important qu'il insiste sur le rôle du fluor à tous les stades de la vie. En associant toutes ces mesures de prévention, il contribuera à réduire le taux de caries chez les personnes à risque.

Enfin, le pharmacien doit assurer son rôle de conseil, en orientant un patient souhaitant se procurer un produit fluoré vers un article qui lui est adapté.



## *Résumés*

## Résumé

**Titre :** Le fluor : utilisations thérapeutiques et toxicité

**Auteur :** TAOUSS Yassine

**Rapporteur :** Pr TELLAL Saida

**Mots clés :** Fluor – carie dentaire – toxicité – fluorose – pharmacien

Présent dans de multiples produits de santé, le fluor est un élément très répandu dans la croûte terrestre. Il est présent aussi bien dans l'air, les eaux naturelles et dans certaines roches.

Depuis son isolement en 1886, la chimie du fluor a connu un progrès majeur, il est devenu un élément indispensable dans plusieurs secteurs (médecine, industrie pharmaceutique...)

À partir de 1950, les sources d'apport en fluor se sont diversifiées et il a commencé à être largement utilisé à travers le monde dans la prévention bucco-dentaire. De la fluoration artificielle de l'eau potable et du sel de table à l'utilisation de dentifrices fluorés ou à la prescription de compléments pour les nourrissons, les sources de fluor se sont considérablement multipliées.

Le fluor s'est révélé bénéfique aux doses recommandées. Toutefois, sa consommation régulière peut être responsable, en fonction de la dose, d'une toxicité aiguë ou chronique (fluorose osseuse ou dentaire).

Le pharmacien, un acteur de santé de proximité, est en première ligne pour renseigner les patients lors de la dispensation de tout type de produit fluoré, et contribue de manière significative à la prévention de ces affections.

# Abstract

**Title :** Fluoride : therapeutic use and toxicity

**Author :** TAOUSS Yassine

**Rapporteur :** Pr TELLAL Saida

**Keywords :** Fluorine – tooth decay - toxicity - fluorosis - pharmacist

Present in many health products, fluorine is a widespread element in the earth's crust.

It is present in the air, natural waters and in some rocks.

Since its isolation in 1886, the chemistry of fluorine has undergone a major progress, it has become an indispensable element in several sectors (medicine, pharmaceutical industry...)

Since 1950, the sources of fluorine supply have diversified and it has started to be widely used throughout the world in oral prevention. From the artificial fluoridation of drinking water and table salt to the use of fluoridated toothpastes or the prescription of supplements for infants, the sources of fluoride have multiplied.

Fluoride has been shown to be beneficial at recommended doses. However, its regular consumption may be responsible, depending on the dose, for an acute or chronic toxicity (bone or dental fluorosis).

The pharmacist, a local health actor, is in the front line to inform patients when dispensing any type of fluorinated product, and contributes significantly to the prevention of these diseases.

## ملخص

**العنوان :** الفلوريد: استخداماته العلاجية وسميته

**من طرف :** ياسين الطوس

**المشرفة :** الأستاذة سعيدة طلال

**الكلمات الأساسية :** الفلور- تسوس الأسنان - التسمم بالفلور - تسمم - صيدلاني

يتواجد الفلور في العديد من المنتجات الصحية، حيث يعتبر عنصر واسع الانتشار في قشرة الأرض، فهو موجود في الهواء والمياه الطبيعية وفي بعض الصخور.

أحرزت كيمياء الفلور، منذ عزله في عام 1886، تقدما كبيرا، حيث أصبح عنصرا لا غنى عنه في عدة قطاعات (الطب وصناعة الأدوية...) ومنذ عام 1950، تنوعت مصادر إستهلاك الفلور وبدأ إستخدامه على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم في الوقاية عن طريق الفم. حيث تضاعفت مصادر الفلوريد من الفلورة الاصطناعية لمياه الشرب وملح الطعام إلى استخدام معاجين الأسنان المفلورة أو وصف المكملات الغذائية عند الأطفال والرضع.

لقد تبين أن الفلوريد مفيد في الجرعات الموصى بها. غير أن إستهلاكه قد يكون مسؤولا، حسب الجرعة، عن تسمم حاد أو مزمن (التفلور الزائد للأسنان أو العظام).

يتموضع الصيدلي، الذي يعتبر من مهنيي قطاع الصحة والمختص في علم الأدوية، في الخط الأمامي لإبلاغ المرضى عند توزيع أي نوع من المنتجات المفلورة، ويساهم بشكل كبير في الوقاية من هذه الأمراض.



*Références  
bibliographiques*

- [1] AFSSA. avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires : fluor. Afssa – Saisine n° 2007-SA-0315; 2009.
- [2] James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. nov 2018;392(10159):1789-858.
- [3] Han J, Kiss L, Mei H, Remete AM, Ponikvar-Svet M, Sedgwick DM, et al. Chemical Aspects of Human and Environmental Overload with Fluorine. *Chem Rev*. 28 avr 2021;121(8):4678-742.
- [4] Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire I. radioprotection : radionucléides. ED4311; 2013.
- [5] pubchem ncbi. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 24524, Fluorine; [cited 2021 June 15]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluorine>.
- [6] A-to-Z Guide to Thermodynamics, Heat and Mass Transfer, and Fluids Engineering: AtoZ. Vol. F. Begellhouse; 2006.
- [7] Institut national de recherche et de sécurité. Fluor Fiche toxicologique n°203 [Internet]. 2008. Disponible sur: [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_203](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_203)
- [8] Holden NE, Coplen TB, Böhlke JK, Tarbox LV, Benefield J, de Laeter JR, et al. IUPAC Periodic Table of the Elements and Isotopes (IPTEI) for the Education Community (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 19 déc 2018;90(12):1833-2092.
- [9] NIST Physical Measurement Laboratory. Fluorine [Internet]. Disponible sur: <https://physics.nist.gov/cgi-bin/Elements/elInfo.pl?element=9>
- [10] Los Alamos National Laboratory, U.S. Department of Energy. Disponible sur: <https://periodic.lanl.gov/9.shtml>
- [11] Allred AL. Electronegativity values from thermochemical data. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*. juin 1961;17(3-4):215-21.
- [12] Reichenbacher K, Süß HI, Hulliger J. Fluorine in crystal engineering—“the little atom that could”. *Chem Soc Rev*. 2005;34(1):22-30.
- [13] Chemistry of Fluorine (Z=9). 15 août 2020; Disponible sur: <https://chem.libretexts.org/@go/page/578>

- [14] Fluorine and Fluorocarbons. In: Introduction to Fluoropolymers [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 16 sept 2021]. p. 5-15. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781455774425000024>
- [15] Bégué JP, Bonnet-Delpon D. Chimie bioorganique et médicinale du fluor. Les Ulis Paris: EDP sciences CNRS éd; 2005. (Savoirs actuels).
- [16] National Center for Biotechnology Information. Summary for Atomic Number 9, Fluorine [Internet]. PubChem Element; 2022. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/element/Fluorine>.
- [17] Moore JS Xavier Prat Resina, Tim Wendorff, Ed Vitz, John W, Hahn A. The Octet Rule. 5 nov 2020; Disponible sur: <https://chem.libretexts.org/@go/page/49354>
- [18] Ropp RC. Group 17 (H, F, Cl, Br, I) Alkaline Earth Compounds. In: Encyclopedia of the Alkaline Earth Compounds [Internet]. Elsevier; 2013 [cité 5 juill 2021]. p. 25-104. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444595508000028>
- [19] The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Sodium fluoride (as F) [Internet]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0563.html>
- [20] ILO International Chemical Safety Cards (ICSC). CALCIUM FLUORIDE [Internet]. Disponible sur: [https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_version=2&p\\_card\\_id=1323](https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_version=2&p_card_id=1323)
- [21] CDC-ATSDR Toxic Substances Portal. Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine [Internet]. Disponible sur: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/substances/ToxSubstance.aspx?toxid=38>
- [22] Gao Z, Wang C, Sun W, Gao Y, Kowalczyk PB. Froth flotation of fluorite: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*. avr 2021;290:102382.
- [23] Redmond MC, Valentine DL. Stable Isotopes in Microbial Ecology. In: Encyclopedia of Microbiology [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 10 sept 2021]. p. 281-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012373944500273X>
- [24] Yang J. Isotopes. In: Deuterium [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 21 juin 2021]. p. 1-4. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128110409000011>
- [25] Herzog, Gregory F.. « isotope ». *Encyclopedia Britannica*, 10 May. 2021, [Internet]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/isotope>.
- [26] « Fluorine. » Chemicool Periodic Table. Chemicool.com. 16 Oct. 2012. Web. 6/21/2021 <<https://www.chemicool.com/elements/fluorine.html>>. [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.chemicool.com/elements/fluorine.html>



- [27] Britannica, T. Editors of Encyclopaedia. Cryolite. Encyclopedia Britannica. <https://www.britannica.com/science/cryolite>. 2019.
- [28] Britannica, T. Editors of Encyclopaedia. « Fluorapatite. » Encyclopedia Britannica, August 19, 2008. <https://www.britannica.com/science/fluorapatite>.
- [29] Li D, Liu S. Water Quality Monitoring in Aquaculture. In: Water Quality Monitoring and Management [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 9 juill 2021]. p. 303-28. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128113301000120>
- [30] Guo M. VITAMINS AND MINERALS AS FUNCTIONAL INGREDIENTS. In: Functional Foods [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 9 juill 2021]. p. 197-236. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781845695927500067>
- [31] Council NR. Fluoride in Drinking Water: A Scientific Review of EPA's Standards [Internet]. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. Disponible sur: <https://www.nap.edu/catalog/11571/fluoride-in-drinking-water-a-scientific-review-of-epas-standards>
- [32] Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 1997 [cité 12 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/5776>
- [33] Hardisson A, Rodríguez MI, Burgos A. FLUORIDE. In: Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition [Internet]. Elsevier; 2003 [cité 15 juill 2021]. p. 2555-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B012227055X004922>
- [34] Viel C. Étymologie et historique du mot « fluor ». *pharm.* 1983;71(256):45-8.
- [35] Holden NE, Coplen TB, Böhlke JK, Tarbox LV, Benefield J, de Laeter JR, et al. IUPAC Periodic Table of the Elements and Isotopes (IPTEI) for the Education Community (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*. 19 déc 2018;90(12):1833-2092.
- [36] Wisniak J. The History of Fluorine – From Discovery to Commodity. *Indian Journal of Chemical Technology*. 1 juill 2002;9:153-73.
- [37] Ana Raquel Mateus Tavares. Etude de la précipitation de la fluorine en milieu alcalin et application à un procédé en réacteur à lit fluidisé.. NNT : 2013EMSE0710. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne; 2013.
- [38] Hong BD, Joo RN, Lee KS, Lee DS, Rhie JH, Min S won, et al. Fluoride in soil and plant. *Korean Journal of Agricultural Science*. 31 déc 2016;43(4):522-36.
- [39] Alther EW. Pharmacology of Fluorides: Part 1. [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin / Heidelberg; 2013 [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: <https://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=5579453>

- [40] McDowell LR. Mineral nutrition history, the early years [Internet]. 2017 [cité 17 sept 2021]. Disponible sur: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1800389>
- [41] West JB. Carl Wilhelm Scheele, the discoverer of oxygen, and a very productive chemist. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1 déc 2014;307(11):L811-6.
- [42] Peter Meiers. The discovery of fluoride and fluorine [Internet]. Disponible sur: <http://www.fluoride-history.de/fluorine.htm>
- [43] Philippe Bonnet, Éric Lacroix. La chimie des fluorés d'Arkema Partie II - Des CFC aux HFC. *l'actualité chimique* - octobre-novembre 2006 - n° 301-302;
- [44] Louis de Launay. *Le grand Ampère, d'après des documents inédits*. LIBRAIRIE ACADÉMIQUE PERRIN, Paris 1925; 1925.
- [45] Joseph Twadell Shipley. *The Origins of English Words: A Discursive Dictionary of Indo-European Roots*. 2001.
- [46] Doug Stewart. « André-Marie Ampère. » Famous Scientists. [famousscintists.org](http://famousscintists.org). 1 Oct. 2015. Web. 9/24/2021 [Internet]. Disponible sur: [www.famousscintists.org/andre-marie-ampere/](http://www.famousscintists.org/andre-marie-ampere/)
- [47] *Bulletin for the History of Chemistry* 11. American Chemical Society; 1991.
- [48] Tutton AE. Isolation of Fluorine. *Nature*. déc 1887;37(947):179-82.
- [49] Holling, Darren. *Microreactors and other technologies for direct fluorination*. Durham E-Theses; 2002.
- [50] Duncan RD. *ELEMENTS OF FAITH: a creation-based journey through the periodic table*. 2019.
- [51] James L.Marshall. *Rediscovery of the elements : fluorine and Henri Moissan*. Department of Chemistry, University of North Texas, Denton;
- [52] Jean Flahaut. *Le fluor découvert par Moissan*. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*; 2007.
- [53] Datta N.C. *The story of chemistry*. Hyderabad Universities Press; 2005.
- [54] Banks RE. Isolation of fluorine by Moissan: setting the scene. *Journal of Fluorine Chemistry*. oct 1986;33(1-4):3-26.
- [55] Moissan's Isolation of Fluorine. *Chemistry International -- Newsmagazine for IUPAC* [Internet]. janv 2007 [cité 5 oct 2021];29(2). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/ci.2007.29.2.12/html>

- [56] Weeks ME. The discovery of the elements. XVII. The halogen family. *J Chem Educ.* nov 1932;9(11):1915.
- [57] Ring RJ, Royston D, Australian Atomic Energy Commission, Research Establishment. A review of fluorine cells and fluorine production facilities. Lucas Heights [N.S.W.: Australian Atomic Energy Commission, Research Establishment; 1973.
- [58] Groult H, Lantelme F, Salanne M, Simon C, Belhomme C, Morel B, et al. Role of elemental fluorine in nuclear field. *Journal of Fluorine Chemistry.* avr 2007;128(4):285-95.
- [59] Viel C. Henri Moissan : l'homme, le collectionneur, l'enseignant. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* janv 2008;66(1):34-8.
- [60] F H. Tungsten and the Mining Industry. *J Powder Metall Min* [Internet]. 2017 [cité 8 oct 2021];06(01). Disponible sur: <https://www.omicsgroup.org/journals/tungsten-and-the-mining-industry-2168-9806-1000166.php?aid=89062>
- [61] Tressaud A. Henri Moissan: Winner of the Nobel Prize for Chemistry 1906. *Angew Chem Int Ed.* 20 oct 2006;45(41):6792-6.
- [62] Whitford GM. Fluoride Metabolism and Excretion in Children. *J Public Health Dent.* déc 1999;59(4):224-8.
- [63] Dey S, Giri B. Fluoride Fact on Human Health and Health Problems: A Review. *Med Clin Rev* [Internet]. 2016 [cité 2 nov 2021];02(01). Disponible sur: <http://medical-clinical-reviews.imedpub.com/fluoride-fact-on-human-health-and-health-problems-a-review.php?aid=7968>
- [64] Dwyer J. Dietary Reference Intakes (DRIs): Concepts and Implementation. In: *Encyclopedia of Gastroenterology* [Internet]. Elsevier; 2004 [cité 22 nov 2021]. p. 613-23. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0123868602006134>
- [65] Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 1997 [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/5776>
- [66] Štepec D, Ponikvar-Svet M. Fluoride in Human Health and Nutrition. *ACSi.* 15 juin 2019;66(2):255-75.
- [67] Dwyer J. DIETARY REQUIREMENTS OF ADULTS. In: *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* [Internet]. Elsevier; 2003 [cité 2 nov 2021]. p. 1863-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B012227055X003503>
- [68] anses agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. 2021.

- [69] Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2006 [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/11537>
- [70] Ponikvar M. Exposure of Humans to Fluorine and Its Assessment. In: Fluorine and Health [Internet]. Elsevier; 2008 [cité 22 nov 2021]. p. 487-549. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444530868000126>
- [71] WHO. Fluoride in Drinking-water [Internet]. WHO Guidelines for Drinking-water Quality; 2004. Disponible sur: [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/chemicals/fluoride.pdf](https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/fluoride.pdf)
- [72] Palmer CA, Gilbert JA. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: The Impact of Fluoride on Health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. sept 2012;112(9):1443-53.
- [73] Whitford GM. The metabolism and toxicity of fluoride. *Monogr Oral Sci*. 1996;16 Rev 2:1-153.
- [74] Zohoori FV, Duckworth RM. Fluoride. In: Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 27 nov 2021]. p. 539-50. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128021682000440>
- [75] Abdollahi M, Momen-Heravi F. Fluoride. In: Encyclopedia of Toxicology [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 28 nov 2021]. p. 606-10. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123864543007302>
- [76] National Toxicology Program. NTP Research Report on Systematic Literature Review on the Effects of Fluoride on Learning and Memory in Animal Studies: Research Report 1 [Internet]. National Toxicology Program; 2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552757/>
- [77] Buzalaf MAR, Whitford GM. Fluoride Metabolism. In: Buzalaf MAR, éditeur. *Monographs in Oral Science* [Internet]. Basel: KARGER; 2011 [cité 27 nov 2021]. p. 20-36. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/325107>
- [78] Gutknecht J, Walter A. Hydrofluoric and nitric acid transport through lipid bilayer membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. juin 1981;644(1):153-6.
- [79] Peres Buzalaf C, de Lima Leite A, Buzalaf MAR. CHAPTER 4. Fluoride Metabolism. In: Preedy VR, éditeur. *Food and Nutritional Components in Focus* [Internet]. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2015 [cité 28 nov 2021]. p. 54-72. Disponible sur: <http://ebook.rsc.org/?DOI=10.1039/9781782628507-00054>

- [80] Messer HH, Ophaug R. Effect of delayed gastric emptying on fluoride absorption in the rat. *Biol Trace Elem Res.* déc 1991;31(3):305-15.
- [81] Ghosh A, Mukherjee K, Ghosh SK, Saha B. Sources and toxicity of fluoride in the environment. *Res Chem Intermed.* sept 2013;39(7):2881-915.
- [82] Dhar V, Bhatnagar M. Physiology and toxicity of fluoride. *Indian J Dent Res.* 2009;20(3):350.
- [83] Bronckers ALJJ, Lyaruu DM, DenBesten PK. The Impact of Fluoride on Ameloblasts and the Mechanisms of Enamel Fluorosis. *J Dent Res.* oct 2009;88(10):877-93.
- [84] Whitford GM. Intake and Metabolism of Fluoride. *Adv Dent Res.* juin 1994;8(1):5-14.
- [85] Aoun A, Darwiche F, Hayek SA, Doumit J. The Fluoride Debate: The Pros and Cons of Fluoridation. *pnf.* 30 sept 2018;23(3):171-80.
- [86] Ullah R, Sohail Zafar M, Shahani N. Potential fluoride toxicity from oral medicaments: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences [Internet].* août 2017 [cité 5 déc 2021];20(8). Disponible sur: <https://doi.org/10.22038/ijbms.2017.9104>
- [87] World Health Organization. Basic methods for assessing renal fluoride excretion in community prevention programmes for oral health [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112662>
- [88] Martínez-Mier EA. Fluoride: Its Metabolism, Toxicity, and Role in Dental Health. *J Evid Based Complementary Altern Med.* janv 2012;17(1):28-32.
- [89] Skórka-Majewicz M, Goschorska M, Żwierzeło W, Baranowska-Bosiacka I, Styburski D, Kapczuk P, et al. Effect of fluoride on endocrine tissues and their secretory functions -- review. *Chemosphere.* déc 2020;260:127565.
- [90] Choi AL, Sun G, Zhang Y, Grandjean P. Developmental Fluoride Neurotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives.* oct 2012;120(10):1362-8.
- [91] Grandjean P. Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review. *Environ Health.* déc 2019;18(1):110.
- [92] Dec K, Łukomska A, Baranowska-Bosiacka I, Pilutin A, Maciejewska D, Skonieczna-Żydecka K, et al. Pre-and postnatal exposition to fluorides induce changes in rats liver morphology by impairment of antioxidant defense mechanisms and COX induction. *Chemosphere.* nov 2018;211:112-9.
- [93] Błaszczyk I, Birkner E, Kasperczyk S. Influence of Methionine on Toxicity of Fluoride in the Liver of Rats. *Biol Trace Elem Res.* mars 2011;139(3):325-31.

- [94] Jha SK, Mishra VK, Sharma DK, Damodaran T. Fluoride in the Environment and Its Metabolism in Humans. In: Whitacre DM, éditeur. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 211* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2011 [cité 10 déc 2021]. p. 121-42. (Reviews of Environmental Contamination and Toxicology; vol. 211). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-8011-3\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-8011-3_4)
- [95] Ranjan R, Ranjan A. Fluoride Toxicity in Animals [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 10 déc 2021]. (SpringerBriefs in Animal Sciences). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-17512-6>
- [96] Dharmaratne RW. Fluoride in drinking water and diet: the causative factor of chronic kidney diseases in the North Central Province of Sri Lanka. *Environ Health Prev Med.* juill 2015;20(4):237-42.
- [97] Zulfiqar S, Ajaz H, Rehman S ur, Elahi S, Shakeel A, Yasmeen F, et al. Effect of excess Fluoride consumption on Urine-Serum Fluorides, Dental state and Thyroid Hormones among children in “Talab Sarai” Punjab Pakistan. *Open Chemistry.* 18 mars 2020;18(1):119-28.
- [98] Kheradpisheh Z, Mahvi AH, Mirzaei M, Mokhtari M, Azizi R, Fallahzadeh H, et al. Correlation between drinking water fluoride and TSH hormone by ANNs and ANFIS. *J Environ Health Sci Engineer.* juin 2018;16(1):11-8.
- [99] Pahwa M. Assessment of fluoride status in patients with hypothyroidism. Dr. Manju Bala Pahwa, Dr. Parveen, Dr. Rajesh Rajput, Dr. Meenakshi *International Journal of Current Research Vol.9, Issue 06, pp51674-51681, June 2017.* 20 juin 2017;
- [100] Singh N, Verma KG, Verma P, Sidhu GK, Sachdeva S. A comparative study of fluoride ingestion levels, serum thyroid hormone & TSH level derangements, dental fluorosis status among school children from endemic and non-endemic fluorosis areas. *SpringerPlus.* déc 2014;3(1):7.
- [101] Peckham S, Lowery D, Spencer S. Are fluoride levels in drinking water associated with hypothyroidism prevalence in England? A large observational study of GP practice data and fluoride levels in drinking water. *J Epidemiol Community Health.* juill 2015;69(7):619-24.
- [102] Kheradpisheh Z, Mirzaei M, Mahvi AH, Mokhtari M, Azizi R, Fallahzadeh H, et al. Impact of Drinking Water Fluoride on Human Thyroid Hormones: A Case- Control Study. *Sci Rep.* déc 2018;8(1):2674.
- [103] ten Cate JM, Featherstone JDB. Mechanistic Aspects of the Interactions Between Fluoride and Dental Enamel. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine.* juill 1991;2(3):283-96.

- [104] Medjedovic E, Medjedovic S, Deljo D, Sukalo A. Impact of Fluoride on Dental Health Quality. *Mater Sociomed*. 2015;27(6):395.
- [105] Palmer CA, Gilbert JA. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: The Impact of Fluoride on Health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. sept 2012;112(9):1443-53.
- [106] Position of the American Dietetic Association: The Impact of Fluoride on Health. *Journal of the American Dietetic Association*. oct 2005;105(10):1620-8.
- [107] Cury JA, Tenuta LMA. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? *Braz oral res*. juin 2009;23(suppl 1):23-30.
- [108] Wynn RL. Fluoride: after 50 years, a clearer picture of its mechanism. *Gen Dent*. avr 2002;50(2):118-22, 124, 126.
- [109] Amaechi BT, van Loveren C. Fluorides and Non-Fluoride Remineralization Systems. In: van Loveren C, éditeur. *Monographs in Oral Science* [Internet]. Basel: S. KARGER AG; 2013 [cité 27 déc 2021]. p. 15-26. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/350458>
- [110] Carey CM. Focus on fluorides: update on the use of fluoride for the prevention of dental caries. *J Evid Based Dent Pract*. juin 2014;14 Suppl:95-102.
- [111] Newbrun E, éditeur. *Fluorides and dental caries: contemporary concepts for practitioners and students*. 3rd ed. Springfield, Ill., U.S.A: Thomas; 1986. 289 p.
- [112] Lambrou D, Larsen MJ, Fejerskov O, Tachos B. The Effect of Fluoride in Saliva on Remineralization of Dental Enamel in Humans. *Caries Res*. 1981;15(5):341-5.
- [113] Tanzer JM. Dental Caries is a Transmissible Infectious Disease: The Keyes and Fitzgerald Revolution. *J Dent Res*. sept 1995;74(9):1536-42.
- [114] Caufield PW, Li Y, Dasanayake A. Dental caries: an infectious and transmissible disease. *Compend Contin Educ Dent*. mai 2005;26(5 Suppl 1):10-6.
- [115] Ren Z, Chen L, Li J, Li Y. Inhibition of *Streptococcus mutans* polysaccharide synthesis by molecules targeting glycosyltransferase activity. *Journal of Oral Microbiology*. janv 2016;8(1):31095.
- [116] Nijampatnam B, Ahirwar P, Pukkanasut P, Womack H, Casals L, Zhang H, et al. Discovery of Potent Inhibitors of *Streptococcus mutans* Biofilm with Antivirulence Activity. *ACS Med Chem Lett*. 14 janv 2021;12(1):48-55.
- [117] Krzyściak W, Pluskwa KK, Jurczak A, Kościelniak D. The pathogenicity of the *Streptococcus* genus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. nov 2013;32(11):1361-76.

- [118] Abdeljawad D. Literature Review on the Effects of Water Fluoridation on the Human Health [Internet]. Portland State University; 2019 [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://archives.pdx.edu/ds/psu/28846>
- [119] Loskill P, Zeitz C, Grandthyll S, Thewes N, Müller F, Bischoff M, et al. Reduced Adhesion of Oral Bacteria on Hydroxyapatite by Fluoride Treatment. *Langmuir*. 7 mai 2013;29(18):5528-33.
- [120] Meyer-Lueckel H, Paris S, Effenberger S, Ekstrand KR, éditeurs. Caries Management-Science and Clinical Practice [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013 [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-85484>
- [121] B.I. Sukmana, E. Suhartono, R. Adhani. Effect pH on Demineralization Dental Erosion. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*; 2015.
- [122] Bonnot J, Pillon F. Une bonne hygiène bucco-dentaire pour prévenir les caries. *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2013;52(524):39-44.
- [123] Topical fluoride. *The Journal of the American Dental Association*. avr 2002;133(4):503.
- [124] Mathur VP, Dhillon JK. Dental Caries: A Disease Which Needs Attention. *Indian J Pediatr*. mars 2018;85(3):202-6.
- [125] Morris AL, Prasanna Tadi. Anatomy, Head and Neck, Teeth [Internet]. StatPearls Publishing; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557543/>
- [126] Nikita E. The Human Skeleton. In: *Osteoarchaeology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 3 févr 2022]. p. 1-75. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128040218000012>
- [127] Akarslan Z, Bourzgui F. Human teeth: key skills and clinical illustrations [Internet]. 2020 [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://doi.org/10.5772/intechopen.81278>
- [128] Hamsin NHH, Indriyanti R, Musnamirwan IA. Prevalence of delayed first permanent molar eruption among children 7 to 9 years old. *Padjadjaran J Dent* [Internet]. 31 mars 2014 [cité 15 févr 2022];26(1). Disponible sur: <http://jurnal.unpad.ac.id/pjd/article/view/26758>
- [129] White TD, Folkens PA. DENTITION. In: *The Human Bone Manual* [Internet]. Elsevier; 2005 [cité 10 févr 2022]. p. 127-53. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780120884674500119>
- [130] White TD, Folkens PA. *The human bone manual*. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic; 2005. 464 p.



- [131] ALShami A, ALHarthi S, Binshabaib M, Wahi M. Tooth Morphology Overview. In: Akarслан Z, Bourzgui F, éditeurs. *Human Teeth - Key Skills and Clinical Illustrations* [Internet]. IntechOpen; 2020 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/human-teeth-key-skills-and-clinical-illustrations/tooth-morphology-overview>
- [132] Husain MA. Dental Anatomy and Nomenclature for the Radiologist. *Radiologic Clinics of North America*. janv 2018;56(1):1-11.
- [133] Luc Nevels. Apports et limites de la réduction amélaire interproximale en orthodontie. [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01831172>
- [134] Duangthip D, Chu CH. Challenges in Oral Hygiene and Oral Health Policy. *Front Oral Health*. 7 oct 2020;1:575428.
- [135] Van Chuyen N, Van Du V, Van Ba N, Long DD, Son HA. The prevalence of dental caries and associated factors among secondary school children in rural highland Vietnam. *BMC Oral Health*. déc 2021;21(1):349.
- [136] Ocwia J, Olum R, Atim P, Laker F, Okot J, Sereke SG, et al. Oral health seeking behaviors of adults in Nebbi District, Uganda: a community-based survey. *BMC Oral Health*. déc 2021;21(1):453.
- [137] Domingos MAAM, Mepatia AI, Xavier CNH, Barrie RB, Naidoo S, Marsicano JA, et al. Dental caries and periodontal diseases in Mozambique. *RSD*. 12 janv 2022;11(1):e46511125221.
- [138] Shitie A, Addis R, Tilahun A, Negash W. Prevalence of Dental Caries and Its Associated Factors among Primary School Children in Ethiopia. Leite Cavalcanti A, éditeur. *International Journal of Dentistry*. 13 mars 2021;2021:1-7.
- [139] Benjamin RM. Oral Health: The Silent Epidemic. *Public Health Rep*. mars 2010;125(2):158-9.
- [140] Organisation mondiale de la Santé. Mettre fin à la carie de la petite enfance : manuel de mise en oeuvre de l'OMS [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2021 [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340444>
- [141] Ameziane Rachida, Wafae EW, Saliha C, Najat H, Sakina R. Campagne nationale pour la santé bucco-dentaire [Internet]. *Stratégie de Développement du Secteur de la Santé Bucco-dentaire 2015-2025.*; Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Documents/GuideFinal.pdf>
- [142] Turton BJ, Durward CS. Management of Early Childhood Caries—a comparison of different approaches. *Thai Dental Public Health Journal*. 2017;22:62-77.

- [143] Berhane HY, Worku A. Oral Health of Young Adolescents in Addis Ababa—A Community-Based Study. *OJPM*. 2014;04(08):640-8.
- [144] Abed R, Bernabe E, Sabbah W. Family Impacts of Severe Dental Caries among Children in the United Kingdom. *IJERPH*. 22 déc 2019;17(1):109.
- [145] Monse B, Heinrich-Weltzien R, Benzian H, Holmgren C, van Palenstein Helderma W. PUFA – An index of clinical consequences of untreated dental caries. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. févr 2010;38(1):77-82.
- [146] Griffin SO, Jones JA, Brunson D, Griffin PM, Bailey WD. Burden of Oral Disease Among Older Adults and Implications for Public Health Priorities. *Am J Public Health*. mars 2012;102(3):411-8.
- [147] Pascual-Ramos V, Hernández-Hernández C, Soto-Rojas AE, Celis-Aguilar E, Sánchez-Guerrero J. Association between dental caries and pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33(10):1996-2002.
- [148] Vujicic M, Listl S. An Economic perspective of the global burden of dental caries [Internet]. Health Policy Institute, American Dental Association; Disponible sur: <https://www.acffglobal.org/wp-content/uploads/2021/03/An-economic-perspective-on-the-burden-of-dental-caries.pdf>
- [149] Pitts NB, Mayne C. A global consensus for achieving a dental cavity free future: recommendations for new caries-related policies [Internet]. King's College London; 2021 [cité 28 févr 2022]. Disponible sur: [https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/a-global-consensus-for-achieving-a-dental-cavityfree-future\(c3b4777e-f615-4a5e-934d-e47a11843183\).html](https://kclpure.kcl.ac.uk/portal/en/publications/a-global-consensus-for-achieving-a-dental-cavityfree-future(c3b4777e-f615-4a5e-934d-e47a11843183).html)
- [150] Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. avr 2020;162:108072.
- [151] Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Oral Health Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 11 juill 2013 [cité 8 mars 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002279.pub2>
- [152] Deshayes C, Seconda L, Reiser P, Prinz P, Hebel P. Intake of Free Sugars and Main Food Category Contributors among French Children, Adolescents and Adults. *Applied Sciences*. 26 nov 2021;11(23):11225.
- [153] Anil S, Anand PS. Early Childhood Caries: Prevalence, Risk Factors, and Prevention. *Front Pediatr*. 18 juill 2017;5:157.

- [154] Carey CM. Focus on Fluorides: Update on the Use of Fluoride for the Prevention of Dental Caries. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. juin 2014;14:95-102.
- [155] Petersen PE. Editorial - Prevention of dental caries through the use of fluoride – the WHO approach. *Community Dental Health*. 1 juin 2016;(33):66-8.
- [156] Whelton H. Functional foods and oral health. In: *Food Constituents and Oral Health* [Internet]. Elsevier; 2009 [cité 8 mars 2022]. p. 488-528. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781845694180500240>
- [157] Torres E M, Oliva M P, Lecannelier B C. Efficacy of Milk Fluoride Prevention of Dental Caries in Children Under 12 Years Old: A Review. *Int J Odontostomat*. août 2016;10(2):197-206.
- [158] Banoczy J. Milk fluoridation for the prevention. *AMA*. 15 nov 2013;42(2):156-67.
- [159] Queensland Health Guideline. Fluoride – Prevention of Dental Caries and Maintenance of Oral Health. 2021.
- [160] Hillier S, Inskip H, Coggon D, Cooper C. Water fluoridation and osteoporotic fracture. *Community Dent Health*. sept 1996;13 Suppl 2:63-8.
- [161] Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, Negishi-Koga T, Komatsu N, Terashima A, et al. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems. *Physiological Reviews*. 1 oct 2017;97(4):1295-349.
- [162] Liu S, Zhou H, Liu H, Ji H, Fei W, Luo E. Fluorine-contained hydroxyapatite suppresses bone resorption through inhibiting osteoclasts differentiation and function in vitro and in vivo. *Cell Prolif*. mai 2019;52(3):e12613.
- [163] Levy SM, Warren JJ, Phipps K, Letuchy E, Broffitt B, Eichenberger-Gilmore J, et al. Effects of Life-long Fluoride Intake on Bone Measures of Adolescents: A Prospective Cohort Study. *J Dent Res*. avr 2014;93(4):353-9.
- [164] Yamaguchi M. [Fluoride and bone metabolism]. *Clin Calcium*. févr 2007;17(2):217-23.
- [165] Freeman JJ, Wopenka B, Silva MJ, Pasteris JD. Raman Spectroscopic Detection of Changes in Bioapatite in Mouse Femora as a Function of Age and In Vitro Fluoride Treatment. *Calcif Tissue Int*. mars 2001;68(3):156-62.
- [166] Everett ET. Fluoride's Effects on the Formation of Teeth and Bones, and the Influence of Genetics. *J Dent Res*. mai 2011;90(5):552-60.
- [167] Pak C, Zerwekh J, Antich P. Anabolic effects of fluoride on bone. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. sept 1995;6(7):229-34.
- [168] Paans A. Positron emission tomography: the conceptual idea using a multidisciplinary approach. *Methods*. juill 2002;27(3):195-207.

- [169] Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med.* déc 1996;23(12):1641-74.
- [170] Miele E, Spinelli GP, Tomao F, Zullo A, De Marinis F, Pasciuti G, et al. Positron Emission Tomography (PET) radiotracers in oncology – utility of 18F-Fluoro-deoxy-glucose (FDG)-PET in the management of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Exp Clin Cancer Res.* déc 2008;27(1):52.
- [171] He Y x, Guo Q y. Clinical applications and advances of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) in the diagnosis of liver neoplasms. *Postgraduate Medical Journal.* 1 mai 2008;84(991):246-51.
- [172] Kawada K, Iwamoto M, Sakai Y. Mechanisms underlying <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose accumulation in colorectal cancer. *WJR.* 2016;8(11):880.
- [173] Pauwels EKJ, Ribeiro MJ, Stoot JHMB, McCready VR, Bourguignon M, Mazière B. FDG Accumulation and Tumor Biology. *Nuclear Medicine and Biology.* mai 1998;25(4):317-22.
- [174] Plathow C, Weber WA. Tumor Cell Metabolism Imaging. *J Nucl Med.* juin 2008;49(Suppl 2):43S-63S.
- [175] IAEA. Production and Quality Control of Fluorine-18 Labelled Radiopharmaceuticals [Internet]. Vienna: IAEA; 2021 [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <http://public.ebib.com/choice/PublicFullRecord.aspx?p=6687105>
- [176] Tai YF. Applications of positron emission tomography (PET) in neurology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 mai 2004;75(5):669-76.
- [177] Newberg A, Alavi A, Reivich M. Determination of regional cerebral function with FDG-PET imaging in neuropsychiatric disorders. *Seminars in Nuclear Medicine.* janv 2002;32(1):13-34.
- [178] Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical Applications of PET in Oncology. *Radiology.* mai 2004;231(2):305-32.
- [179] Otsuka H, Graham M, Kubo A, Nishitani H. Clinical utility of FDG PET. *J Med Invest.* 2004;51(1-2):14-9.
- [180] Anagnostopoulos C, Georgakopoulos A, Pianou N, Nekolla SG. Assessment of myocardial perfusion and viability by Positron Emission Tomography. *International Journal of Cardiology.* sept 2013;167(5):1737-49.
- [181] Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI Guideline for <sup>18</sup>F-FDG Use in Inflammation and Infection. *J Nucl Med.* avr 2013;54(4):647-58.

- [182] Ashraf MA, Goyal A. Fludeoxyglucose (18F). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 19 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557653/>
- [183] Shah P, Westwell AD. The role of fluorine in medicinal chemistry: Review Article. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. janv 2007;22(5):527-40.
- [184] Sun S, Adejare A. Fluorinated Molecules as Drugs and Imaging Agents in the CNS. *CTMC*. 1 juill 2006;6(14):1457-64.
- [185] Isanbor C, O'Hagan D. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents. *Journal of Fluorine Chemistry*. mars 2006;127(3):303-19.
- [186] Smith DA, Waterbeemd H van de, Walker DK. Pharmacokinetics and metabolism in drug design. Weinheim ; New York: Wiley-VCH; 2001. 149 p. (Methods and principles in medicinal chemistry).
- [187] Van Heek M, France CF, Compton DS, McLeod RL, Yumibe NP, Alton KB, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther*. oct 1997;283(1):157-63.
- [188] Clader JW. The Discovery of Ezetimibe: A View from Outside the Receptor. *J Med Chem*. 1 janv 2004;47(1):1-9.
- [189] Böhm HJ, Banner D, Bendels S, Kansy M, Kuhn B, Müller K, et al. Fluorine in Medicinal Chemistry. *ChemBioChem*. 3 mai 2004;5(5):637-43.
- [190] McCormack PL. Celecoxib: A Review of its Use for Symptomatic Relief in the Treatment of Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Drugs*. déc 2011;71(18):2457-89.
- [191] Swallow S. Fluorine in Medicinal Chemistry. In: *Progress in Medicinal Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 29 juin 2022]. p. 65-133. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079646814000046>
- [192] Zimmer S, Jahn KR, Barthel CR. Recommendations for the use of fluoride in caries prevention. *Oral Health Prev Dent*. 2003;1(1):45-51.
- [193] Mani S. Evidence – based clinical recommendations for fluoride use: A review. *AOS*. janv 2009;4.
- [194] Recommendations for using fluoride to prevent and control dental caries in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 17 août 2001;50(RR-14):1-42.

- [195] Rozier RG, Adair S, Graham F, Iafolla T, Kingman A, Kohn W, et al. Evidence-Based Clinical Recommendations on the Prescription of Dietary Fluoride Supplements for Caries Prevention. *The Journal of the American Dental Association*. déc 2010;141(12):1480-9.
- [196] Lussi A, Hellwig E, Klimek J. Fluorides - mode of action and recommendations for use. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2012;122(11):1030-42.
- [197] Hulka BS, Wilcosky T. Biological Markers in Epidemiologic Research. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. avr 1988;43(2):83-9.
- [198] Joshi NA, Ajithkrishnan CG. Scalp Hair as Biomarker for Chronic Fluoride Exposure among Fluoride Endemic and Low Fluoride Areas: A Comparative Study. *Int J Trichology*. avr 2018;10(2):71-5.
- [199] Ekstrand J, Ehrnebo M. The Relationship Between Plasma Fluoride, Urinary Excretion Rate and Urine Fluoride Concentration in Man: *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. oct 1983;25(10):745-8.
- [200] Oliveby A, Twetman S, Ekstrand J. Diurnal Fluoride Concentration in Whole Saliva in Children Living in a High- and a Low-Fluoride Area. *Caries Res*. 1990;24(1):44-7.
- [201] Boivin G, Chapuy MC, Baud CA, Meunier PJ. Fluoride content in human iliac bone: Results in controls, patients with fluorosis, and osteoporotic patients treated with fluoride. *J Bone Miner Res*. 3 déc 2009;3(5):497-502.
- [202] Rango T, Vengosh A, Jeuland M, Whitford GM, Tekle-Haimanot R. Biomarkers of chronic fluoride exposure in groundwater in a highly exposed population. *Science of The Total Environment*. oct 2017;596-597:1-11.
- [203] Pessan JP, Buzalaf MRA. Historical and Recent Biological Markers of Exposure to Fluoride. In: Buzalaf MAR, éditeur. *Monographs in Oral Science [Internet]*. Basel: KARGER; 2011 [cité 12 avr 2022]. p. 52-65. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/325145>
- [204] Fukushima R, Rigolizzo DS, Maia LP, Sampaio FC, Lauris JRP, Buzalaf MAR. Environmental and Individual Factors Associated with Nail Fluoride Concentration. *Caries Res*. 2009;43(2):147-54.
- [205] Lavallo-Carrasco J, Molina-Frechero N, Nevárez-Rascón M, Sánchez-Pérez L, Hamdan-Partida A, González-González R, et al. Recent Biomarkers for Monitoring the Systemic Fluoride Levels in Exposed Populations: A Systematic Review. *IJERPH*. 4 janv 2021;18(1):317.
- [206] Idowu OS, Duckworth RM, Valentine RA, Zohoori FV. Biomarkers for the Assessment of Fluoride Exposure in Children. *Caries Res*. 2020;54(2):134-43.

- [207] Elekdag-Turk S, Almuzian M, Turk T, Buzalaf MAR, Alnuaimi A, Dalci O, et al. Big toenail and hair samples as biomarkers for fluoride exposure – a pilot study. *BMC Oral Health*. déc 2019;19(1):82.
- [208] Gessner BD, Beller M, Middaugh JP, Whitford GM. Acute Fluoride Poisoning from a Public Water System. *N Engl J Med*. 13 janv 1994;330(2):95-9.
- [209] Smith FA. Fluoride Toxicity. In: *Handbook of Hazardous Materials* [Internet]. Elsevier; 1993 [cité 3 avr 2022]. p. 277-83. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780121894108500298>
- [210] Kao W, Deng J, Chiang S, Heard K, Yen DHT, Lu M, et al. A Simple, Safe, and Efficient Way to Treat Severe Fluoride Poisoning—Oral Calcium or Magnesium. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. janv 2004;42(1):33-40.
- [211] Tressaud A, Haufe G. *Fluorine and health: molecular imaging, biomedical materials and pharmaceuticals*. Amsterdam London: Elsevier Science; 2008.
- [212] Vázquez Alvarado P, Hernández Ceruelos M del CA, Muñoz Juárez S, Reynoso Vázquez J, López Contreras L, Ruvalcaba Ledezma JC. Fluoride: Its Implications for Public Health [Internet]. *CHEMISTRY*; 2018 oct [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.preprints.org/manuscript/201810.0481/v1>
- [213] J.Routt Reigart, James R. Roberts. *Recognition and Management of Pesticide Poisonings*. 5th Edition [Internet]. 1999. Disponible sur: <http://www.epa.gov/pesticides/safety/healthcare>
- [214] Sauerheber R. Physiologic Conditions Affect Toxicity of Ingested Industrial Fluoride. *Journal of Environmental and Public Health*. 2013;2013:1-13.
- [215] Kanduti D, Sterbenk P, Artnik and. Fluoride: a Review of Use and Effects on Health. *Mater Sociomed*. 2016;28(2):133.
- [216] International Program on Chemical Safety, éditeur. *Fluorine and fluorides*. Geneva : Albany, NY: World Health Organization ; WHO Publications Centre USA [distributeur]; 1984. 136 p. (Environmental health criteria).
- [217] Boink ABTJ, Wemer J, Meulenbelt J, Vaessen HAMG, de Wildt DJ. The Mechanism of Fluoride-Induced Hypocalcaemia. *Hum Exp Toxicol*. mars 1994;13(3):149-55.
- [218] Baltazar RF, Mower MM, Reider R, Funk M, Salomon J. Acute Fluoride Poisoning Leading to Fatal Hyperkalemia. *Chest*. oct 1980;78(4):660-3.
- [219] James R. Roberts,, J. Routt Reigart. *Recognition and Management of Pesticide Poisonings: 6th Edition*. Office of Pesticide Programs U.S. Environmental Protection Agency 1200 Pennsylvania Avenue, NW (7506P) Washington, DC 20460; 2014.

- [220] Kumar A. Fatality due to Sodium Fluoride Ingestion—Suicide or Accident? *Canadian Society of Forensic Science Journal*. janv 2009;42(1):69-74.
- [221] Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran., Nasiri P, Shafaroudi AM, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran., Elyassi Gorgi N, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran., et al. Efficacy and Safety of Fluoride in Children: A Narrative Review. *J Pediatr Rev*. 1 janv 2021;9(1):37-46.
- [222] Akiniwa K. Re-examination of acute toxicity of fluoride. *Fluoride*. 1997;30(2):89-104.
- [223] Warren JJ, Levy SM. Current and future role of fluoride in nutrition. *Dental Clinics of North America*. avr 2003;47(2):225-43.
- [224] Patil MM, Lakhkar BB, Patil SS. Curse of Fluorosis. *Indian J Pediatr*. mai 2018;85(5):375-83.
- [225] McIvor ME. Acute Fluoride Toxicity: Pathophysiology and Management. *Drug Safety*. 1990;5(2):79-85.
- [226] Abukurah AR. Acute Sodium Fluoride Poisoning. *JAMA*. 13 nov 1972;222(7):816.
- [227] Buzalaf MAR, éditeur. Fluoride and the Oral Environment [Internet]. S. Karger AG; 2011 [cité 7 avr 2022]. (Monographs in Oral Science; vol. 22). Disponible sur: <http://www.karger.com/Book/Home/254957>
- [228] Whitford GM. Acute Toxicity of Ingested Fluoride. In: Buzalaf MAR, éditeur. *Monographs in Oral Science* [Internet]. Basel: KARGER; 2011 [cité 7 avr 2022]. p. 66-80. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/325146>
- [229] Bayless JM, Tinanoff N. Diagnosis and treatment of acute fluoride toxicity. *The Journal of the American Dental Association*. févr 1985;110(2):209-11.
- [230] Cury JA, Ricomini-Filho AP, Berti FLP, Tabchoury CP. Systemic Effects (Risks) of Water Fluoridation. *Braz Dent J*. oct 2019;30(5):421-8.
- [231] Martinez-Mier EA, Shone DB, Buckley CM, Ando M, Lippert F, Soto-Rojas AE. Relationship between enamel fluorosis severity and fluoride content. *Journal of Dentistry*. mars 2016;46:42-6.
- [232] Zampetti P, Scribante A. Historical and bibliometric notes on the use of fluoride in caries prevention. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2020;21(2):148-52.
- [233] Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology [Internet]. 2015 [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: [https://nls.ldls.org.uk/welcome.html?ark:/81055/vdc\\_100043443471.0x000001](https://nls.ldls.org.uk/welcome.html?ark:/81055/vdc_100043443471.0x000001)



- [234] Hong L, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B, Cavanaugh J. Fluoride Intake Levels in Relation to Fluorosis Development in Permanent Maxillary Central Incisors and First Molars. *Caries Res.* 2006;40(6):494-500.
- [235] Bhagavatula P, Levy SM, Broffitt B, Weber-Gasparoni K, Warren JJ. Timing of fluoride intake and dental fluorosis on late-erupting permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol.* févr 2016;44(1):32-45.
- [236] Addison MJ, Rivett MO, Phiri OL, Milne N, Milne V, McMahon AD, et al. 'Hidden Hot Springs' as a Source of Groundwater Fluoride and Severe Dental Fluorosis in Malawi. *Water.* 17 avr 2021;13(8):1106.
- [237] Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML. Dental Enamel Formation and Implications for Oral Health and Disease. *Physiological Reviews.* 1 juill 2017;97(3):939-93.
- [238] Deng H, Ikeda A, Cui H, Bartlett JD, Suzuki M. MDM2-Mediated p21 Proteasomal Degradation Promotes Fluoride Toxicity in Ameloblasts. *Cells.* 10 mai 2019;8(5):436.
- [239] Hu JCC, Chun YHP, Al Hazzazzi T, Simmer JP. Enamel Formation and Amelogenesis Imperfecta. *Cells Tissues Organs.* 2007;186(1):78-85.
- [240] Brookes SJ, Barron MJ, Dixon MJ, Kirkham J. The Unfolded Protein Response in Amelogenesis and Enamel Pathologies. *Front Physiol.* 8 sept 2017;8:653.
- [241] Fukumoto S, Nakamura T, Yamada A, Arakaki M, Saito K, Xu J, et al. New insights into the functions of enamel matrices in calcified tissues. *Japanese Dental Science Review.* mai 2014;50(2):47-54.
- [242] Bartlett JD. Dental Enamel Development: Proteinases and Their Enamel Matrix Substrates. *ISRN Dentistry.* 16 sept 2013;2013:1-24.
- [243] Bronckers ALJJ, Lyaruu DM, DenBesten PK. The Impact of Fluoride on Ameloblasts and the Mechanisms of Enamel Fluorosis. *J Dent Res.* oct 2009;88(10):877-93.
- [244] Matalová E, Lungová V, Sharpe P. Development of Tooth and Associated Structures. In: *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 10 mai 2022]. p. 335-46. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123971579000308>
- [245] Robinson C. Enamel maturation: a brief background with implications for some enamel dysplasias. *Front Physiol* [Internet]. 8 oct 2014 [cité 10 mai 2022];5. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2014.00388/abstract>
- [246] Lu Y, Papagerakis P, Yamakoshi Y, Hu JCC, Bartlett JD, Simmer JP. Functions of KLK4 and MMP-20 in dental enamel formation. *Biological Chemistry* [Internet]. 1 juin 2008 [cité 10 mai 2022];389(6). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/BC.2008.080/html>

- [247] Fluoride in Drinking Water: A Scientific Review of EPA's Standards [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2006 [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.nap.edu/catalog/11571>
- [248] DenBesten PK, Zhu L, Li W, Tanimoto K, Liu H, Witkowska HE. Fluoride incorporation into apatite crystals delays amelogenin hydrolysis: Fluoride alters amelogenin hydrolysis. *European Journal of Oral Sciences*. déc 2011;119:3-7.
- [249] Medina-Solis CE, Pontigo-Loyola AP, Maupome G, Lamadrid-Figueroa H, Loyola-Rodríguez JP, Hernández-Romano J, et al. Dental fluorosis prevalence and severity using Dean's index based on six teeth and on 28 teeth. *Clin Oral Invest*. sept 2008;12(3):197-202.
- [250] World Health Organization, éditeur. *Oral health surveys: basic methods*. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 1997. 66 p.
- [251] DenBesten P, Li W. Chronic Fluoride Toxicity: Dental Fluorosis. In: Buzalaf MAR, éditeur. *Monographs in Oral Science* [Internet]. Basel: KARGER; 2011 [cité 13 mai 2022]. p. 81-96. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/327028>
- [252] Siddiq K, Dost S, Naseem A, Arshad A, Ullah A. Prevalence of Dental Fluorosis in Mianwali and Mardan Districts. *JCDSA*. 2011;01(03):106-9.
- [253] Rohten RA. Le cycle hydrosocial et la fluoration de l'eau : la production des eaux fluorées. In 2016.
- [254] Costa S de M, Abreu MHNG, Vargas AMD, Vasconcelos M, Ferreira e Ferreira E, Castilho LS de. Dental caries and endemic dental fluorosis in rural communities, Minas Gerais, Brazil. *Rev bras epidemiol*. déc 2013;16(4):1021-8.
- [255] Adelário AK, Vilas-Novas LF, Castilho LS, Vargas AMD, Ferreira EF, Abreu MHNG. Accuracy of the Simplified Thylstrup & Fejerskov Index in Rural Communities with Endemic Fluorosis. *IJERPH*. 9 mars 2010;7(3):927-37.
- [256] Rozier RG. Epidemiologic Indices for Measuring the Clinical Manifestations of Dental Fluorosis: Overview and Critique. *Adv Dent Res*. juin 1994;8(1):39-55.
- [257] Divyameena B, Sherwood A, Rathna Piriya S, Deepika G. Clinical Performance of Enamel Microabrasion for Esthetic Management of Stained Dental Fluorosis Teeth. *Operative Dentistry*. 1 janv 2021;46(1):15-24.
- [258] Dogan AA, Bolpaca P. Evaluation of Craniofacial Morphology of Children with Dental Fluorosis in Early Permanent Dentition Period. *Eur J Dent*. oct 2009;03(04):304-13.
- [259] Levy SM, Hong L, Warren JJ, Broffitt B. Use of the Fluorosis Risk Index in a Cohort Study: The Iowa Fluoride Study. *J Public Health Dent*. juin 2006;66(2):92-6.

- [260] Ramanarayanan V, Karuveetil V, Sanjeevan V, Antony B, Varghese N, Padamadan H, et al. Measuring dental diseases: A critical review of indices in dental practice and research. *Amrita J Med*. 2020;16(4):152.
- [261] Peres MA, Jose Leopoldo Ferreira Antunes. *Oral Epidemiology: A Textbook on Oral Health Conditions, Research Topics and Methods*. 2020. (Textbooks in Contemporary Dentistry).
- [262] Kingman A. Current Techniques for Measuring Dental Fluorosis: Issues in Data Analysis. *Adv Dent Res*. juin 1994;8(1):56-65.
- [263] Funmilayo ASM, Mojirade AD. Dental Fluorosis and its Indices, what's new? *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2014;13:55-60.
- [264] Horowitz HS, Driscoll WS, Meyers RJ, Heifetz SB, Kingman A. A new method for assessing the prevalence of dental fluorosis—the Tooth Surface Index of Fluorosis. *The Journal of the American Dental Association*. juill 1984;109(1):37-41.
- [265] Clarkson J. Review of Terminology, Classifications, and Indices of Developmental Defects of Enamel. *Adv Dent Res*. sept 1989;3(2):104-9.
- [266] Horowitz HS. Indexes for Measuring Dental Fluorosis. *Journal of Public Health Dentistry*. 1986;46(4):179-83.
- [267] Değirmenci A, Pehlivan İ. An up to date about the Dental Fluorosis and Measurement Indexes. In 2020. p. 147-58.
- [268] Warren JJ, Levy SM. Measurement and Distribution of Dental Fluorosis. In: Burt and Eklund's *Dentistry, Dental Practice, and the Community* [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 24 mai 2022]. p. 218-26. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323554848000198>
- [269] Castro KS, de Araújo Ferreira AC, Duarte RM, Sampaio FC, Meireles SS. Acceptability, efficacy and safety of two treatment protocols for dental fluorosis: A randomized clinical trial. *Journal of Dentistry*. août 2014;42(8):938-44.
- [270] Celik EU, Yildiz G, Yazkan B. Clinical Evaluation of Enamel Microabrasion for the Aesthetic Management of Mild-to-Severe Dental Fluorosis: Microabrasion of Mild-to-Severe Fluorosed Teeth. *J Esthet Restor Dent*. déc 2013;25(6):422-30.
- [271] Azzahim L, Chala S, Abdallaoui F. La micro-abrasion amélaire associée à l'éclaircissement externe: intérêt dans la prise en charge de la fluorose. *Pan Afr Med J* [Internet]. 4 oct 2019 [cité 30 juin 2022];34. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/34/72/full/>

- [272] Shafiei F, Tavangar M, Alavi A. Direct esthetic rehabilitation of teeth with severe fluorosis: a case report. *J Dent (Shiraz)*. mars 2014;15(1):44-7.
- [273] El Mourad AM. Aesthetic Rehabilitation of a Severe Dental Fluorosis Case with Ceramic Veneers: A Step-by-Step Guide. *Case Reports in Dentistry*. 6 juin 2018;2018:1-4.
- [274] Beier US, Kapferer I, Burtscher D, Dumfahrt H. Clinical performance of porcelain laminate veneers for up to 20 years. *Int J Prosthodont*. févr 2012;25(1):79-85.
- [275] Vieira APGF, Mousny M, Maia R, Hancock R, Everett ET, Grynypas MD. Assessment of teeth as biomarkers for skeletal fluoride exposure. *Osteoporos Int*. déc 2005;16(12):1576-82.
- [276] Brickley M, Ives R. Miscellaneous Conditions. In: *The Bioarchaeology of Metabolic Bone Disease* [Internet]. Elsevier; 2008 [cité 1 juin 2022]. p. 241-60. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123704863000093>
- [277] Yang C, Wang Y, Xu H. Treatment and Prevention of Skeletal Fluorosis. *Biomed Environ Sci*. févr 2017;30(2):147-9.
- [278] Shen L, Feng C, Xia S, Wei Y, Zhang H, Zhao D, et al. Progressive Research in the Molecular Mechanisms of Chronic Fluorosis. In: Saldarriaga-Noreña H, Alfonso Murillo-Tovar M, Farooq R, Dongre R, Riaz S, éditeurs. *Environmental Chemistry and Recent Pollution Control Approaches* [Internet]. IntechOpen; 2019 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/environmental-chemistry-and-recent-pollution-control-approaches/progressive-research-in-the-molecular-mechanisms-of-chronic-fluorosis>
- [279] Yao Y, Ma Y, Zhong N, Pei J. The Inverted U-Curve Association of Fluoride and Osteoclast Formation in Mice. *Biol Trace Elem Res*. oct 2019;191(2):419-25.
- [280] Junrui P, Bingyun L, Yanhui G, Xu J, Darko GM, Dianjun S. Relationship between fluoride exposure and osteoclast markers during RANKL-induced osteoclast differentiation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. sept 2016;46:241-5.
- [281] Lai LP, Lotinun S, Bouxsein ML, Baron R, McMahon AP. Stk11 (Lkb1) deletion in the osteoblast lineage leads to high bone turnover, increased trabecular bone density and cortical porosity. *Bone*. déc 2014;69:98-108.
- [282] Daiwile AP, Sivanesan S, Tarale P, Naoghare PK, Bafana A, Parmar D, et al. Role of fluoride induced histone trimethylation in development of skeletal fluorosis. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. janv 2018;57:159-65.
- [283] Wei Y, Zeng B, Zhang H, Chen C, Wu Y, Wang N, et al. Comparative proteomic analysis of fluoride treated rat bone provides new insights into the molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Toxicology Letters*. 2018;291:39-50.

- [284] Mousny M, Omelon S, Wise L, Everett ET, Dumitriu M, Holmyard DP, et al. Fluoride effects on bone formation and mineralization are influenced by genetics. *Bone*. déc 2008;43(6):1067-74.
- [285] Kobayashi CAN, Leite AL, Peres-Buzalaf C, Carvalho JG, Whitford GM, Everett ET, et al. Bone Response to Fluoride Exposure Is Influenced by Genetics. *Smith B, éditeur. PLoS ONE*. 11 déc 2014;9(12):e114343.
- [286] Waddington RJ, Langley MS. Structural analysis of proteoglycans synthesized by mineralizing bone cells in vitro in the presence of fluoride. *Matrix Biology*. août 1998;17(4):255-68.
- [287] S. P. S. Teotia, M. Teotia, and N. P. S. Teotia. SYMPOSIUM ON THE NON-SKELETAL PHASE OF CHRONIC FLUOROSIS: THE JOINTS. Department of Human Metabolism, L. L. R. M., Medical, College, Meerut, India; 1976.
- [288] Fisher RL, Medcalf TW, Henderson MC. Endemic fluorosis with spinal cord compression. A case report and review. *Arch Intern Med*. mars 1989;149(3):697-700.
- [289] Anand J, Roberts J. Chronic fluorine poisoning in man: a review of literature in English (1946–1989) and indications for research. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. janv 1990;44(8):417-20.
- [290] Arlappa N, Aatif Qureshi I, Srinivas R. Fluorosis in India: an overview [Internet]. *Int J Res Dev Health*; 2013. Disponible sur: ISSN:2321 – 1431
- [291] Ramesh M, Malathi N, Ramesh K, Aruna R, Kuruvilla S. Comparative evaluation of dental and skeletal fluorosis in an endemic fluorosed district, Salem, Tamil Nadu. *J Pharm Bioall Sci*. 2017;9(5):88.
- [292] Singh A, Vazirani SJ, Jolly SS, Bansal BC. Endemic Fluorosis: With Particular Reference to Dental and Systemic Intoxication. *Postgraduate Medical Journal*. 1 mars 1962;38(437):150-6.
- [293] Sujay M, Madhavi S, Aravind G, Hasan A, Venugopalan VM. Transforaminal sacral approach for spinal anesthesia in orthopedic surgery: A novel approach. *Anesth Essays Res*. 2014;8(2):253.
- [294] Teotia SPS, Teotia M, Singh KP, India. Highlights of Forty Years of Research on Endemic Skeletal Fluorosis in India. In.
- [295] Takizawa S, éditeur. Groundwater management in Asian cities: technology and policy for sustainability. New York: Springer; 2008. 334 p.
- [296] Groth E ,. Two issues of science and public policy : air pollution control in the San Francisco Bay Area and fluoridation of community water supplies. 1973.

- [297] R. Hema Krishna,, V. Subhashini. A Review on the Role of Chemical Nature of Fluoride on Human Health and Environment. *International Journal of Advanced Research in Chemical Science* [Internet]. 2016 [cité 1 juin 2022];3(3). Disponible sur: <https://www.arcjournals.org/pdfs/ijarcs/v3-i3/3.pdf>
- [298] Tamer MN, Kale Koroğlu B, Arslan Ç, Akdoğan M, Koroğlu M, Çam H, et al. Osteosclerosis due to endemic fluorosis. *Science of The Total Environment*. févr 2007;373(1):43-8.
- [299] Chen J, Liu G, Kang Y, Wu B, Sun R, Zhou C, et al. Coal utilization in China: environmental impacts and human health. *Environ Geochem Health*. août 2014;36(4):735-53.
- [300] Reddy Dr. Neurology of endemic skeletal fluorosis. *Neurol India*. 2009;57(1):7.
- [301] Tandon PN, Ramamurthi R. Ramamurthi and Tandon's textbook of neurosurgery [Internet]. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012 [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1712218>
- [302] Weiner DS, Tank JC, Jonah D, Morscher MA, Krahe A, Kopits S, et al. An operative approach to address severe genu valgum deformity in the Ellis-van Creveld syndrome. *Journal of Children's Orthopaedics*. févr 2014;8(1):61-9.
- [303] Khairnar MR. Mitigation of Fluorosis - A Review. *JCDR* [Internet]. 2015 [cité 5 juin 2022]; Disponible sur: [http://jcdr.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2015&volume=9&issue=6&page=ZE05&issn=0973-709x&id=6085](http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2015&volume=9&issue=6&page=ZE05&issn=0973-709x&id=6085)
- [304] Gupta N. Image Diagnosis: Dental and Skeletal Fluorosis. *permj* [Internet]. 5 févr 2015 [cité 5 juin 2022]; Disponible sur: <http://www.thepermanentejournal.org/issues/2016/winter/6008-dental.html>
- [305] Wang W, Kong L, Zhao H, Dong R, Li J, Jia Z, et al. Thoracic ossification of ligamentum flavum caused by skeletal fluorosis. *Eur Spine J*. 13 août 2007;16(8):1119-28.
- [306] Kumar H, Boban M, Tiwari M. Skeletal fluorosis causing high cervical myelopathy. *Journal of Clinical Neuroscience*. juin 2009;16(6):828-30.
- [307] Skjelkvåle BL. Water chemistry in areas with high deposition of fluoride. *Science of The Total Environment*. août 1994;152(2):105-12.
- [308] Van Craenenbroeck W, Marivoet J. A Comparison of Simple Methods for Estimating the Mass Flow of Fluoride Discharged into Rivers. *Water Science and Technology*. 1 mai 1987;19(5-6):729-40.
- [309] Zingde MD, Mandalia AV. Study of fluoride in polluted and unpolluted estuarine environments. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*. déc 1988;27(6):707-12.

- [310] Bhatnagar M, Bhatnagar A. Algal and Cyanobacterial Responses to Fluoride. *Fluoride*. mai 2000;33:55-65.
- [311] Antia NJ, Klut ME. Fluoride Addition Effects on Euryhaline Phytoplankter Growth in Nutrient-Enriched Seawater at an Estuarine Level of Salinity. *Botanica Marina* [Internet]. 1981 [cité 7 juin 2022];24(3). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/botm.1981.24.3.147/html>
- [312] Oliveira L, Antia NJ, Bisalputra T. Culture Studies on the Effects from Fluoride Pollution on the Growth of Marine Phytoplankters. *J Fish Res Bd Can*. 1 nov 1978;35(11):1500-4.
- [313] Camargo JA, Tarazona JV. Short-term toxicity of fluoride ion (F-) in soft water to rainbow trout and brown trout. *Chemosphere*. janv 1991;22(5-6):605-11.
- [314] Smith LR, Holsen TM, Ibay NC, Block RM, De Leon AB. Studies on the acute toxicity of fluoride ion to stickleback, fathead minnow, and rainbow trout. *Chemosphere*. janv 1985;14(9):1383-9.
- [315] Camargo JA. Fluoride toxicity to aquatic organisms: a review. *Chemosphere*. janv 2003;50(3):251-64.
- [316] Mukherjee AK, Ravichandran B, Bhattacharya SK, Ahmed S, Roy SK, Thakur S, et al. Environmental pollution in rural areas of Orissa state due to industrial emissions--with special reference to fluoride. *Indian J Environ Health*. oct 2003;45(4):325-34.
- [317] Choubisa SL, Choubisa D. Status of industrial fluoride pollution and its diverse adverse health effects in man and domestic animals in India. *Environ Sci Pollut Res*. avr 2016;23(8):7244-54.
- [318] Choubisa S, Mishra G, Sheikh Z, Bhardwaj B, Mali P, Jaroli vishva jeet, et al. Food, fluoride, and fluorosis in domestic ruminants in the dungarpur district of Rajasthan, India. *Fluoride*. avr 2011;44.
- [319] Murthy VH. Community Water Fluoridation: One of CDC's "10 Great Public Health Achievements of the 20th Century". *Public Health Rep*. juill 2015;130(4):296-8.
- [320] Chandra S. *Textbook of community dentistry*. Jaypee Brothers Publishers; 2002.
- [321] National Institute of Dental Research (U.S.). PI and RSection. *Dental science--dental health : NIDR at 40*. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Public Inquiries and Reports Section, Office of Planning, Evaluation, and Communications, National Institute of Dental Research; 1988.
- [322] Unde MP, Patil RU, Dastoor PP. The Untold Story of Fluoridation: Revisiting the Changing Perspectives. *Indian J Occup Environ Med*. déc 2018;22(3):121-7.
- [323] Mullen J. History of Water Fluoridation. *Br Dent J*. oct 2005;199(S7):1-4.

- [324] Vasantavada PV. Editorial: Community Water fluoridation. *Community Dental Health*. 1 sept 2021;38(3):158-60.
- [325] Maadid H, El Mzouri EH, Mabrouk A, Koulali Y. Fluoride content in well waters for human and animal consumption with reported high incidence levels of endemic fluorosis in Beni Meskine (Morocco). *Euro-Mediterr J Environ Integr*. oct 2017;2(1):11.
- [326] El Jaoudi R, Mamouch F, Ait El Cadi M, Bousliman Y, Cherrah Y, Bouklouze A. Determination of Fluoride in Tap Water in Morocco using a Direct Electrochemical Method. *Bull Environ Contam Toxicol*. août 2012;89(2):390-4.
- [327] Peckham S, Awofeso N. Water Fluoridation: A Critical Review of the Physiological Effects of Ingested Fluoride as a Public Health Intervention. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:1-10.
- [328] Pizzo G, Piscopo MR, Pizzo I, Giuliana G. Community water fluoridation and caries prevention: a critical review. *Clin Oral Invest*. 31 juill 2007;11(3):189-93.
- [329] Yeung CA. A systematic review of the efficacy and safety of fluoridation. *Evid Based Dent*. juin 2008;9(2):39-43.
- [330] Schluter PJ, Hobbs M, Atkins H, Mattingley B, Lee M. Association Between Community Water Fluoridation and Severe Dental Caries Experience in 4-Year-Old New Zealand Children. *JAMA Pediatr*. 1 oct 2020;174(10):969.
- [331] Waldbott GL, Burgstahler AW, McKinney HL. *Fluoridation: the great dilemma*. Lawrence, Kan: Coronado Press; 1978. 423 p.
- [332] Emsley J, Jones DJ, Miller JM, Overill RE, Waddilove RA. An unexpectedly strong hydrogen bond: ab initio calculations and spectroscopic studies of amide-fluoride systems. *J Am Chem Soc*. 1 janv 1981;103(1):24-8.
- [333] Cross DW, Carton RJ. Fluoridation: A Violation of Medical Ethics and Human Rights. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. janv 2003;9(1):24-9.
- [334] Aoun A, Darwiche F, Hayek SA, Doumit J. The Fluoride Debate: The Pros and Cons of Fluoridation. *pnf*. 30 sept 2018;23(3):171-80.
- [335] Ahiropoulos V. Fluoride content of bottled waters available in Northern Greece. *Int J Paediatr Dent*. mars 2006;16(2):111-6.
- [336] Weinberger SJ. Bottled drinking waters: are the fluoride concentrations shown on the labels accurate? *International Journal of Paediatric Dentistry*. déc 1991;1(3):143-6.
- [337] Aldrees AM, Al-Manea SM. Fluoride content of bottled drinking waters available in Riyadh, Saudi Arabia. *The Saudi Dental Journal*. oct 2010;22(4):189-93.



- [338] Nancy J. Miller-Ihlia, Pamela R. Pehrsson, Rena L. Cutrifelli, Joanne M. Holden. Fluoride content of municipal water in the United States: what percentage is fluoridated? [Internet]. Disponible sur: [https://www.ars.usda.gov/ARSErrorFiles/80400525/Articles/jfca16\\_621-628.pdf](https://www.ars.usda.gov/ARSErrorFiles/80400525/Articles/jfca16_621-628.pdf)
- [339] U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Fluoride Database of Selected Beverages and Foods, Release 2 [Internet]. 2005. Disponible sur: <https://data.nal.usda.gov/system/files/F02.pdf>
- [340] Neurath C, Beck JS, Limeback H, Sprules WG, Connett M, Osmunson B, et al. Limitations of fluoridation effectiveness studies: Lessons from Alberta, Canada. *Community Dent Oral Epidemiol.* déc 2017;45(6):496-502.
- [341] Whelton HP, Spencer AJ, Do LG, Rugg-Gunn AJ. Fluoride Revolution and Dental Caries: Evolution of Policies for Global Use. *J Dent Res.* juill 2019;98(8):837-46.
- [342] Rugg-Gunn A. Fluoride toothpastes and fluoride mouthrinses. *AMA.* 15 nov 2013;42(2):168-78.
- [343] Lippert F. An Introduction to Toothpaste - Its Purpose, History and Ingredients. In: van Loveren C, éditeur. *Monographs in Oral Science* [Internet]. S. Karger AG; 2013 [cité 14 juin 2022]. p. 1-14. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/350456>
- [344] Vranić E, Lačević A, Mehmedagić A, Uzunović A. Formulation ingredients for toothpastes and mouthwashes. *Bosn J of Basic Med Sci.* 20 nov 2004;4(4):51-8.
- [345] Bratthall D, Hänsel-Petersson G, Sundberg H. Reasons for the caries decline: what do the experts believe? *Eur J Oral Sci.* août 1996;104(4):416-22.
- [346] Cury JA, Tenuta LMA. How to Maintain a Cariostatic Fluoride Concentration in the Oral Environment. *Adv Dent Res.* juill 2008;20(1):13-6.
- [347] Osawa T, Song W, Ishiguro A, Nakamukai M, Ishida N, Arakawa H. Feasibility Investigation of Low-Volume Rinsing with Fluoride Dentifrice. In 2013.
- [348] Coelho Leal S, Takeshita EM. Pediatric restorative dentistry [Internet]. 2019 [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-93426-6>
- [349] Jensen O, Gabre P, Sköld UM, Birkhed D. Is the use of fluoride toothpaste optimal? Knowledge, attitudes and behaviour concerning fluoride toothpaste and toothbrushing in different age groups in Sweden: Toothpaste habits, knowledge and attitudes. *Community Dentistry and Oral Epidemiology.* avr 2012;40(2):175-84.
- [350] Hu S, Lai WPB, Lim W, Yee R. Recommending 1000 ppm fluoride toothpaste for caries prevention in children. *Proceedings of Singapore Healthcare.* sept 2021;30(3):250-3.

- [351] Thornton-Evans G, Junger ML, Lin M, Wei L, Espinoza L, Beltran-Aguilar E. Use of Toothpaste and Toothbrushing Patterns Among Children and Adolescents — United States, 2013–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1 févr 2019;68(4):87-90.
- [352] ministère de la Santé, et des Services sociaux. Brossage des dents chez les enfants de 6 ans et moins. Bibliothèque et Archives nationales du Québec; 2017.
- [353] Marthaler TM, Petersen PE. Salt fluoridation — an alternative in automatic prevention of dental caries. *International Dental Journal.* déc 2005;55(6):351-8.
- [354] Mertz W, Underwood EJ, éditeurs. Trace elements in human and animal nutrition. 5th ed. Orlando: Academic Press; 1986. 2 p.
- [355] Barker JC, Guerra C, Gonzalez-Vargas MJ, Hoeft KS. Acceptability of Salt Fluoridation in a Rural Latino Community in the United States: An Ethnographic Study. Milgrom PM, éditeur. *PLoS ONE.* 8 juill 2016;11(7):e0158540.
- [356] Angermayr L, Clar C. Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 29 nov 2018 [cité 16 juin 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003819.pub3>
- [357] Pollick, H. Salt fluoridation: a review [Internet]. *Journal of the California Dental Association*, 41(6), 395-404; 2013. Disponible sur: <https://scholarship.org/uc/item/0b55x8cz>
- [358] Bergmann KE, Bergmann RL. Salt Fluoridation and General Health. *Adv Dent Res.* juill 1995;9(2):138-43.
- [359] Melinda Székely, Andrew J. Rugg-Gunn, Jolán Bánóczy. A review of worldwide milk fluoridation programs used in caries prevention [Internet]. 2007. Disponible sur: <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/a-review-of-worldwide-milk-fluoridation-programs-used-in-caries-prevention-2247-2452-6-320.pdf>
- [360] J Bánóczy, PE Petersen, AJ Rugg-Gunn. Milk fluoridation for the prevention of dental caries. [Internet]. WHO; 2009. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44152/9789241547758\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44152/9789241547758_eng.pdf)
- [361] Banoczy J. Milk fluoridation for the prevention. *AMA.* 15 nov 2013;42(2):156-67.
- [362] Jolán Bánóczy, Andrew J. Rugg-Gunn. Milk – a vehicle for fluorides: A review. 2006.
- [363] Castro RJ, Maltz M, Arthur RA, Giacaman RA. Anti-caries effect of fluoridated milk-based drink consumed by older adults on an in vitro root caries experimental model. *Archives of Oral Biology.* oct 2020;118:104878.

- [364] Weitz A, Mariñanco MI, Villa A. Reduction of caries in rural school-children exposed to fluoride through a milk-fluoridation programme in Araucania, Chile. *Community Dent Health*. sept 2007;24(3):186-91.
- [365] Yeung CA, Chong LY, Glenny AM. Fluoridated milk for preventing dental caries. *Cochrane Oral Health Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 3 sept 2015 [cité 30 juin 2022];2018(5). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003876.pub4>
- [366] Taiwo OO, Panas R. Roles of community pharmacists in improving oral health awareness in Plateau State, Northern Nigeria. *International Dental Journal*. août 2018;68(4):287-94.
- [367] Lygre H, Kjome RLS, Choi H, Stewart AL. Dental providers and pharmacists: a call for enhanced interprofessional collaboration. *International Dental Journal*. déc 2017;67(6):329-31.
- [368] Blebil A, Dujaili J, Elkalimi R, Tan H lingKelly, Tai M, Khan T. Community pharmacist's role in providing oral health-care services: Findings from Malaysia. *J Pharm Bioall Sci*. 2020;12(1):64.
- [369] Elizabeth Shick. *Current Fluoride Recommendations for the Pediatric Patient*. 2007.
- [370] Baker KA, Levy SM. Review of Systemic Fluoride Supplementation and Consideration of the Pharmacist's Role. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. déc 1986;20(12):935-42.
- [371] Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. One topical fluoride (toothpastes, or mouthrinses, or gels, or varnishes) versus another for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Oral Health Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 26 janv 2004 [cité 30 juin 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002780.pub2>
- [372] New Zealand, Ministry of Health, New Zealand Guidelines Group. Guidelines for the use of fluorides. [Internet]. Wellington, N.Z.: Ministry of Health : New Zealand Guidelines Group; 2009 [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/9664/\\$File/guidelines-for-the-use-of-fluoride-nov09.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/9664/$File/guidelines-for-the-use-of-fluoride-nov09.pdf)
- [373] Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Oral Health Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 20 oct 2003 [cité 30 juin 2022]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002782>
- [374] Ripa LW. A Critique of Topical Fluoride Methods (Dentifrices, Mouthrinses, Operator-, and Self-applied Gels) in an Era of Decreased Caries and Increased Fluorosis Prevalence. *J Public Health Dent*. mars 1991;51(1):23-41.
- [375] de Bruyn H, Arends J. Fluoride varnishes--a review. *J Biol Buccale*. juin 1987;15(2):71-82.

- [376] Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002 [cité 30 juin 2022]. p. CD002279. Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002279>
- [377] Baik A, Alamoudi N, El-Housseiny A, Altuwirqi A. Fluoride Varnishes for Preventing Occlusal Dental Caries: A Review. *Dentistry Journal*. 3 juin 2021;9(6):64.
- [378] Wagner J.A, Kawamoto A.T. Varnish Compositions Including an Organo Phosphoric Acid Adhesion Promoting Agent. 2014.
- [379] Santos ACS, Vonsovicz KT, Stroppa SDC, Silva JYB da. Outpatient dental treatment under general anesthesia in children with cleft lip palate: case report. *RSBO*. 4 mai 2017;13(2):116.
- [380] Valdivia-Tapia AC, Botelho JN, Giacaman RA, Tabchoury CPM, Cury JA. Fluoride concentration in mouth rinses marketed in Chile and Brazil, and a discussion regarding their legislations. *Braz oral res*. 2021;35:e083.
- [381] Marinho VC, Chong LY, Worthington HV, Walsh T. Fluoride mouthrinses for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Oral Health Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 29 juill 2016 [cité 30 juin 2022];2021(2). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002284.pub2>
- [382] Adair SM. The role of fluoride mouthrinses in the control of dental caries: a brief review. *Pediatr Dent*. avr 1998;20(2):101-4.
- [383] KIDD Edwina A. M. Essentials of dental caries: the disease and its management. [Internet]. Oxford, Oxford University Press.; 2005. Disponible sur: <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=975487>.
- [384] Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, Chong LY. Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents. Cochrane Oral Health Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 15 juin 2015 [cité 30 juin 2022];2021(2). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002280.pub2>
- [385] Whitford GM. Acute and Chronic Fluoride Toxicity. *J Dent Res*. mai 1992;71(5):1249-54.
- [386] Professionally applied topical fluoride. *The Journal of the American Dental Association*. août 2006;137(8):1151-9.
- [387] Sakiko S, Yanamoto S, Murata M, Kawashita Y, Yoshimatsu M, Funahara M, et al. Evaluation of the efficacy of low concentration fluoride gel using custom trays to prevent radiation-related dental caries in patients with head and neck cancer: protocol for a randomised controlled phase III trial (FluCar study). *BMJ Open*. sept 2020;10(9):e038606.

- [388] Pessan JP, Toumba KJ, Buzalaf MAR. Topical Use of Fluorides for Caries Control. In: Buzalaf MAR, éditeur. Monographs in Oral Science [Internet]. S. Karger AG; 2011 [cité 30 juin 2022]. p. 115-32. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/325154>
- [389] Hawkins R, Locker D, Noble J, Kay EJ. Prevention. Part 7: Professionally applied topical fluorides for caries prevention. *Br Dent J.* sept 2003;195(6):313-7.
- [390] Tubert-Jeannin S, Auclair C, Amsallem E, Tramini P, Gerbaud L, Ruffieux C, et al. Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in children. Cochrane Oral Health Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 7 déc 2011 [cité 30 juin 2022];2019(11). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007592.pub2>
- [391] Department of Health and Human Services. Centers for Disease and Prevention. Other Fluoride Products.
- [392] Adair SM. Evidence-based use of fluoride in contemporary pediatric dental practice. *Pediatr Dent.* avr 2006;28(2):133-42; discussion 192-198.
- [393] Recommendations for using fluoride to prevent and control dental caries in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 17 août 2001;50(RR-14):1-42.
- [394] Joseph N, Perreau T, Musset AM, Brisset L. Évaluation de la prescription et de la consommation de fluor chez les enfants de l'Est de la France. État bucco-dentaire de cette population: Assessment of fluoride intake and prescription in children of Eastern France. Their dental status. *Pratiques et Organisation des Soins.* 1 déc 2008;Vol. 39(4):297-309.



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

# قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْكَمِظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهِ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 84

سنة : 2022

# الفلوريد: استخداماته العلاجية وسميته

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيد ياسين الطوس

المزاد في 21 أبريل 1995 بسلا

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الفلور؛ تسوس الأسنان؛ تسمم؛ التسمم بالفلور؛ صيدلاني

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرفة

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

عضو

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد أحمد كاوزي

عضو

أستاذ في طب الأطفال

السيد عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية