



**HAL**  
open science

## Le fluor : utilisations thérapeutiques et toxicité

Antoine Gimonet

► **To cite this version:**

Antoine Gimonet. Le fluor : utilisations thérapeutiques et toxicité. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00980518

**HAL Id: dumas-00980518**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00980518>**

Submitted on 18 Apr 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
DE ROUEN**

Année 2013

N°

**THESE POUR LE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

**GIMONET** Antoine

Né le 14 novembre 1984 à Mt St Aignan

**PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 décembre 2013**

**LE FLUOR : UTILISATIONS THERAPEUTIQUES ET TOXICITE**

Président du jury : Madame le Docteur Isabelle DUBUS

Membres du jury : Monsieur le Docteur Jean-Pierre GOULLE  
Monsieur Philippe GERVAIS, Pharmacien DE

**U.F.R DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
DE ROUEN**

Année 2013

N°

**THESE POUR LE  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

**GIMONET** Antoine

Né le 14 novembre 1984 à Mt St Aignan

**PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 décembre 2013**

**LE FLUOR : UTILISATIONS THERAPEUTIQUES ET TOXICITE**

Président du jury : Madame le Docteur Isabelle DUBUS

Membres du jury : Monsieur le Docteur Jean-Pierre GOULLE  
Monsieur Philippe GERVAIS, Pharmacien DE

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 - 2014**  
**U.F.R DE MEDECINE - PHARMACIE DE ROUEN**

**UNIVERSITÉ  
DE ROUEN**

---

**DOYEN :**

Professeur Pierre FREGER

**ASSESEURS :**

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

**DOYENS HONORAIRES :**

Professeur J. BORDE

Professeur Ph. LAURET

Professeur H. PIGUET

Professeur C. THUILLEZ

**PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. M-P. AUGUSTIN – J. ANDRIEU-GUITRANCOURT – M. BENOZIO – J.

BORDE

Ph. BRASSEUR – R. COLIN – E. COMOY – J. DALION – P. DESHAYES – C.

FESSARD

J.P. FILLASTRE – P. FRIGOT – J. GARNIER – J. HEMET – B. HILLEMAND

G. HUMBERT – J.M. JOUANY – R. LAUMONIER – Ph. LAURET – M. LE FUR

J.P. LEMERCIER – J.P. LEMOINE – Mlle MAGARD – MM. B. MAITROT

M. MAISONNET – F. MATRAY – P. MITROFANOFF – Mme A.M. ORECCHIONI

P. PASQUIS – H. PIGUET – M. SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C

SCHRUB



R. SOYER – B. TARDIF – J. TESTART – J.M. THOMINE – C. THUILLEZ – P. TRON  
C. WINCKLER – L.M. WOLF

## DEPARTEMENT DE MEDECINE

---

### **PROFESSEURS :**

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle		
AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise		
BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine interne - Gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie

M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice Jardin	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre-Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine interne

M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie – Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe RICHARD	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastro
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion

M. François TRON	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

### **MAITRES DE CONFERENCES :**

Mme Noëlle

BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique

Mme Anne-Claire

TOBENAS-DUJARDIN            HCN            Anatomie

M. Pierre-Hugues VIVIER    HCN            Imagerie Médicale

**PROFESSEURS AGREGES OU CERTIFIES :**

Mme Dominique LANIEZ      UFR            Anglais

Mme Cristina BADULESCU    UFR            Communication

CB : Centre Henri Becquerel

CHS : Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR : Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB : Hôpital de Bois Guillaume

HCN : Hôpital Charles Nicolle

UFR : Unité de Formation et de Recherche

## DEPARTEMENT DE PHARMACIE

---

### **PROFESSEURS :**

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie Organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VARIN (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie Analytique

### **MAITRES DE CONFERENCES :**

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation Pharmaceutique - Economie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie Analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie Organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie Thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

**PROFESSEUR CONTRACTUEL :**

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
-------------------------	---------

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :**

M. Imane EL MEOUCHE	Bactériologie
Mme Juliette GAUTIER	Galénique
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :**

Mme Véronique DELAFONTAINE
----------------------------



**RESPONSABLES DE DISCIPLINE :**

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation - Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie Organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie Analytique

PU-PH : Professeur d'Universit□- Praticien Hospitalier

## DEPARTEMENT DE MEDECINE GENERALE

---

### **PROFESSEUR :**

M. Jean-Loup HERMIL            UFR            Médecine générale

### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Pierre FAINCILBER            UFR            Médecine générale

M. Alain MERCIER            UFR            Médecine générale

M. Philippe NGUYEN THANH    UFR            Médecine générale

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS :**

M. Emmanuel LEFEBVRE        UFR            Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD      UFR            Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX    UFR            Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

---

### **MAITRES DE CONFERENCES :**

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

ADEN : Association pour le Développement de l'Economie Numérique en France

Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale

**Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

## SERMENT DE GALIEN

---

**J**e jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**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, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**E**n aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et mépris de mes confrères si j'y manque.



## REMERCIEMENTS

---

Au terme de ce travail, je souhaite adresser mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué à sa réalisation et ont permis par leur soutien et leurs conseils, de le mener à bien.

Je souhaite remercier, en premier lieu, ma directrice de thèse, Mme Isabelle Dubus, Professeur de Sciences biologiques, pour sa patience, sa disponibilité et son écoute tout au long de ce travail doctoral, ainsi que pour la qualité de son enseignement de biochimie.

Merci aussi à Monsieur Jean-Pierre Goulle, Professeur de Toxicologie, d'avoir accepté de faire partie du jury, pour ses conseils avisés lors de la rédaction de cette thèse.

Je témoigne toute ma reconnaissance amicale à Mr Philippe Gervais, Pharmacien DE, pour avoir accepté d'être membre du jury, pour l'expérience qu'il m'a transmise au cours de mon stage de fin d'études et qu'il continue de me dispenser. Plus qu'être un mentor, il est devenu un ami avec qui j'espère avoir l'occasion de retravailler.

J'adresse aussi mes remerciements à Mr Olivier de la Morsanglière, mon maître de stage de 6<sup>ème</sup> année, qui m'a accordé sa confiance et m'a permis de préparer sereinement mon examen de fin d'études.

A Mr Jean François Houivet pour son aide et ses conseils avisés dans mes révisions.

Merci également à Sylvain et Claire Galaup, pharmaciens à Fayence, pour m'avoir offert la chance de travailler tous les étés dans leur officine pendant mes études. Cette expérience acquise à leurs côtés, durant ces années, m'a été et me sera toujours utile.

Toute ma gratitude à Mr et Mme Lenormand, titulaires à la Grande Pharmacie du centre commercial St Sever, pour m'avoir ouvert les portes de leur officine afin de faciliter mes recherches sur les produits pharmaceutiques fluorés.

J'exprime aussi toute ma reconnaissance à ma belle-famille : Françoise, Alain et Aurélien Caloumenos pour leur gentillesse et pour le soutien qu'ils m'ont apporté.  
Mention spéciale à Françoise pour la correction de mon français et à Aurélien pour son aide sur la mise en page.

A ma compagne, Marina : merci pour ton amour, ton soutien quotidien, ta bonne humeur et surtout pour avoir donné naissance à notre fils, Victor, auquel je dédie cette thèse.



# TABLE DES MATIERES

---

1	L'ELEMENT FLUOR.....	27
1.1	Généralités .....	27
1.2	Structure électronique .....	28
1.3	Les isotopes du Fluor .....	28
1.4	Propriétés physico-chimiques.....	29
1.4.1	Electronégativité .....	29
1.4.2	Liaison covalente .....	29
1.5	Point d'ébullition.....	30
1.6	Tension superficielle .....	30
1.7	Solubilité .....	30
1.8	Les composés naturels principaux.....	30
2	HISTOIRE ET DECOUVERTE DU FLUOR .....	31
2.1	Le fluor à l'état naturel.....	31
2.1.1	Réservoir.....	31
2.1.2	Extraction .....	33
2.2	La découverte du Fluor .....	33
2.2.1	De l'Antiquité jusqu'à Henri Moissan .....	33
2.2.2	Les produits fluorés au 20 <sup>ème</sup> siècle .....	35
3	LES UTILISATIONS MEDICINALES DU FLUOR.....	39
3.1	La prévention bucco-dentaire.....	39
3.1.1	Découvertes .....	39
3.1.2	Les débuts de la fluoration de l'eau aux USA.....	41
3.1.3	La situation en France.....	41
3.1.4	Rappel anatomique et histologique .....	47

---

3.1.5	Le processus carieux.....	51
3.1.6	Effet du Fluor .....	53
3.2	Les produits diagnostiques .....	56
3.2.1	Les molécules marquées au Fluor-18.....	56
3.3	Les biomatériaux fluorés.....	57
3.3.1	Propriétés des PTFE.....	57
3.4	Le sang artificiel .....	57
3.4.1	Mécanisme d'action.....	57
3.4.2	Utilisations .....	58
3.5	Les médicaments fluorés .....	58
3.5.1	Antitumoraux/Antiviraux .....	59
3.5.2	Anti-infectieux.....	60
3.5.3	Médicament du SNC .....	62
3.5.4	Anti-inflammatoire .....	63
4	TOXICITE DU FLUOR.....	68
4.1	Toxicité aiguë .....	68
4.1.1	Fluor gazeux .....	68
4.1.2	Ingestion de fluorures .....	68
4.2	Toxicité chronique .....	69
4.3	La fluorose.....	69
4.3.1	Définition.....	69
4.3.2	Etiologie.....	69
4.3.3	La fluorose dentaire .....	74
4.3.4	La fluorose osseuse.....	79
4.3.5	Prévention .....	81
5	ROLE DU PHARMACIEN.....	83
5.1	Les produits de grande consommation .....	83

5.1.1	Le sel de table fluoré.....	83
5.1.2	L'eau de boisson .....	83
5.1.3	les dentifrices de grande surface .....	84
5.2	Les produits disponibles à l'officine .....	84
5.2.1	Les dentifrices .....	84
5.2.2	Les bains de bouches.....	85
5.2.3	Les solutions buvables et comprimés .....	85
5.3	Récapitulatif.....	86

## TABLE DES FIGURES

---

Figure 1 : Etiquette du Fluor.....	27
Figure 2 : Structure électronique de l'atome de Fluor).....	28
Figure 3 : Processus de production de HF .....	33
Figure 4 : Diplôme Nobel d'Henri Moissan et cellule électrolytique de production de fluor.....	35
Figure 5 : Nombre de caries dentaires en fonction de la teneur en fluorures de l'eau de boisson .....	40
Figure 6 : Relation entre le taux de fluor dans l'eau, le taux de carie et la fluorose dentaire .....	40
Figure 7 : Résultat des mesures selon les départements .....	42
Figure 8 : Résultat des mesures selon la concentration en fluorures.....	43
Figure 9 : Organisation de l'émail dentaire.....	48
Figure 10 : Email dentaire en microscopie électronique .....	48
Figure 11 : Coupe d'une dent au stade de la minéralisation.....	49
Figure 12 : Age de formation de l'émail pour chaque dent).....	50
Figure 13 : Diagramme de Keyes .....	51
Figure 14 : Organisation des ions hydroxyles dans le cristal d'apatite .....	53
Figure 15 : Orientation des ions hydroxyles dans le cristal de fluoroapatite.....	53
Figure 16 : Polytétrafluoroéthylène.....	57
Figure 17 : Perfluorodécane (Fluosol®).....	58
Figure 18 : Inhibition de la thymidylate synthase par le 5-FU .....	59
Figure 19 : Efavirenz .....	60
Figure 20 : Acide Nalidixique (Negram® 1962).....	60
Figure 21 : Fluconazole (Triflucan®).....	61
Figure 22 : Mefloquine (Lariam®) .....	62
Figure 23 : Halopéridol (Haldol®) .....	62
Figure 24 : Fluoxétine (Prozac®).....	62
Figure 25 : Flunitrazépam (Rohypnol®) .....	63
Figure 26 : Cortisone .....	63
Figure 27 : Bétaméthasone .....	64

Figure 28 : Dexaméthasone.....	64
Figure 29 : Fluticasone (Flixotide®).....	64
Figure 30 : Flurbiprofène (Cébutid® Antadys®).....	65
Figure 31 : Acide Niflumique (Nifluril®).....	65
Figure 32 : Célécoxib (Célebrex®).....	66
Figure 33 : Atorvastatine (Tahor®).....	66
Figure 34 : Fluindione (Préviscan®).....	67
Figure 35 : Déformation osseuse due à un empoisonnement chronique au fluor - venant du charbon - en Chine .....	72
Figure 36 : effet conjugué d'une déficience en vitamine D et d'un empoisonnement chronique au fluor .....	72
Figure 37 : Enfant de 8 ans présentant une fluorose dentaire suite à l'ingestion de plusieurs sources fluorées : Dentifrice à 1000 ppm, Badoit et sel fluoré .....	74
Figure 38 : Pays où sévissent des fluoroses endémiques liées aux taux importants de fluor dans les eaux potables .....	77
Figure 39 : résultat obtenu après microabrasion amélaire.....	79
Figure 40 : Schéma d'une facette porcelaine .....	79
Figure 41 : Sel de table iodé et fluoré .....	83
Tableau 1 : Rayon de Van der Waals de différents atomes .....	29
Tableau 2 : Propriétés des atomes émetteurs de positons usuels.....	56
Tableau 3 : Evolution en part de marché des médicaments fluorés.....	58
Tableau 4 : Activité relative des hormones glucocorticoïdes et corticoïdes de synthèse .....	64
Tableau 5 : Classification de Dean .....	75
Tableau 6 : Capacités de défluoruration de différents adsorbants chimiques .....	81

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

<b>[<sup>18</sup>F]FDG :</b>	2-[ <sup>18</sup> F] fluoro-2-desoxy-D-glucose
<b>Å :</b>	Angström
<b>AFSSA</b>	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
<b>AMM :</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM :</b>	Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ADP :</b>	Adénosine di-phosphate
<b>ATP :</b>	Adénosine tri-phosphate
<b>CAO :</b>	Cariées, Absentes pour cause de carie et Obturées définitivement
<b>CECAF :</b>	Comité expert carie action santé
<b>CFC :</b>	Chlorofluorocarbure
<b>CSP :</b>	Code de la santé publique
<b>DDASS :</b>	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
<b>DFI :</b>	Dean fluorose indice
<b>DGS :</b>	Direction générale de la santé
<b>GWP :</b>	Global warming potential
<b>HFC :</b>	Hydrofluorocarbure
<b>Mt :</b>	Millions de tonnes
<b>OMS :</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>OTC :</b>	Over the counter (vente libre)
<b>pH :</b>	Potentiel hydrogène
<b>PNNS :</b>	Plan national nutrition santé
<b>ppm :</b>	Partie par million
<b>PTFE :</b>	Polytétrafluoroéthylène
<b>PTFEe :</b>	Polytétrafluoroéthylène expansé
<b>TEP :</b>	Tomographie par émission de positons
<b>TFE :</b>	Tétrafluoroéthylène

<b>UNICEF :</b>	United Nations International Children's Emergency Fund
<b>USP :</b>	United States Pharmacopea

## INTRODUCTION

---

Le fluor n'est pas uniquement présent dans les dentifrices que nous utilisons tous les jours : il est aussi utilisé dans de nombreux autres domaines médicaux et dans les médicaments fluorés qui occupent une place de plus en plus importante depuis quarante ans en pharmacie.

De part ses propriétés particulières (réactivité et pouvoir oxydant élevé, ainsi qu'une très forte électronégativité de l'ion  $F^-$ ), le fluor a aussi permis le développement de produits et d'applications industrielles tout à fait originales.

Depuis les années 1950, le fluor est utilisé en supplémentation dans de nombreux pays afin de prévenir l'apparition de la carie dentaire. Mais à forte dose, le fluor peut être aussi responsable d'intoxication chronique, plus connue sous le nom de fluorose. Devant la multiplicité des produits fluorés et des apports potentiels, le pharmacien d'officine a un rôle à jouer dans l'information de la population.

Dans une première partie, nous aborderons les propriétés physico-chimiques de l'élément fluor et les domaines d'applications qui en découlent, puis nous ferons un rappel historique sur sa découverte à la fin du dix-neuvième siècle.

Nous détaillerons, dans un second temps, les applications médicales du fluor, la chimie des médicaments fluorés, la prévention bucco-dentaire et d'autres domaines médicaux.

Nous aborderons ensuite la toxicologie du fluor, avec la fluorose dentaire qui serait en augmentation dans les pays développés (CDC, 2002), et la fluorose osseuse qui touche encore certaines zones géographiques.

Enfin, nous verrons les nouvelles recommandations dans la supplémentation en fluor, les produits disponibles à l'officine et le rôle que peut jouer le pharmacien dans la dispensation et l'information aux patients.



# 1 L'ELEMENT FLUOR

## 1.1 Généralités

Le fluor à l'état standard est toujours sous sa forme diatomique  $F_2$ . C'est un gaz jaune verdâtre ayant une odeur piquante et irritante.

De plus, le fluor gazeux est extrêmement toxique aussi bien par inhalation que par contact.

C'est le plus électronégatif des éléments et il est donc très réactif avec presque tous les éléments du tableau périodique.

Le fluor décompose l'eau pour donner un mélange de fluorures d'oxygène et d'hydrogène ; il porte à incandescence presque tous les métaux à l'état divisé (sous forme de poudre) et il produit une explosion avec l'hydrogène à température ambiante.

C'est un produit comburant, corrosif et toxique.



Figure 1 : Etiquette du Fluor (Réglementation européenne)

## 1.2 Structure électronique

Le fluor est le premier élément de la colonne des halogènes, de numéro atomique 9 et sa structure électronique s'écrit  $1s^2 2s^2 2p^5$ .

Son noyau est composé de 9 protons et de 10 neutrons.

A l'état fondamental, le fluor possède 9 électrons dont 7 sur sa couche externe.

Pour que le fluor respecte la règle de l'octet, il doit gagner un dixième électron en formant l'ion fluorure  $F^-$  pour avoir 8 électrons sur sa couche externe.

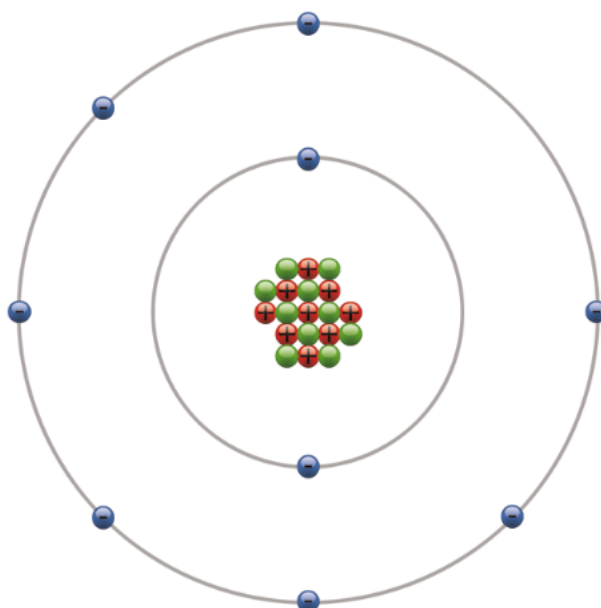


Figure 2 : Structure électronique de l'atome de Fluor (Source : Wikipedia.de)

## 1.3 Les isotopes du Fluor

Seul le fluor  $^{19}F$  est stable dans l'univers, il représente donc 100% du fluor naturel. Une application importante découlant de l'existence d'un seul isotope naturel, est l'utilisation du  $^{19}F$  dans la préparation de l'uranium enrichi et la séparation de  $^{235}U$  et  $^{238}U$ .

Le fluor  $^{18}F$  est un isotope de synthèse radioactif (demi-vie = 110min) ayant un usage médical en tomographie par émission de positons. (émetteur  $\beta^+$ ). L'administration de  $^{18}F$  au niveau de sites biologiques d'intérêts permet donc la visualisation de tumeur ou l'étude de cycle biologique.

## 1.4 Propriétés physico-chimiques

### 1.4.1 Electronégativité

L'élément fluor est le plus électronégatif et le plus oxydant du tableau périodique. De plus, son énergie de dissociation est faible par comparaison à celle de O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> et de Cl<sub>2</sub>. Il en résulte une très grande réactivité du fluor à l'état gazeux, ce qui explique notamment la très grande difficulté pour l'isoler.

En effet, le fluor va capturer les électrons de valence des autres éléments pour former soit des fluorures ioniques, soit des liaisons polaires et réagit avec tous les éléments de la classification périodique (même les gaz rares).

### 1.4.2 Liaison covalente

Le rayon de Van der Waals de l'atome de fluor est compris entre celui de l'hydrogène et celui de l'oxygène :

**Tableau 1 : Rayon de Van der Waals de différents atomes**

Atome	Rayon de Van der Waals (Å)
Hydrogène	1.20
Fluor	1.47
Oxygène	1.52

Ainsi le remplacement d'un hydrogène ou d'un oxygène par un atome de fluor ne provoque que très peu de perturbations stériques et les liaisons covalentes avec les éléments du bloc p sont fortes, supérieures notamment aux liaisons C-C, C-H ou C-Cl. Il en découle une excellente stabilité thermique des fluorocarbones à l'origine de leur utilisation comme fluide réfrigérant et gaz propulseur (CFC, HFC, Fréon®).

De plus, par son caractère polarisant, le fluor va exercer un effet inducteur sur le carbone auquel il est associé et va amplifier la réactivité des sites voisins. Cette propriété est utilisée dans de nombreux médicaments afin d'intensifier leurs activités. C'est le cas par exemple du Lariam® (méfloquine), du Celebrex® (Celecoxib) ou encore du Prozac® (Fluoxétine).

De nombreux herbicides et insecticides bénéficient aussi de l'introduction de groupements CF, CF<sub>2</sub> ou CF<sub>3</sub> qui vont moduler leurs efficacités.

## 1.5 Point d'ébullition

Les perfluorocarbures se comportent comme des liquides presque parfaits, fortement compressibles avec des tensions de vapeur très élevées.

Les points d'ébullition des composés perfluorés sont systématiquement inférieurs à ceux de leurs homologues hydrocarbonés.

Ces caractéristiques font de ces composés des fluides idéaux.

## 1.6 Tension superficielle

La tension superficielle des perfluoroalcanes est toujours inférieure à celle de l'alcane correspondant.

Les tensioactifs fluorés peuvent aussi réduire la tension superficielle de l'eau.

Le polytétrafluoroéthylène est l'application technique la plus connue de ces propriétés et plus couramment appelé Téflon®.

## 1.7 Solubilité

Les perfluorocarbures sont apolaires et non miscibles à l'eau ou aux hydrocarbures.

Ils sont cependant capables de dissoudre cinq fois plus d'oxygène que l'hydrocarbure correspondant et dix fois plus que l'eau. Cette aptitude a trouvé une application dans les liquides transporteurs d'oxygène et notamment dans l'élaboration de sang artificiel.

## 1.8 Les composés naturels principaux

La majorité du fluor naturel se trouve dans la croûte terrestre. Les principaux composés sont :

- La fluorine ou spath fluor ( $\text{CaF}_2$ )
- La fluoroapatite ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ )
- La cryolithe ( $\text{AlNa}_3\text{F}_6$ )

## 2 HISTOIRE ET DECOUVERTE DU FLUOR

---

### 2.1 Le fluor à l'état naturel

#### 2.1.1 Réservoir

Bien que l'extraction du fluor se fasse par extraction minière de roches riches en composés fluorés, nous retrouvons du fluor sous des formes diverses, dans bon nombre de réservoirs naturels.

##### 2.1.1.1 Le fluor dans l'air

Nous en retrouvons tout d'abord dans l'atmosphère à raison de 7.5 Mt provenant majoritairement d'émissions volcaniques, mais certaines activités industrielles sont aussi une source importante d'émissions. (Industrie métallurgique, centrale à charbon, etc...).

Les taux en fluor dans l'atmosphère sont en moyenne de 5 ng.m<sup>-3</sup>, mais ce taux est très variable en fonction des régions et de l'activité humaine, allant de 0,5 ng.m<sup>-3</sup> dans des régions sans aucune source de pollution proche, jusqu'à 30 ng.m<sup>-3</sup> dans certaines régions chinoises.

On retrouve le fluor sous forme de HF, PFC SF<sub>6</sub> et CFC ; ce dernier a une influence non négligeable sur le réchauffement climatique et la destruction de la couche d'ozone.

Les réglementations plus drastiques, ayant vu le jour en 1985 avec le protocole de Montréal, ont permis le remplacement de la majorité des CFC et HCFC par des HFC ayant un GWP (Global Warming Potential) plus faible.

##### 2.1.1.2 Le fluor dans l'eau

Toutes les eaux contiennent des traces de fluor : l'eau de mer □ raison de 0,3 mg/l et les eaux de rivières en quantité variable. Les rivières des régions calcaires ont les taux les plus faibles, le fluor étant capté par les carbonates et les phosphates de calcium.

Les teneurs en fluor des eaux souterraines sont en général comprises entre 10 µg/l et 4 mg/l, mais peuvent parfois dépasser les 10 mg/l.

Trois types de terrains donnent lieu à des eaux riches en fluor :

- Les roches sédimentaires riches en fluor
- Certaines zones volcaniques
- Les réservoirs granitiques (Inde, Chine, Afrique du Sud, Australie)

### 2.1.1.3 Le fluor dans les roches

#### 2.1.1.3.1 A l'état naturel

La grande majorité du fluor naturel se trouve dans la croûte terrestre pour un total de 0,078 %.

On retrouve parfois des taux jusqu'à 1 % dans certaines roches d'origine volcanique.

La plus connue est la fluorine ( $\text{CaF}_2$ ) ; les principaux gisements sont situés aux USA, en Angleterre, dans le sud de l'Allemagne et en Chine qui détient 80 % des réserves mondiales avec 500 Mt. Au rythme de consommation actuelle (5 Mt par an), l'épuisement des ressources est prévu dans un siècle.

#### 2.1.1.3.1.1 Les principaux minéraux et composés fluorés naturels

- Fluorine, spath fluor :  $\text{CaF}_2$  (métallurgie, céramique)
- Fluorocarbonates de type bastnaésite (Extraction et industrie des terres rares)
- Aluminosilicates fluorés (Plastiques, enduits)
- Fluoroaluminates minéraux (Industrie de l'aluminium et fondants)

#### 2.1.1.3.2 La pollution des sols

##### 2.1.1.3.2.1 Les engrais phosphatés

Les engrais phosphatés sont à l'origine d'une contamination des sols et des nappes phréatiques en fluor. L'utilisation intensive d'engrais au phosphate pour fertiliser les sols entraîne une contamination des aliments cultivés sur ces terres. Aux USA, le taux de fluor relevé dans les sols varie ainsi de 10 à 3700 mg/kg et on estime qu'une forte proportion de ce taux est due à l'utilisation intensive d'engrais phosphatés. (Erdal & Buchanan, 2005)

##### 2.1.1.3.2.2 Le charbon

Le fluor présent dans le charbon représente 0,03 à 0,06 % de sa masse. Lors de sa combustion, les vapeurs fluorées sont relâchées dans l'atmosphère et peuvent être à l'origine d'intoxication aiguë ou chronique au HF. De plus le fluor ainsi libéré dans l'atmosphère se dépose ensuite dans l'écosystème. Dans le nord de la Bohême, région



riche en charbon, les quantités déposées ont atteint 366 kg de fluor par kilomètre carré en 1992. (Kierdorf, 2000)

### 2.1.2 Extraction

Une fois que le minerai est extrait des mines ou des carrières, on retire les impuretés afin d'obtenir un taux minimum de 97 % en fluorure de calcium. Le minerai de fluor est ensuite transporté vers des usines de production d'acide fluorhydrique. On le fait réagir avec de l'acide sulfurique pour former l'acide fluorhydrique gazeux qui sera condensé, puis utilisé comme gaz liquéfié. Il peut être aussi dilué dans l'eau pour donner des solutions aqueuses d'acide fluorhydrique plus ou moins concentrées.

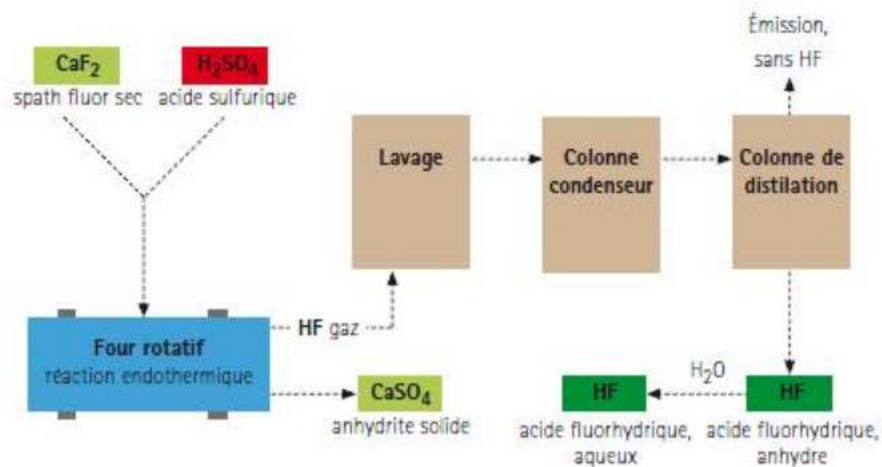


Figure 3 : Processus de production de HF (Source : Eurofluor)

## 2.2 La découverte du Fluor

### 2.2.1 De l'Antiquité jusqu'à Henri Moissan

#### 2.2.1.1 Les premières utilisations

L'histoire de l'utilisation du fluor commence dès l'Antiquité avec l'utilisation de la "murrhine impériale" : vase de luxe à base de fluorine qui donnait un aspect opaque et de couleur variable (en fonction de la région d'extraction).

C'est aussi à cette époque que les premières utilisations thérapeutiques du fluor sont apparues : en effet, les romains pensaient que boire dans des récipients en fluorine protégeait de l'ivresse.

Les roches riches en fluor ont ensuite été utilisées comme pigment, puis comme fondant : les mineurs ont l'habitude de les ajouter dans l'extraction des métaux au

feu, car elles rendent la masse en fusion plus fluide. C'est d'ailleurs de cette propriété que vient l'appellation fluor. (Agricola, 1530)

#### 2.2.1.2 Les premières recherches

En 1771, Carl Wilhelm Scheele, un pharmacien suédois, déterminait en premier la composition des minerais de fluorine.

La mise en solution des fumées obtenues après addition d'acide sulfurique sur les roches conduisait à une solution acide qu'il nomma "flusspatsäure", soit acide fluorique en français.

Ajouté à de l'eau carbonatée, un précipité blanc ( $\text{CaF}_2$ ) fut isolé.

Rien cependant n'était connu à l'époque de la nature chimique des constituants en question.

C'est au 19<sup>ème</sup> siècle que la véritable nature de l'acide fluorique fut découverte. Tout commença par la découverte du chlore dans l'acide muriatique (acide chlorhydrique). Par comparaison, l'acide fluorique fut considéré comme formé d'hydrogène et d'un autre élément aux propriétés proches de celles du chlore.

Une des premières étapes dans la recherche de ce nouvel élément fut la préparation de l'acide fluorhydrique anhydre par Thénard et Gay-Lussac, puis la préparation de  $\text{KHF}_2$  par Frémy dans la première moitié du 19<sup>ème</sup> siècle.

En 1869, le chimiste russe D.I. Mendeleïev positionna le fluor dans le tableau périodique qu'il venait de concevoir.

#### 2.2.1.3 L'isolement par Henri Moissan

Le 28 juin 1886, le fluor gazeux  $\text{F}_2$  fut isolé par Henri Moissan, un pharmacien, par électrolyse à basse température ( $-50^\circ\text{C}$ ), de l'acide fluorhydrique anhydre préalablement rendu conducteur en y additionnant du fluorure de potassium fondu ou sel de Frémy ( $\text{KHF}_2$ ).

L'électrolyse avait été conduite dans un tube en U en platine avec des électrodes elles aussi en platine.

Cette découverte fut consacrée par la remise du prix Nobel de chimie à Henri Moissan en 1906.





Figure 4 : Diplôme Nobel d'Henri Moissan et cellule électrolytique de production de fluor (Source : musée Moissan)

### 2.2.2 Les produits fluorés au 20<sup>ème</sup> siècle

L'importance du fluor est allée en grandissant au cours du 20<sup>ème</sup> siècle et peut être illustré par quelques grandes découvertes :

- Le développement de l'industrie de l'aluminium
- L'essor des CFC
- Le Téflon
- Des avancées dans le domaine de l'énergie : batterie Li-Ion, piles à combustible, enrichissement de l'uranium.

#### 2.2.2.1 L'essor de l'aluminium

En 1886, deux chimistes : Paul Louis Toussaint Héroult et Charles Martin Hall, développèrent un nouveau procédé de synthèse de l'aluminium.

Ce procédé consiste à électrolyser de l'alumine ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) dans un bain de cryolite ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ) fondue aux environs de  $1000^\circ\text{C}$  afin d'obtenir de l'aluminium pur. Ce procédé permettait une réduction spectaculaire du prix de revient et permit la production industrielle, à grande échelle, d'aluminium qui allait devenir un des métaux clés du 20<sup>ème</sup> siècle. Ainsi, la production mondiale d'aluminium passera de 8000 tonnes en 1900 à plus de 24 millions de tonnes à la fin du siècle. (Morel, 1991)

### 2.2.2.2 Grandeur et décadence des CFC

Avec l'essor de la réfrigération au 20<sup>ème</sup> siècle, il a fallu trouver des remplaçants aux produits qui étaient jusqu'alors utilisés comme réfrigérants (ammoniaque, propane, SO<sub>2</sub>) et qui étaient toxiques et dangereux.

Le Fréon 114<sup>®</sup> (CF<sub>2</sub>ClCF<sub>2</sub>Cl) a été le plus vendu, mais d'autres CFC ont aussi fait leur apparition dans les années 1930. Très rapidement, ces produits connurent un développement fulgurant, aussi bien dans le domaine de la réfrigération que dans celui des aérosols, des mousses d'isolation ou de la microélectronique. A leur apogée en 1986, la production totale des CFC atteignait 1,2 Mt par an.

Leurs propriétés (grande inertie chimique, ininflammabilité, faible toxicité et faible conductivité en phase gazeuse) les rendaient sans grande concurrence jusqu'aux années 1970 où les premières études démontrant leur impact nocif sur l'environnement et la couche d'ozone firent leurs apparitions. (Molina & Rowland, 1974)

Il a rapidement été démontré que le chlore intervenait dans des processus catalytiques en haute atmosphère et affectait O<sub>3</sub>. Le fluor n'était cependant en rien responsable de la destruction de la couche d'ozone.

Ainsi en 1987, à l'issue du protocole de Montréal, il fut décrété l'interdiction de produire tout CFC à partir du premier janvier 1996 ; ce qui conduisit à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle à leur remplacement par des HFC : hydrofluorocarbures, sans atomes de chlore.

### 2.2.2.3 Le Téflon

Le Téflon a été découvert par hasard en 1938 par Roy J. Plunkett. Il résulte de la polymérisation de tétrafluoroéthylène (TFE : C<sub>2</sub>F<sub>4</sub>) en polytétrafluoroéthylène (PTFE).

Ce produit avait des propriétés exceptionnelles : thermoplasticité, propriétés lubrifiantes et grande inertie chimique.

Compte tenu du prix de fabrication élevé, les PTFE furent d'abord employés au niveau militaire, notamment pendant la seconde guerre mondiale, et, ce n'est qu'après la guerre que leurs propriétés furent utilisées à des fins industrielles grand public qui permirent l'élaboration de nouveaux produits comme le Gore-Tex<sup>®</sup>, le Téflon<sup>®</sup> et le Tefal<sup>®</sup>.

### 2.2.2.4 Fluor et énergie nucléaire

Aujourd'hui, près de 60% de la production mondiale de  $F_2$  est dédiée à la production d'hexafluorure d'uranium ( $UF_6$ ) pour les centrales nucléaires.

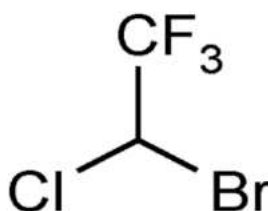
Le fluor intervient en effet à 2 niveaux dans le cycle du combustible nucléaire : le fluorure d'hydrogène (HF) permet la transformation de concentré minier en  $UF_4$ , ensuite le fluor gazeux ( $F_2$ ) permet la production d'  $UF_6$  puis l'enrichissement en  $^{235}U$ . C'est donc une des applications les plus importantes d'utilisation du fluor et la France est leader dans ce domaine.

### 2.2.2.5 Molécules fluorées en médecine et pharmacie

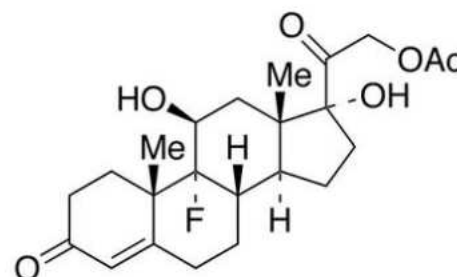
La chimie organique et bioorganique du fluor a débuté en 1950 et c'est à cette époque que de grandes découvertes ont été faites : les anesthésiques fluorés, les antitumoraux (Fluorouracile) et les fluorocorticostéroïdes (Fludrocortisone).



Fluorouracile



Halothane



Fludrocortisone

Les propriétés biologiques de ces molécules montraient que l'introduction d'un seul atome de fluor pouvait modifier l'activité biologique de ces médicaments de manière importante.

Ainsi, dans les années 1970, la chimie organique du fluor a connu une grande expansion et le nombre de médicaments fluorés n'a jamais cessé d'augmenter depuis. En 2010, 18% des médicaments sont fluorés.

Il faut aussi noter que, outre les médicaments, de nombreuses autres molécules fluorées occupent une place de premier plan dans les domaines phytosanitaires et des matériaux biocompatibles :

- Les insecticides : Fipronil® (N-phénylpyrazole)
- La cosmétique
- Les biocéramiques dentaires et orthopédiques

- Les prothèses cardio-vasculaires compatibles avec le plasma sanguin à base de polytétrafluoroéthylène expansé (PTFEe).

## 3 LES UTILISATIONS MEDICINALES DU FLUOR

---

### 3.1 La prévention bucco-dentaire

#### 3.1.1 Découvertes

##### 3.1.1.1 Black et McKay

En 1916, Black et McKay, qui étudiaient alors la fluorose dans l'ouest des USA, ont mis en évidence une relation entre la fluorose et les caries dentaires.

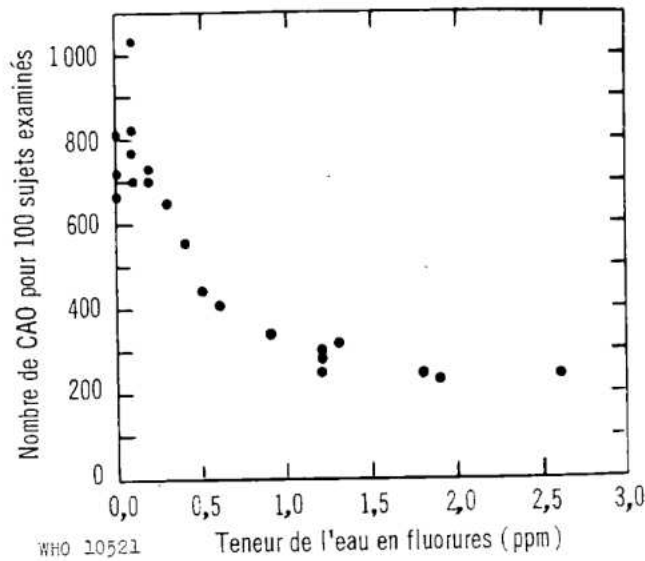
Il y avait un pourcentage plus important d'enfants indemnes de caries dentaires dans les villes où l'eau potable était riche en fluorures.

C'est à partir de ce moment que les premières études vont essayer de démontrer les effets bénéfiques du fluor sur la prévention du risque carieux.

##### 3.1.1.2 HT Dean et les premières études

Henry Trendley Dean, un dentiste du US Public Health Service, a prouvé catégoriquement l'action protectrice du fluor sur le risque carieux.

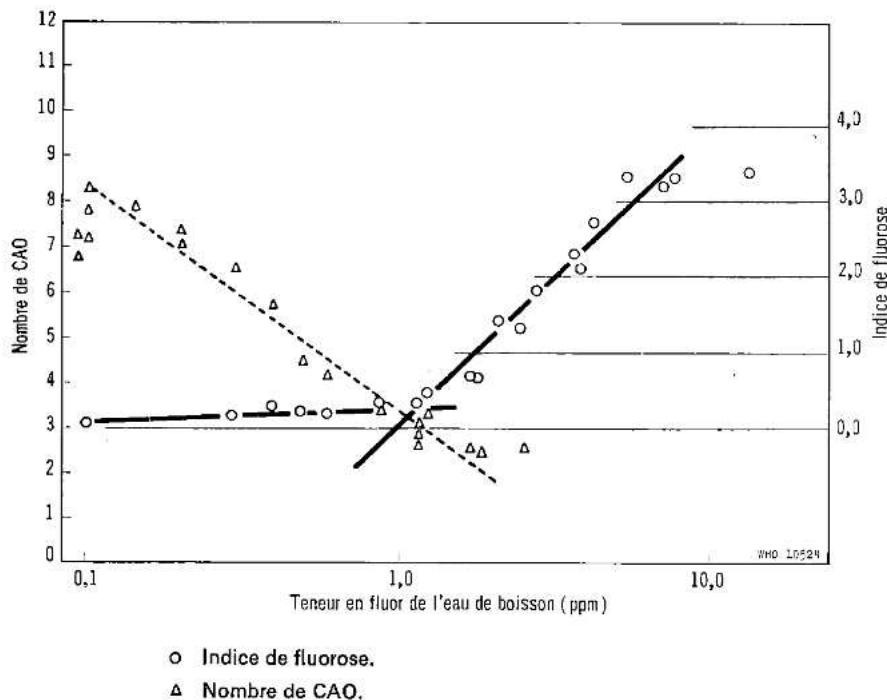
Entre 1945 et 1954, il va procéder à l'examen systématique d'enfants des deux sexes, âgés de 12 à 14 ans, dans 21 villes des Etats-Unis ayant des teneurs naturelles en fluor dans l'eau variable, et prouver qu'il y a une relation entre la teneur de l'eau de boisson en fluor et l'apparition des caries : plus l'eau est riche en fluorures, moins on observe de caries.



<sup>a</sup> Graphique construit sur les données de Dean et de ses collaborateurs à partir de l'examen des dents permanentes de 7257 écoliers âgés de 12 à 14 ans, dans 21 villes de États-Unis d'Amérique. (D'après Dean, 1954).

**Figure 5 : Nombre de caries dentaires en fonction de la teneur en fluorures de l'eau de boisson (Source : Dean 1954)**

En prenant en considération la survenue d'éventuelles taches sur l'émail (fluorose dentaire), il va déterminer un intervalle de concentration en fluorures ayant un effet protecteur sur la carie sans risque de fluorose.



**Figure 6 : Relation entre le taux de fluor dans l'eau, le taux de carie et la fluorose dentaire (Source : Dean 1954)**

A la suite de ces études, on considère que le seuil de protection se situe aux alentours de 0.5 ppm.

Le CAO, en figures 5 et 6, est l'addition du nombre de dents cariées (C), du nombre de dents absentes pour cause de caries (A) et du nombre de dents obturées définitivement (O).

### 3.1.2 Les débuts de la fluoration de l'eau aux USA

C'est le Dr G.J. Cox qui proposa pour la première fois, en 1939, de fluorer à grande échelle l'eau potable aux Etats-Unis afin de prévenir la carie dentaire.

En 1940, des tests débutèrent dans 4 villes (Brantford, Evanston, Grand Rapids et Newburgh) où le taux de fluor dans l'eau fut artificiellement porté à 1 ou 1.2 ppm.

Puisque la formation des dents temporaires et définitives s'étend sur 10 ans, les premiers résultats furent publiés en 1952.

Il en ressortait que la protection anti-carie était accrue de 50 % dans les villes où l'eau était enrichie en fluor, ce qui amena de nombreuses localités à procéder à la fluoration de l'eau avant la fin des investigations. En 1960, 50 millions d'Américains bénéficiaient d'eau fluorée ; en 2006, 62% de la population américaine, soit près de 250 millions de personnes, recevait de l'eau fluorée.

### 3.1.3 La situation en France

#### 3.1.3.1 L'eau

##### 3.1.3.1.1 Réseau

##### 3.1.3.1.1.1 Généralités

En France, le fluor dans l'eau est d'origine naturelle. Il est présent sous forme de fluorures (F<sup>-</sup>) provenant de la dissolution au contact des roches de fluorites et d'apatites.

La teneur en fluor est variable d'une région à l'autre en fonction de la nature géologique des sols, mais reste la plupart du temps inférieure à 1,5mg/L.

##### 3.1.3.1.1.2 Législation

Depuis 2001, les factures d'eau doivent préciser la composition de l'eau et la teneur en fluor.



Un contrôle régulier en sortie des installations de production est effectué par les directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS) afin de vérifier et de valider la concentration en fluorures de l'eau du réseau.

La limite maximale a été fixée à 1,5 mg/L pour l'eau de distribution publique. (arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine)

En 2006, 99,3 % des mesures étaient conformes à la limite de qualité.

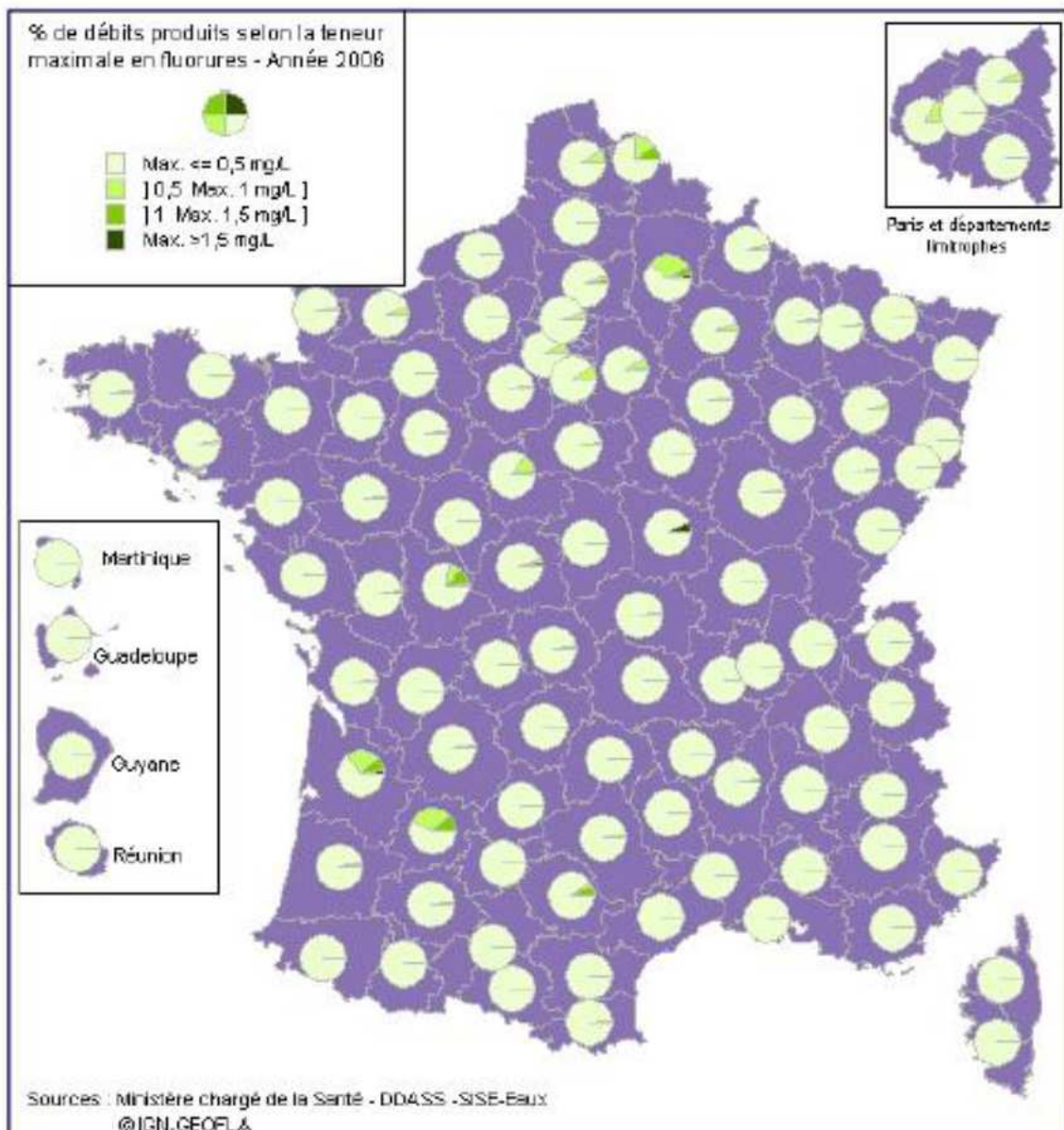


Figure 7 : Résultat des mesures selon les départements (Source : Ministère de la Santé)



	Classe de concentration en Fluor (mg/L)				
	≤ 0,5	]0,5 - 1]	]1 - 1,5]	> 1.5	Total
Nb de productions contrôlées	10 819	331	108	57	11 315
Débits contrôlés (Mm3/j)	14,85	0,47	0,12	0,03	15,47
Nombre de mesures	14 811	529	228	108	15 676
Mm3/j : millions de m3/jour	Source : Ministère chargé de la santé - DDASS - SISE-Eaux				

Figure 8 : Résultat des mesures selon la concentration en fluorures (Source : Ministère de la Santé)

Les départements ayant les teneurs les plus élevées en fluor sont la Nièvre, l'Indre, l'Aisne et la Gironde.

L'utilisation de procédés de traitement afin de réduire la teneur en fluor dans les eaux est soumise à autorisation du ministre de la santé et le CSP ne valide que 3 procédés qui sont :

- l'adsorption sélective sur apatite ou alumine activée ;
- la décarbonatation en présence de phosphate aboutissant à la formation de fluoroapatite ;
- l'osmose inverse en présence de calcium formant du  $\text{CaF}_2$ .

Au milieu des années 1980, la France a écarté la possibilité de suppléer l'eau du réseau en fluor pour plusieurs raisons :

- le nombre important de points de prélèvement alimentant le réseau rendrait cette mesure extrêmement coûteuse.
- les Français ont une consommation importante d'eau embouteillée, rendant inégale l'administration de fluor par cette voie dans la population.
- seul 1 % de l'eau du réseau est utilisée dans l'alimentation, les 99 % restants contenant des fluorures pourraient avoir des répercussions environnementales (irrigation, industrie, etc...).

### 3.1.3.1.2 Bouteille

#### 3.1.3.1.2.1 Différences entre eau de source et eau minérale naturelle

Une eau de source doit respecter dans son état naturel, c'est à dire sans traitement, les limites de qualité des eaux destinées à la consommation humaine, à savoir celles du robinet.

Les eaux minérales naturelles doivent, quant à elles, posséder des indications thérapeutiques pour pouvoir se targuer de cette appellation. De plus, elles ne sont pas soumises aux mêmes réglementations, et, ainsi, la teneur en minéraux de certaines eaux minérales peut dépasser les limites réglementaires ; nous verrons que c'est particulièrement le cas pour leurs teneurs en fluorures.

#### 3.1.3.1.2.2 Législation

L'arrêté du 14 mars 2007 relatif aux critères de qualité des eaux conditionnées définit plusieurs règles :

- Les eaux minérales naturelles contenant plus de 1,5 mg/L de fluorures doivent comporter la mention d'étiquetage : "Contient plus de 1,5 mg/L de fluor : ne convient pas aux nourrissons et aux enfants de moins de 7 ans pour une consommation régulière", ainsi que l'indication de la teneur en fluor.

- La limite de concentration en fluorures pour les eaux de source est de 1,5 mg/L ; pour les eaux minérales, elle est de 5 mg/L.

- Pour comporter l'étiquetage : "Convient à l'alimentation des nourrissons", une eau de source ou une eau minérale naturelle ne doit pas dépasser la teneur de 0,3 mg/L en fluor ou de 0,5 mg/L, mais dans ce cas, il convient de rajouter la mention : "en l'absence de supplémentation médicale en fluor".

#### 3.1.3.2 Le sel

La fluoration du sel alimentaire a débuté en Suisse dans les années 1950, puis a été mise en place progressivement dans un grand nombre d'autres pays. (OMS : Promoting Oral Health: The Use of Salt Fluoridation to Prevent Dental Caries)

Son utilisation a permis d'améliorer l'hygiène bucco-dentaire et a fait diminuer l'indice carieux de 40 à 70 %.

En 1985, la France a fait le choix d'utiliser le sel comme vecteur de fluor à l'instigation de la DGS (Direction Générale de la Santé). Le sel est déjà utilisé comme vecteur

d'iode dans la population. De plus, il présente l'avantage d'être bon marché et d'avoir un écart de consommation réduit entre gros et faibles consommateurs.

L'inconvénient de ce vecteur est la mauvaise image que le sel a développée ces dernières années, notamment en raison du risque cardio-vasculaire engendré par sa trop forte consommation.

Cette contradiction dans les messages de prévention peut induire une incompréhension chez le consommateur.

#### 3.1.3.2.1 Législation

La fluoration du sel est strictement réglementée :

- La teneur en fluor d'un sel dit fluoré doit être de 250 ppm.
- Le sel fluoré est toujours du sel iodé. Il peut y avoir du sel iodé non fluoré, du sel non iodé et non fluoré, du sel iodé-fluoré, mais pas de sel fluoré et non iodé.
- L'utilisation de sel fluoré est interdite dans la préparation d'aliments manufacturés.
- Il n'est autorisé en restauration collective que si l'eau du réseau de distribution présente une teneur en fluor inférieure à 0,5 mg/L. Cette restriction fait que dans la majorité des cas, la restauration collective n'utilise pas de sel fluoré.

Norme Codex pour le sel de qualité alimentaire. CODEX STAN 150-1985.

#### 3.1.3.2.2 Recommandations

L'ANSM recommande l'utilisation de sel fluoré par la population lorsque l'eau de boisson contient moins de 0,5 mg/L de fluor.

Si en 1994, 80 % du sel vendu au détail était du sel fluoré, aujourd'hui ce taux a diminué jusqu'à 41 %.

Cette baisse s'explique en particulier par le prix plus élevé du sel fluoré.

C'est pourquoi le PNNS 2011-2015 recommande l'augmentation de l'utilisation de sel iodé-fluoré afin de prévenir la carie dentaire.

#### 3.1.3.3 Les dentifrices

Le brossage des dents à l'aide de pâtes dentifrices fluorées est le mode d'application topique quotidienne de fluor le plus largement employé de nos jours. Les dentifrices fluorés ont largement contribué à l'amélioration des indices carieux.

Les pâtes dentifrices fluorées peuvent être composées de différents dérivés :

- les fluorures minéraux (fluorure de sodium NaF, monofluorophosphate de sodium  $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$ , fluorure d'étain  $\text{SnF}_2$ )
- les fluorures organiques (fluorures d'amine et fluorhydrate de nicométrol).

Les dentifrices pour adultes ont une teneur en fluor allant de 1000 à 1500 ppm, tandis que chez l'enfant, des concentrations de l'ordre de 600 ppm sont utilisées.

#### 3.1.3.3.1 Législation

La législation française attribue un statut différent aux dentifrices selon leur dosage en fluor :

- Pour des teneurs supérieures à 1500 ppm, les dentifrices doivent obtenir une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et ne peuvent être commercialisés qu'en pharmacie.
- Pour des teneurs inférieures à 1500 ppm, le dentifrice a un statut de produit cosmétique et peut alors être vendu en dehors du circuit pharmaceutique.

#### 3.1.3.3.2 Recommandations

D'après l'ANSM, le moyen le plus efficace de prévention des lésions carieuses est un brossage des dents au minimum biquotidien avec un dentifrice fluoré ayant une teneur en fluor adaptée à l'âge.

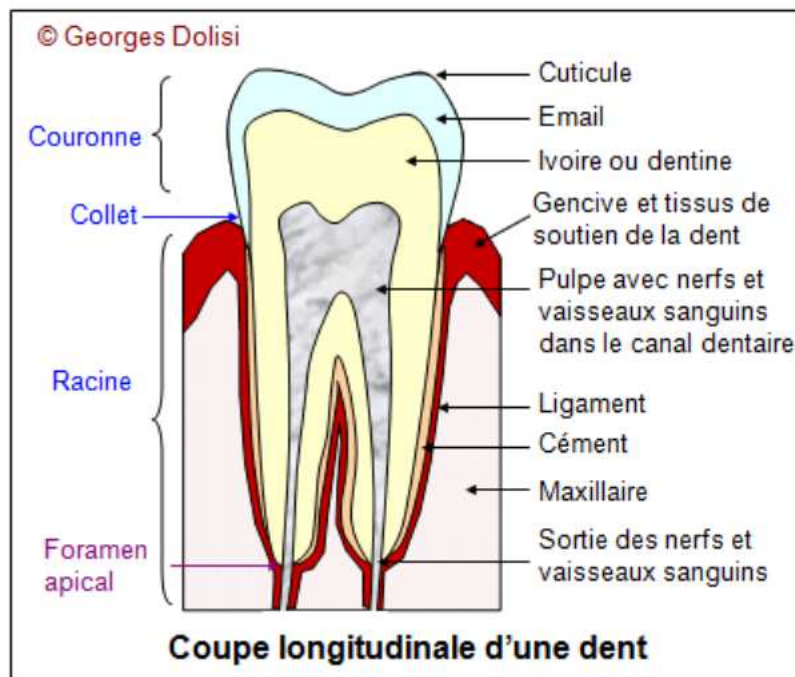
Un apport en fluor est recommandé dès l'apparition des premières dents (à environ 6 mois), à l'aide d'une brosse à dents imprégnée d'une quantité très faible de dentifrice fluoré ayant une teneur inférieure à 500 ppm.

Les enfants de plus de 6 ans doivent utiliser des dentifrices dosés entre 1000 et 1500 ppm de fluor.

Le brossage doit être réalisé ou assisté par un adulte jusqu'à l'âge de 6 ans, afin de s'assurer de la qualité et de la durée du brossage, ainsi que pour limiter l'ingestion de dentifrice.

### 3.1.4 Rappel anatomique et histologique

#### 3.1.4.1 Structure générale de la dent



Du point de vue anatomique, la dent est divisée en 3 parties : la couronne, la racine et le ligament alvéolo-dentaire (ou desmodonte).

- La couronne est la partie visible en bouche. Elle comporte elle-même 3 parties : l'émail, la dentine et la chambre pulpaire.

- La racine est la partie non visible en bouche et qui sert de fixation à la dent dans l'os alvéolaire. Elle y est reliée par le ligament alvéolo-dentaire.

Nous pouvons distinguer 3 parties anatomiques distinctes dans la racine : le cément, la dentine, le canal pulpaire.

- Le desmodonte, aussi appelé ligament alvéolo dentaire, est le tissu conjonctif situé entre la corticale interne de l'os alvéolaire et le cément.

Il fixe la dent dans son alvéole mais joue aussi un rôle nutritif et sensoriel.

##### 3.1.4.1.1 L'émail

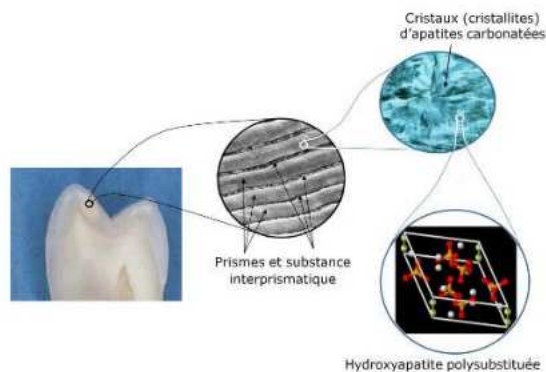
L'émail recouvre la couronne des dents. C'est une structure minéralisée à 97 % par de l'hydroxyapatite regroupée en prismes. Les 3 % restants sont une matrice organique composée de collagène et d'eau.

L'émail est avasculaire, acellulaire et non innervé.

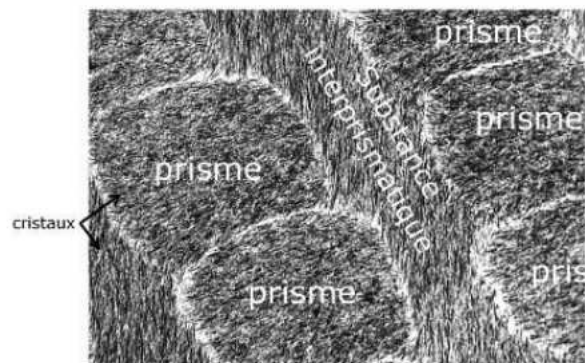


La maille élémentaire de l'émail dentaire est donc de l'hydroxyapatite de formule  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  ; cependant, on observe de nombreuses substitutions de  $\text{OH}^-$  par des carbonates ou par  $\text{F}^-$  et cette formule de base n'existe que dans les apatites synthétiques. (Okazaki & Legeros, 1996)

Les mailles d'hydroxyapatite s'assemblent pour former des cristaux d'émail en forme de ruban de section hexagonale qui se regroupent en prismes.



**Figure 9 : Organisation de l'émail dentaire**  
(Source : Université de Lyon)



**Figure 10 : Email dentaire en microscopie électronique**  
(Source : CHU Nantes)

#### 3.1.4.1.2 La pulpe

La pulpe est la partie la plus interne de la dent. C'est un tissu conjonctif ayant des fonctions nutritives, neurosensorielles (nerfs) et réparatrices.

On distingue la chambre pulpaire au niveau de la couronne et le canal pulpaire dans les racines.

On y trouve différents types de cellules :

- Des odontoblastes sur la zone périphérique
- Des fibroblastes et macrophages
- Des nerfs : nerf trijumeau pour rameaux maxillaire et mandibulaire (nerf alvéolaire inférieur)
- Des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

#### 3.1.4.1.3 Le cément

C'est la couche de tissu qui recouvre la dentine au niveau de la racine. C'est une couche de tissu conjonctif minéralisé.

#### 3.1.4.1.4 La dentine

Présente dans la couronne et dans la racine, elle représente la partie la plus importante de la dent. C'est un tissu moins minéralisé que l'émail. Elle est constituée à 70 % d'hydroxyapatite. Les 30 % restants sont composés de collagène et d'eau.

#### 3.1.4.2 Développement dentaire

Le développement dentaire est le processus par lequel les dents se forment.

Il commence dans la période embryonnaire tardive (vers le 44<sup>ème</sup> jour) et se fait à partir de la lame dentaire.

Dans un premier temps, 10 bourgeons vont se développer sur le côté labial de cette lame dentaire : ce sont les ébauches des dents déciduales.

Vers la 16<sup>ème</sup> semaine intra-utérine, de petits bourgeons se développent sur le côté oral interne de la lame dentaire : ce sont les ébauches des dents définitives.

On distingue, sur chaque bourgeon dentaire, les épithéliums adamantin interne et externe et entre les deux la pulpe de l'émail.

La couche d'améloblastes originaire de l'épithélium adamantin interne produit l'émail. Dans le mésenchyme adjacent interne, d'autres cellules, les odontoblastes produisent la prédentine qui se calcifiera ultérieurement pour former la dentine.

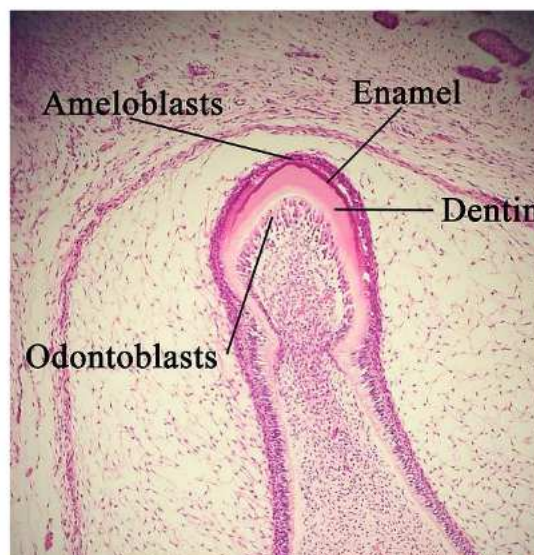


Figure 11 : Coupe d'une dent au stade de la minéralisation (Source : [www.embryologie.ch](http://www.embryologie.ch))

#### 3.1.4.2.1 Amélogénèse



L'amélogénèse est le processus embryologique qui conduit à la formation de l'émail dentaire. Elle est assurée par les améloblastes et a lieu après la dentinogénèse au stade de la couronne : la dentine servant d'induction à la production de l'émail dentaire.

Pour chaque dent, l'émail se forme pendant un laps de temps donné ; ainsi, si un problème ou une maladie affectant l'amélogénèse survient pendant cette période, seules les dents dont l'amélogénèse est en cours seront atteintes.

### Dents temporaires



### Dents définitives



En rouge : dates de début de l'amélogénèse, en vert : dates de fin de la formation de la couronne

Figure 12 : Age de formation de l'émail pour chaque dent (Source : Université de Rennes)

On peut différencier 3 stades lors de l'amélogénèse :

1- La phase de sécrétion : Les améloblastes fabriquent la matrice extracellulaire contenant des protéines spécifiques qui sont les amélogénines, les énamélines, les tuftélines et les améloblastines.

L'énaméline est une protéine qui a une grande affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite. Elle a un rôle dans la nucléation et la croissance des cristaux par élévation tout comme la tuftéline.



L'améloblastine évite, quant à elle, la fusion entre les prismes et la substance interprismatique et elle assure l'adhérence des améloblastes sécréteurs sur la matrice de l'émail.

Les amélogénines représentent 90 % des protéines de la matrice de l'émail. Leur rôle est de contrôler la croissance des cristaux et de favoriser leur disposition régulière. (Moradian-Oldak, 2012)

2- La phase de maturation : Les améloblastes ne synthétisent plus de protéines, mais une sorte de lame basale qui adhère à la surface de l'émail immature et qui permet une arrivée massive d'ions calcium et de phosphate en provenance du follicule dentaire vers l'émail. On observe également une croissance des cristaux qui s'épaississent pour former un réseau très dense avec un taux de minéralisation proche de 90 %.

3- La phase post-éruptive : Après l'éruption dentaire, l'émail va encore un peu plus se minéraliser par apport d'ions provenant du milieu buccal vers les cristaux, et ce, jusqu'à atteindre un taux proche de 95 %.

### 3.1.5 Le processus carieux

La carie est une maladie multifactorielle : si la sensibilité individuelle de l'hôte et l'alimentation ont leur importance, les bactéries acidogènes colonisant les surfaces dentaires sont reconnues comme le facteur étiologique.

Cette étiopathogénie est soulignée dans le diagramme de Keyes :

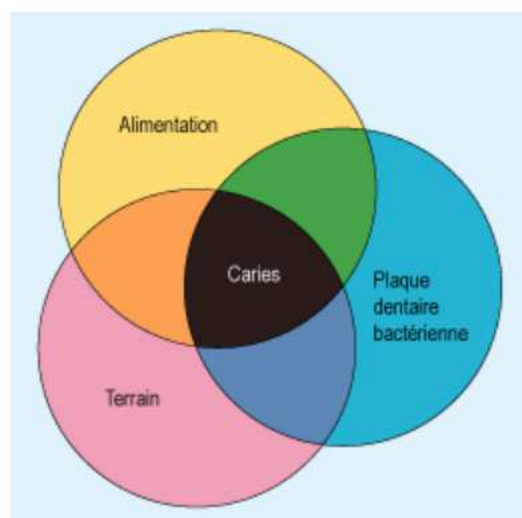


Figure 13 : Diagramme de Keyes (Source : Ameli.fr)

### 3.1.5.1 Dynamique

La surface de l'émail étant minéralisée, interagit en permanence avec le milieu buccal par le biais d'échange ionique. La variation du pH dans la cavité buccale va induire des processus de déminéralisation-reminéralisation.

Une baisse du pH provoquée par la métabolisation des glucides par les bactéries de la plaque bactérienne provoquera ainsi une déminéralisation de la surface de l'émail, tandis qu'une remontée de pH permettra une précipitation des ions présents (calcium, phosphate et fluor) et une reminéralisation de la dent.

### 3.1.5.2 Le biofilm bactérien

Dès la naissance, la flore buccale va se constituer au contact de l'environnement et de la flore maternelle.

Puis l'apparition des premières dents va donner des sites de fixation aux bactéries et initier la formation de la plaque dentaire (ou biofilm).

La colonisation initiale se fait par des streptocoques (*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*), puis par des actinomyètes (*Actinomyces odontolyticus*) et des fusobactéries (*Fusobacterium nucleatum*).

Certaines bactéries vont avoir un rôle spécifique dans l'apparition des caries dentaires à cause de leur virulence particulière : adhésion aux surfaces dentaires, dégradation des glucides alimentaires en acide lactique.

*Streptococcus mutans* et *Streptococcus sanguis* sont présents dans les premiers stades de la lésion carieuse ; *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei* se développent lorsqu'une cavité est formée puis la proportion d'actinomyètes augmente une fois la dentine atteinte.

Les dents permanentes jeunes sont plus vulnérables à la survenue de carie du fait de la plus faible minéralisation de leur émail immature : cas de la première molaire définitive à l'âge de 6 ans.

Il faut donc surveiller particulièrement l'état bucco-dentaire des jeunes enfants au moments de l'apparition des premières dents définitives.

### 3.1.6 Effet du Fluor

Les fluorures vont agir de deux manières différentes et à deux moments différents sur les tissus dentaires :

- Par une action systémique qui agira essentiellement lors de la phase de formation et de maturation pré-éruptive de la dent.
- Par une action topique après éruption de la dent dans le milieu buccal.

#### 3.1.6.1 Effet du fluor lors de la formation et de la biominéralisation de la dent

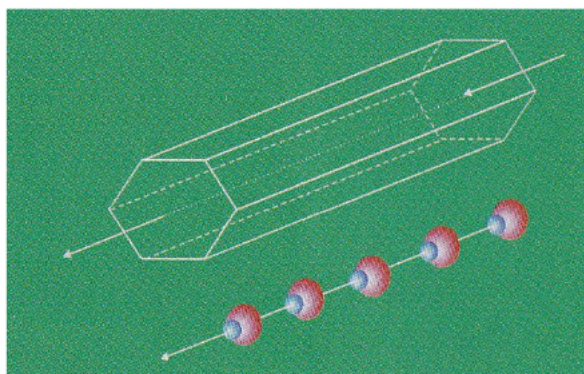
Par voie systémique, l'ion fluorure est absorbé de façon passive au niveau intestinal puis se retrouve dans le plasma sous forme de HF ou de  $F^-$ .

Il va ensuite s'accumuler dans les structures amélaire où il exercera son action durant la période pré-éruptive.

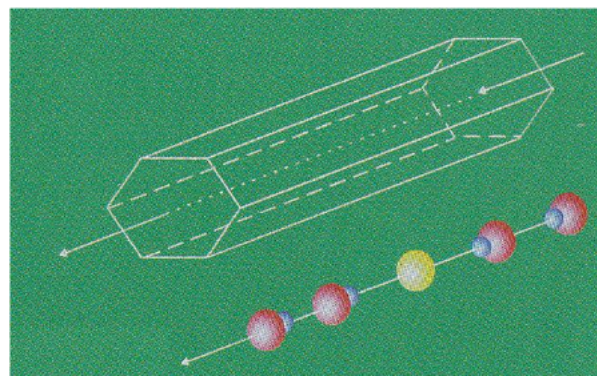
Les fluorures vont d'abord agir sur le métabolisme cellulaire des améloblastes sécréteurs.

Ils vont accélérer la nucléation et la croissance du cristal en agissant successivement sur les phases de sécrétion de la matrice amélaire, de réabsorption matricielle et de minéralisation. (Aoba & Fejerskov, 2002)

De plus, l'apatite ainsi formée voit sa structure modifiée : il y a substitution des ions hydroxyles ( $OH^-$ ) par des ions fluorures ( $F^-$ ), ce qui confère une meilleure régularité et une meilleure résistance au cristal d'apatite, grâce aux propriétés physico-chimiques particulières du fluor.



**Figure 14 : Organisation des ions hydroxyles dans le cristal d'apatite (Source : Comité experts carie action fluor)**



**Figure 15 : Orientation des ions hydroxyles dans le cristal de fluoroapatite (Source : Comité experts carie action fluor)**

En effet, la forte électronégativité du fluor par rapport à l'oxygène va réorienter les atomes d'hydrogène vers l'ion fluorure. La liaison hydrogène dans le cristal de

fluoroapatite sera donc plus forte, d'où sa plus grande résistance en présence d'ions fluorures.

### 3.1.6.2 Effet du fluor après irruption de la dent

L'émail post-éruptif est exposé dans le milieu buccal à la salive, aux aliments et aux attaques acides.

Le fluor appliqué par voie topique va s'accumuler dans la salive, la plaque dentaire et les muqueuses buccales. Notons par ailleurs les possibles effets secondaires d'une xérostomie sur la disponibilité en fluor dans le milieu buccal. Certains médicaments vont en effet réduire la sécrétion salivaire et peuvent rendre inefficace la prévention fluorée de la carie dentaire (anticholinergique, diurétique,  $\alpha_2$  mimétique, morphinomimétique, etc...).

Si l'apport en ions fluorures est régulier et suffisant, sa concentration dans le milieu buccal sera suffisante pour exercer ses actions cario-protectrices.

#### 3.1.6.2.1.1 Stimulant de la reminéralisation

C'est un processus lent : l'application de fluorures par voie topique va d'abord former une couche de  $\text{CaF}_2$ , à la surface dentaire, qui pourra être mobilisée par la suite, lors d'une attaque acide.

Quand le pH du milieu buccal descend en dessous de 5,5, le dépôt de  $\text{CaF}_2$  libère ses ions fluorures qui vont se placer dans les espaces libres du réseau cristallin du tissu dentaire : C'est le processus de reminéralisation.

#### 3.1.6.2.1.2 Inhibiteur de la déminéralisation

Nous avons vu que l'application régulière de topiques fluorées facilitait la reminéralisation de l'émail dentaire sous forme de fluoroapatite.

La fluoroapatite est moins soluble que l'hydroxyapatite en raison de sa meilleure conformation cristallographique, et ne peut être dissoute pour un pH supérieur à 4,5. Le fluor inclus réduit donc la déminéralisation de l'émail dentaire par les attaques acides.

#### 3.1.6.2.1.3 Stabilisateur du pH salivaire

Le fluor va avoir un effet inhibiteur sur le métabolisme acidogène des biofilms bactériens cariogènes présents dans la plaque dentaire.

Il a été démontré que *Lactobacillus acidophilus* et *Streptococcus mutans*, connus pour leurs implications dans la survenue de caries, sont sensibles à l'action des fluorures.

Le fluor va cibler plus particulièrement l'énolase (enzyme impliquée dans la glycolyse) et la pompe à protons (ATP<sub>ase</sub> H<sup>+</sup>).

#### 3.1.6.2.1.3.1 Effet sur l'énolase bactérienne

L'énolase est une enzyme de la chaîne de la glycolyse catalysant la transformation du 2-phosphoglycérate en phosphoénolpyruvate.

Le fluor, associé à des groupements phosphate sous forme NaPO<sub>3</sub>F, va jouer le rôle d'inhibiteur compétitif dans cette réaction et va ainsi perturber la glycolyse. Il y aura donc diminution de la croissance bactérienne et de la production acide, ceci aboutissant à un effet cario-protecteur. (Kaufmann & Bartolmes, 1996)

#### 3.1.6.2.1.3.2 Effet sur la pompe à protons

La pompe à protons est un transporteur membranaire qui permet de maintenir le gradient de pH entre l'intérieur de la bactérie et le milieu acide afin d'assurer sa survie.

La réaction qu'elle catalyse s'écrit :  $ATP + H_2O + H^+_{in} \rightarrow ADP + \text{phosphate} + H^+_{out}$ .

Le fluor va inhiber cette ATPase en formant des complexes avec l'aluminium dans le milieu buccal de type AlF<sub>3</sub>.

AlF<sub>3</sub> agit en mimant un analogue phosphaté. L'inhibition de l'ATPase est directement proportionnelle aux taux de fluor ; ainsi, on obtient une inhibition réversible et non compétitive pour un temps d'exposition court et de faibles doses de fluorures. Mais l'effet devient irréversible et compétitif pour des doses plus élevées. (Sutton, Bender, & Marquis, 1987)

*Streptococcus mutans* voit ainsi l'efficacité de son ATPase réduite de 50 % pour des taux de fluor de 3 mM.

L'ingestion moyenne d'aluminium est de 1,8 mg/jour (Kramer, Wiatrowski, Norris, & Lender) que l'on retrouve par la suite à des taux de 10 ppm dans la salive et de 35 ppm dans la plaque dentaire.

De plus, de nombreux dentifrices contiennent déjà de l'aluminium pour un apport topique en association avec le fluor comme base abrasive :

- Alumine (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 2H<sub>2</sub>O)



- Alun de potassium ( $KAl(SO_4)_2, 12H_2O$ )

## 3.2 Les produits diagnostiques

### 3.2.1 Les molécules marquées au Fluor-18

Le fluor-18 peut être utilisé comme radio-isotope émetteur de positons grâce à ses propriétés particulières.

En effet, le fluor-18 a une demi-vie longue (109,8 min) et l'énergie du positon émis est faible (635 keV) par rapport aux autres émetteurs de positons.

**Tableau 2 : Propriétés des atomes émetteurs de positons usuels**

Isotope	Demi-vie	Energie cinétique maximale du positon (keV)
$^{15}O$	2,07 min	1723
$^{13}N$	9,96 min	1190
$^{11}C$	20,04 min	961
<b><math>^{18}F</math></b>	<b>109,8 min</b>	<b>635</b>

Le fluor-18 est donc utilisé pour le marquage de nombreuses molécules d'intérêt biologique. L'introduction du  $^{18}F$  peut se faire soit par substitution électrophile grâce à une préparation de  $[^{18}F]F_2$ , soit par substitution nucléophile par  $K[^{18}F]F$ .

#### 3.2.1.1 La fluoro-L-DOPA

Cette molécule permet de mesurer le stockage et la dégradation de la dopamine intracérébrale. Elle est très utilisée pour le diagnostic de la maladie de Parkinson, des psychoses ou encore de la schizophrénie.

#### 3.2.1.2 Le fluoro-2-desoxy-D-glucose

En France plus de 90 % des TEP (Tomographie par Emission de Positons = PET scan) utilisent le  $[^{18}F]FDG$ .

Le  $[^{18}F]FDG$  est transporté comme le glucose dans les cellules et subira la première étape de la glycolyse pour donner du  $[^{18}F]FDG$ -6-phosphate qui sera mesuré par TEP.

Ceci permet de mettre en évidence la consommation de glucose dans les différents tissus ; le métabolisme glucidique des tumeurs étant exacerbé, cette technique est utile pour le diagnostic de nombreux cancers.

### 3.3 Les biomatériaux fluorés

Du fait de leurs propriétés, les PTFE sont de plus en plus utilisées comme biomatériaux en médecine, notamment en chirurgie cardio-vasculaire.

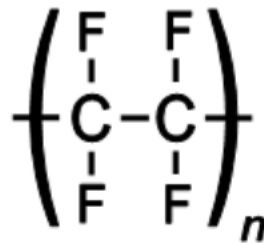


Figure 16 : Polytétrafluoroéthylène

#### 3.3.1 Propriétés des PTFE

Les polytétrafluoroéthylènes ont une résistance et une compliance mécanique équivalentes à celles des artères : cela limite la modification du flux sanguin lors du passage dans la membrane.

Ils sont hémocompatibles grâce à leur caractère très hydrophobe (tension superficielle basse).

Les PTFE sont aussi parfaitement biocompatibles : la pharmacopée américaine les classe dans le groupe VI des dispositifs implantables longue durée.

### 3.4 Le sang artificiel

Les fluorocarbures ont été une voie de recherche pour le transport de l'oxygène dès 1966 : Clark et Golb ont réussi à faire survivre des rats respirant un fluorocarbure oxygéné.

#### 3.4.1 Mécanisme d'action

Les perfluorocarbures ont une forte capacité de dissolution de l'oxygène et du gaz carbonique ainsi qu'une grande inertie chimique et biologique.

### 3.4.2 Utilisations

Les PFC ont été l'objet de nombreuses études, notamment en tant que transporteurs temporaires d'oxygène durant les chirurgies, pour les by-pass cardio-pulmonaire, fluide de ventilation pulmonaire et supplément de culture cellulaire.

Le Fluosol® (perfluorodécaline) a été utilisé de 1989 à 1994 aux USA lors des angioplasties ; cependant, cette technique est devenue obsolète avec l'apparition des cathéters d'autoperfusion et la commercialisation de ce produit a été arrêtée en 1994.

Actuellement, aucun PFC n'est utilisé en essai clinique sur des êtres humains.

De plus il est à noter que l'ensemble des produits chimiques perfluorés sont interdits par l'agence mondiale antidopage (Agence mondiale antidopage, 2012)

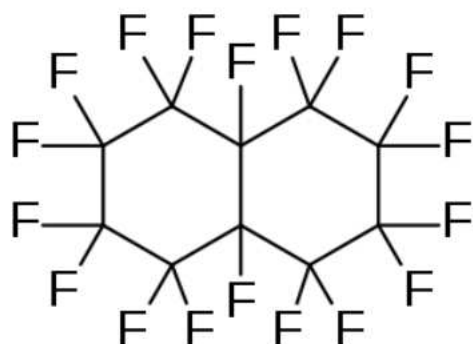


Figure 17 : Perfluorodécaline (Fluosol®)

### 3.5 Les médicaments fluorés

C'est à partir de 1960 que les molécules organiques fluorées utilisées en chimie médicinale vont connaître un réel essor avec le développement des anesthésiques fluorés, des fluorouraciles et des fluorocorticostéroïdes.

L'évolution des parts de marchés des composés fluorés pharmaceutiques illustre bien cet engouement : (Begué & Bonnet, 2006)

Tableau 3 : Evolution en part de marché des médicaments fluorés

Année	Parts de marché (%)
1970	2
1980	8
1990	13
2000	19



### 3.5.1 Antitumoraux/Antiviraux

#### 3.5.1.1 5-Fluorouracile



Le 5-FU est un inhibiteur de la thymidylate synthase utilisé dans le traitement de nombreux cancers.

Il agit donc comme un inhibiteur de la réplication de l'ADN.

L'action du 5-FU est liée aux propriétés du fluor : l'atome de fluor va en effet venir remplacer le proton H<sub>5</sub> sur la désoxyuridine monophosphate (dUMP) ; puisque la liaison C-F est énergiquement plus forte, il y aura inhibition de l'action de l'enzyme et blocage de la formation de thymidine monophosphate.

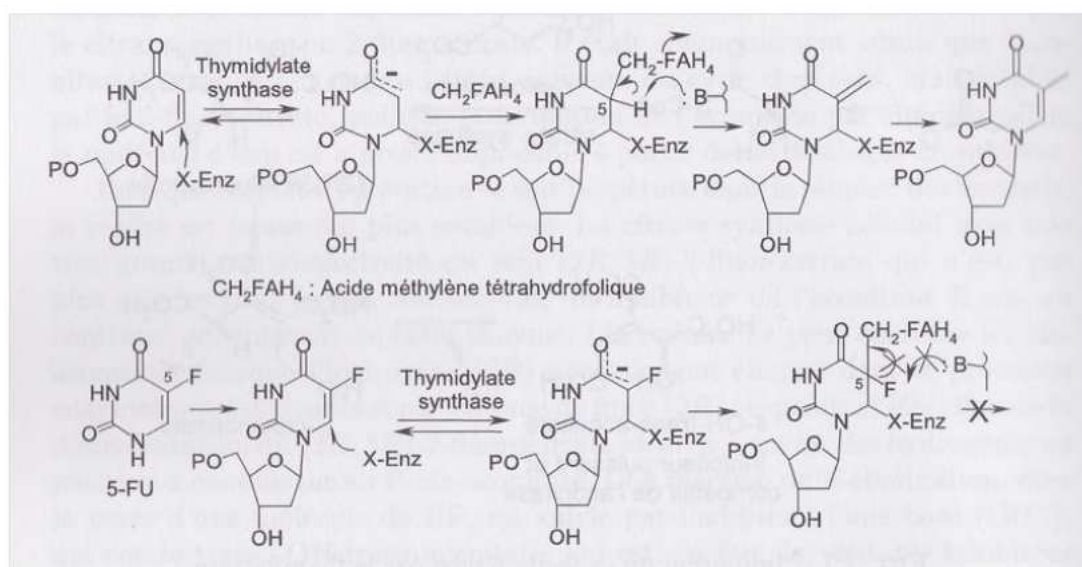


Figure 18 : Inhibition de la thymidylate synthase par le 5-FU (Source : chimie bioorganique et médicinale du fluor)

### 3.5.1.2 Efavirenz

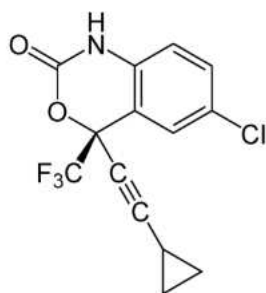


Figure 19 : Efavirenz

Efavirenz est un antiviral de la famille des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH. L'Efavirenz est principalement un inhibiteur non compétitif de la TI du VIH-1.

## 3.5.2 Anti-infectieux

### 3.5.2.1 Fluoroquinolones

Les quinolones sont des agents antibactériens de synthèse découverts dans les années 1950 avec la mise en évidence des propriétés antibiotiques de la 7-chloroquinolone qui est un sous produit obtenu lors de la synthèse de la chloroquine.

Ils agissent en inhibant deux enzymes bactériennes : l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, ce qui a pour effet de bloquer l'élongation de l'ADN bactérien et la réplication.

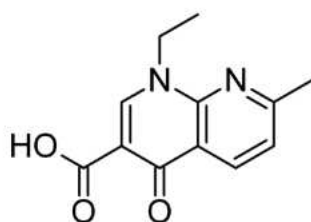


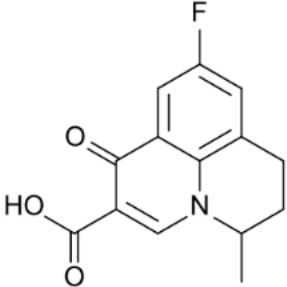
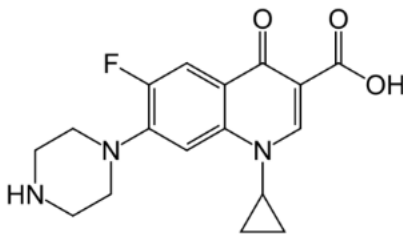
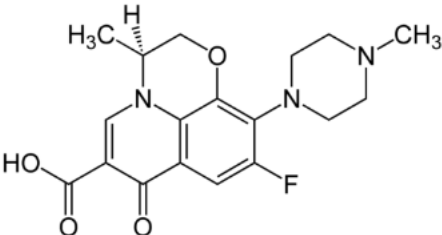
Figure 20 : Acide Nalidixique (Negram<sup>®</sup> 1962)

Rapidement, plusieurs autres composés voient le jour avec notamment l'introduction d'un atome de fluor en position 6 et d'un groupement azoté en 7 : ce sera le développement des fluoroquinolones de seconde puis de troisième génération.

Ces fluoroquinolones ont un spectre d'action plus étendu : gram négatif, pseudomonas, staphylocoques, gonocoques, streptocoques et pneumocoques.

Plusieurs études montrent en effet que l'ajout d'un fluor en position 6 augmente l'activité antibactérienne en améliorant l'affinité de la molécule pour la gyrase bactérienne, ainsi qu'en favorisant la pénétration tissulaire.

L'ajout d'un substitut azoté en position 7 va, quant à elle, augmenter la diffusion tissulaire. (Koga, Itoh, Murayama, Suzue, & Irikura, 1980)

Fluoroquinolone de première génération : Fluméquine	Fluoroquinolone de seconde génération : Ciprofloxacine	Fluoroquinolone antipneumococcique : Lévofloxacine
		

### 3.5.2.2 Fluconazole

Le fluconazole est un antifongique de la famille des azolés, indiqué dans le traitement des candidoses et des cryptococcoses.

C'est un des médicaments leaders dans le traitement des infections fongiques systémiques.

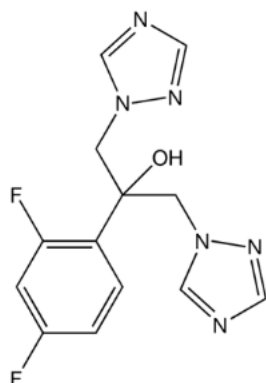


Figure 21 : Fluconazole (Triflucan®)

Les deux atomes de fluor vont abaisser la lipophilie du composé et permettre une élimination rénale plus rapide, donc une moindre accumulation du produit qui serait sinon hépatotoxique.

### 3.5.2.3 Méfloquine

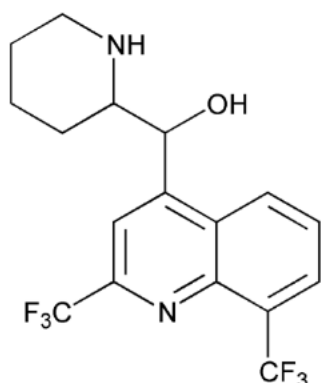


Figure 22 : Méfloquine (Lariam®)

La Méfloquine (Lariam®) est un antipaludéen schizonticide majeur, efficace sur les 4 espèces de plasmodium y compris celles résistantes aux autres antipaludéens.

Les groupements  $\text{CF}_3$  empêchent la métabolisation de la méfloquine en 1-H-2-oxoquinoléine inactive et phototoxique.

### 3.5.3 Médicament du SNC

#### 3.5.3.1 Halopéridol

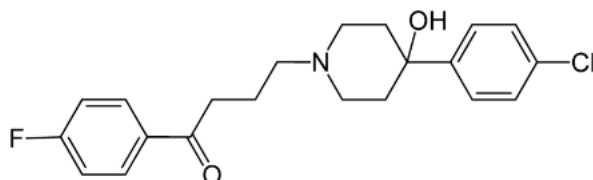


Figure 23 : Halopéridol (Haldol®)

L'Haldol® est un neuroleptique antipsychotique antagoniste dopaminergique.

#### 3.5.3.2 Fluoxétine

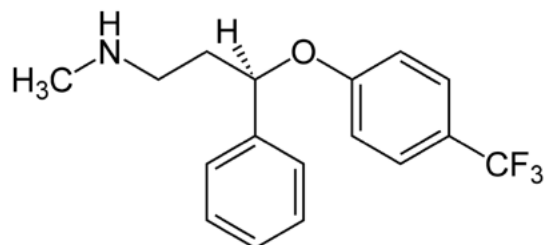


Figure 24 : Fluoxétine (Prozac®)

La fluoxétine est un médicament leader dans le traitement de la dépression. Il fait parti de la classe des IRSS (inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine).

La présence du fluor, par son caractère polarisant, intensifie l'activité de la molécule.

### 3.5.3.3 Flunitrazépam

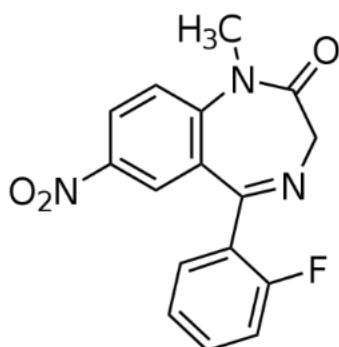


Figure 25 : Flunitrazépam (Rohypnol®)

Les benzodiazépines sont des modulateurs allostériques des récepteurs GABA<sub>a</sub> : elles facilitent la fixation du GABA sur son récepteur et sont responsable d'un effet anxiolytique, myorelaxant, hypnotique et anticonvulsivant.

### 3.5.4 Anti-inflammatoire

#### 3.5.4.1 Fluorocorticoïdes

La cortisone est une hormone surrénalienne naturelle ayant une activité minéralocorticoïde et anti-inflammatoire (effet glucocorticoïde).

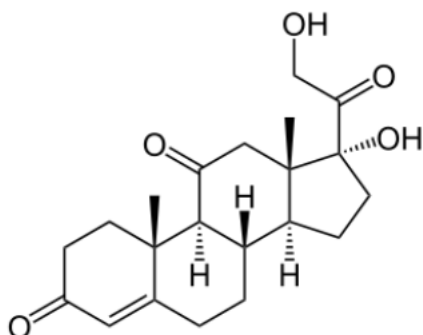


Figure 26 : Cortisone

En 1954, les travaux de Josef Fried mirent en évidence que l'ajout d'un atome de fluor en position 9 augmentait l'activité anti-inflammatoire des dérivés de la cortisone. (Fried, 1954)

Les dérivés de la fluorocortisone pouvaient alors être utilisés comme médicaments anti-inflammatoires, immunodépresseurs et anti-allergiques, ainsi qu'en dermatologie, car leurs activités minéralocorticoïdes résiduelles se trouvaient minorées (rétention hydrosodée réduite).

On peut ainsi noter le développement de plusieurs fluorocorticoïdes de premier plan comme la bétaméthasone (Celestene®, Betnesol®, Diprostene®) ou la dexaméthasone.

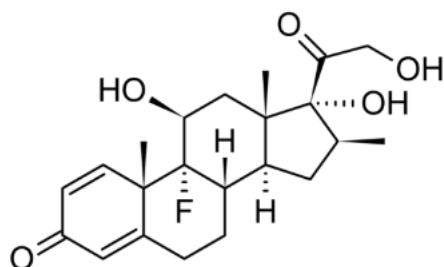


Figure 27 : Bétaméthasone

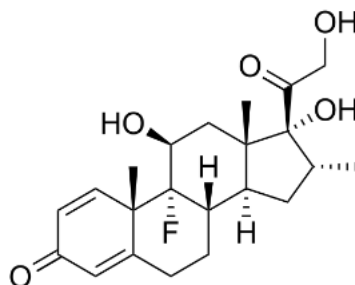


Figure 28 : Dexaméthasone

Tableau 4 : Activité relative des hormones glucocorticoïdes et corticoïdes de synthèse (Source : Dorosz)

DCI	Activité minéralocorticoïde	Activité anti-inflammatoire
Cortisone	1	0,8
Hydrocortisone	1	1
Prednisone	0,8	4
<b>Bétaméthasone</b>	<b>0</b>	<b>25-30</b>
<b>Dexaméthasone</b>	<b>0</b>	<b>25-30</b>

L'ajout d'un second atome de fluor en 6<sup>e</sup> conduit à la synthèse de composés utilisés dans le traitement de l'asthme.

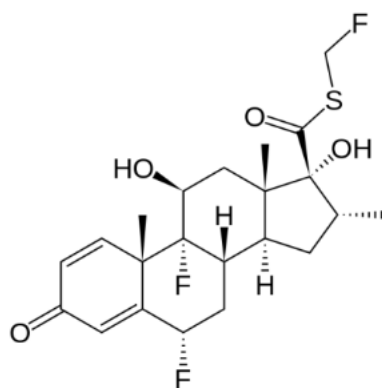


Figure 29 : Fluticasone (Flixotide®)



L'effet de l'ajout d'un fluor en position 9 serait dû à une augmentation de l'acidité de l'hydroxyle adjacent qui augmenterait l'affinité de la molécule pour les récepteurs glucocorticoïdes.

### 3.5.4.2 AINS

Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont des inhibiteurs de cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antiarthritiques.

Si les AINS de première génération inhibaient indistinctement la COX-1 et 2, à l'origine d'effets indésirables de types ulcérations gastro-oesophagiennes, des inhibiteurs sélectifs de COX-2, dépourvus de ces effets secondaires, ont vu le jour récemment.

#### 3.5.4.2.1 Flurbiprofène

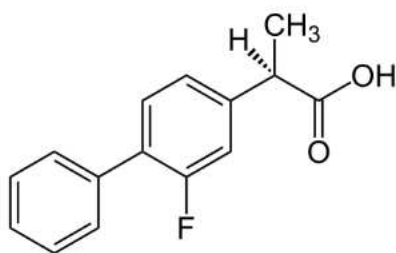


Figure 30 : Flurbiprofène (Cébutid® Antadys®)

#### 3.5.4.2.2 Acide niflumique

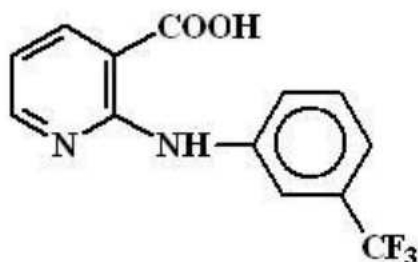


Figure 31 : Acide Niflumique (Nifluril®)

#### 3.5.4.2.3 Célecoxib

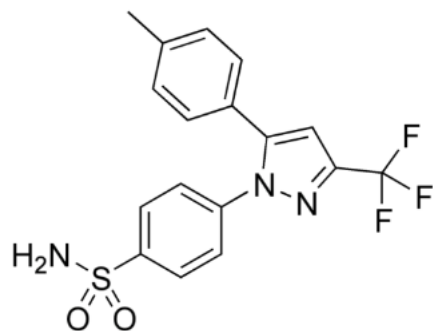


Figure 32 : Célécoxib (Célébrex®)

Le célécoxib est un inhibiteur sélectif de la COX-2, son action anti-inflammatoire est donc dépourvue d'effet ulcérigènes. Cependant, de nombreux cas de problèmes cardiaques ont amené à la plus grande prudence dans l'utilisation de cette classe d'AINS et ont notamment entraîné le retrait du Rofécoxib (Vioxx®) du marché en 2004.

#### 3.5.4.3 Les Statines

Les statines sont les médicaments principaux des hypercholestérolémies ; ils agissent en inhibant la HMG-CoA réductase, ce qui a pour effet de bloquer la synthèse de cholestérol endogène.

L'atorvastatine est le médicament fluoré le plus vendu au monde avec un chiffre d'affaires cumulé de 130 milliards de dollars. (Lessons from Lipitor and the broken blockbuster drug model, 2011)

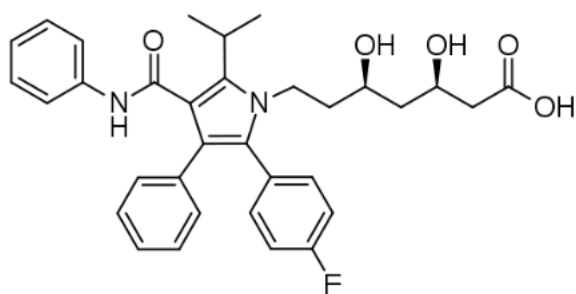


Figure 33 : Atorvastatine (Tahor®)

#### 3.5.4.4 La Fluindione

La fluindione est un anticoagulant de la classe des anti-vitamines K (AVK) commercialisé sous le nom Préviscan®.



L'introduction d'un atome de fluor dans la molécule de fluindione ralentit fortement la métabolisation de ce composé en inhibant son métabolisme oxydatif.

En effet, le site d'oxydation en *para* du noyau aromatique se trouve occupé par l'atome de fluor, et la force de liaison C-F empêche alors l'introduction d'un atome d'oxygène.

La demi-vie du Préviscan® atteint donc environ 30 heures (contre 9h pour l'acénocoumarol), ce qui permet son utilisation en une seule prise quotidienne et facilite l'observance.

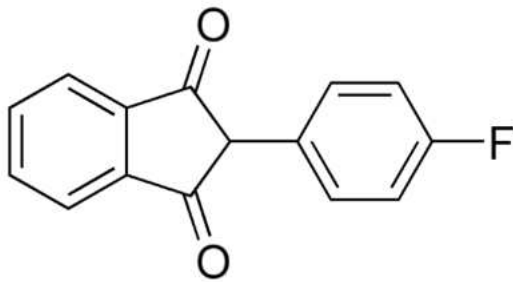


Figure 34 : Fluindione (Préviscan®)

## 4 TOXICITE DU FLUOR

---

### 4.1 Toxicité aiguë

#### 4.1.1 Fluor gazeux

Le fluor est un gaz irritant et vésicant. Ces propriétés sont celles de HF qui se génère au contact de F<sub>2</sub> et de l'eau.

Une étude a montré que des doses de 10 ppm sont tolérables si le temps d'exposition est court. A partir de 100 ppm, le gaz provoque une irritation importante des yeux et de la peau. (Keplinger & Suissa, 1968)

En cas d'accident, il peut survenir une irritation pulmonaire intense pouvant aller jusqu'à l'œdème pulmonaire.

Le gaz projeté sur la peau provoque de graves brûlures.

#### 4.1.2 Ingestion de fluorures

Une dose unique de 5 à 10 g de fluorure de sodium provoquerait la mort en 2 à 4h.

La dose toxique serait de 8 mg/kg et la dose létale entre 32 et 64 mg/kg (Heifetz & Horowitz, 1986)

Après ingestion d'une forte dose, les premiers symptômes sont des nausées et des vomissements, puis surviennent des signes non spécifiques : salivation, sueur, diarrhée, convulsions.

La mort survient par dépression respiratoire, acidose, puis arrêt cardio-vasculaire.

Actuellement les intoxications sont des ingestions accidentelles de produits dentaires fluorés par des enfants dans 90 % des cas.

Un enfant de 10 kg avalant une bouteille de Fluorex® de 30 ml dosé à 1 % est susceptible de présenter des symptômes de toxicité plus ou moins importants.

Le traitement consiste en des vomissements provoqués ou un lavage gastrique le plus rapidement après ingestion, puis par la surveillance et les traitements des symptômes (notamment l'acidose).

Si dans les années 1960, 75 % des intoxications aiguës au fluor se faisaient par l'ingestion de pesticides (tentatives d'autolyse), aujourd'hui, la majorité des cas est le fait d'une ingestion accidentelle de produits de santé (produits dentaires fluorés).

## 4.2 Toxicité chronique

La toxicité chronique du fluor  $F_2$  est dominée par des troubles respiratoires irritatifs (dyspnée, bronchopathie...) ainsi que des troubles digestifs.

Il n'y a pas de lésions de type fluorose dues à l'exposition chronique au fluor gazeux.

## 4.3 La fluorose

### 4.3.1 Définition

La fluorose est une pathologie liée à une surexposition ou à une surconsommation de fluor. Elle se traduit par une atteinte de l'émail des dents appelée la fluorose dentaire, ou dans les cas les plus graves, par une atteinte osseuse.

Cette pathologie est en recrudescence dans plusieurs régions du monde, notamment en Chine et en Inde, mais aussi en Amérique du Nord.

La fluorose est donc un problème de santé publique qu'il convient de connaître et d'approfondir afin de mieux cerner les enjeux et les modalités d'une supplémentation fluorée dans la prévention bucco-dentaire.

### 4.3.2 Etiologie

La contamination par le fluor est essentiellement due à la consommation d'eau avec une teneur en fluor trop élevée, mais aussi à un surdosage thérapeutique, à la consommation d'aliments riches en fluor (certains poissons, thé) et à l'environnement immédiat (mode de chauffage au charbon notamment).

#### 4.3.2.1 Contamination par l'eau

Le fluor étant abondant dans la croûte terrestre, on va en retrouver en concentration variable dans l'eau grâce à des phénomènes d'érosion et de ruissellement.

C'est la consommation d'eau riche en fluor qui est la principale source de fluor pour l'homme.

Dans les eaux de surface, la concentration en fluor est généralement faible et varie de 0,01 à 0,03 ppm, mais dans les nappes phréatiques, la concentration peut

énormément varier en fonction de la nature géologique des sols et peut atteindre des taux de 40 ppm.

Ainsi, la concentration moyenne au Kenya et en Afrique du Sud atteint 25 ppm et même 38 ppm dans certaines régions de l'Inde.

Si des doses faibles de fluor sont bénéfiques pour l'Homme, notamment dans la prévention du risque carieux, la consommation d'eau excessivement riche en fluor peut avoir des effets délétères sur l'organisme et accroître le risque de fluorose.

L'OMS a fixé une limite maximale à la concentration en fluor pour les eaux de boisson à 1 mg/L dans les pays chauds, et à 1,2 mg/L dans les pays tempérés. Cette différence s'explique par la prise en compte de la transpiration dans les pays chauds.

#### 4.3.2.2 Contamination alimentaire

Les risques de fluorose ne dépendent pas uniquement de la consommation d'eau mais également des habitudes alimentaires.

En effet, nous retrouvons des taux non négligeables de fluorures dans certains aliments comme les épinards, certains poissons et surtout le thé.

##### 4.3.2.2.1 Le thé

Le thé (*Camellia sinensis* L.) est la plante qui accumule le plus de fluor dans ses feuilles et ses branches.

Le théier étant de plus un arbuste au feuillage persistant, les teneurs en fluor seront plus élevées dans les feuilles les plus anciennes : ainsi dans les briques de thé, les teneurs en fluor peuvent être 10 à 100 fois plus importantes que dans le thé vert ou noir qui utilise des feuilles plus jeunes.

En Chine et au Tibet où les habitudes alimentaires amènent une forte consommation de briques de thé, la fluorose est très fréquente.

En effet, on retrouve des taux pouvant aller jusqu'à 6 mg/L d'infusion en fluorures alors que la limite de consommation quotidienne fixée par l'OMS est de 4 mg de fluorures.

Une récente étude anglaise (Chan, Mehra, & Saikat, 2013) a aussi mis en évidence que les thés discount de marque distributeur au Royaume-Uni pouvaient contenir des taux élevés de fluorures : de 3,6 à 7,96 mg/L après une infusion de 2 min, ce qui indique l'emploi de feuilles trop matures par comparaison aux briques de thé chinois et tibétain.

La consommation régulière de ce type de thé conduit à des risques de surexposition fluorée non négligeables compte tenu des apports excessifs en fluor.

#### 4.3.2.2 Autres aliments

Les apports fluorés alimentaires sont en général relativement faibles.

Certains poissons de mer peuvent néanmoins avoir une concentration de l'ordre de 1 à 3 mg/100 g en fluor.

#### 4.3.2.3 Contamination industrielle et domestique

Mis à part les contaminations accidentelles dans l'industrie chimique du fluor, la majorité des contaminations industrielles fluorées sont dues à l'utilisation et à la combustion de charbon.

Comme vu précédemment, le fluor est présent à un taux de 0,03 à 0,06% dans le charbon et se retrouvera en tant que déchets de combustion soit dans les cendres qui tombent au fond de la chaudière (bottom ash), soit dans les fumées (fly ash).

Ces deux résidus sont à l'origine de toxicité directe par inhalation mais aussi par pollution des sols par un phénomène de lixiviation.

##### 4.3.2.3.1 Utilisation domestique

Lorsque l'utilisation de charbon est domestique (poêles), l'essentiel des dommages vient du contact direct avec les fumées (inhalation) et de la contamination des aliments cuits ou séchés à la chaleur du feu.

En Chine, près de 400 millions de personnes dépendent de ce moyen de chauffage et la fluorose endémique croît dans certaines zones rurales chinoises. Dans les zones les plus polluées, 70 % de la population souffrirait de fluorose.



Figure 35 : Déformation osseuse due à un empoisonnement chronique au fluor - venant du charbon - en Chine (Source : Manicore)



Figure 36 : effet conjugué d'une déficience en vitamine D et d'un empoisonnement chronique au fluor (Source : Manicore)

#### 4.3.2.3.2 Utilisation industrielle

Le charbon est avant tout utilisé pour faire de l'électricité : pour les 2/3 de sa consommation. 40 % de la production mondiale d'électricité est faite avec du charbon et c'est le mode de production qui croît actuellement le plus vite en valeur absolue.

En 2012 la production mondiale d'électricité par combustion de charbon s'élevait à 9000 TWh (BP statistical review 2012).

Une centrale moderne rejette environ 100 tonnes de poussières à l'air libre (fly ash) et 80 000 tonnes de cendres (bottom ash) par TWh.

Les cendres non volantes peuvent être récupérées et utilisées pour servir de remblai ou être entreposées sous forme de terrils ou de bassins de rétention ; elles peuvent donner lieu à une pollution par phénomène de lixiviation.

Les cendres volantes contiennent, quant à elles, des concentrations variables en fluor en fonction de la nature du charbon et des systèmes de filtration en sortie de cheminée.

#### 4.3.2.4 Surdosage thérapeutique

Nous avons vu que beaucoup de médicaments contenaient du fluor, mais à des taux beaucoup trop faibles pour avoir une quelconque toxicité.

Le risque provient essentiellement d'un surdosage en complément fluoré ou d'une association de plusieurs compléments mal appropriés.

#### 4.3.2.4.1 Ingestion de dentifrice chez l'enfant

L'ANSM recommande l'utilisation de dentifrices fluorés en concentration et en quantité variable en fonction de l'âge de l'enfant :

- A partir de 6 mois et jusqu'à 6 ans : utilisation d'un dentifrice ayant une concentration inférieure ou égale à 500 ppm en fluor.
- Dès 6 ans : un dentifrice de 1000 ou 1500 ppm en fluor.

Si la diffusion salivaire d'un produit topique reste marginale, le problème majeur vient de l'ingestion de dentifrice par l'enfant ne sachant pas bien cracher ou se rincer.

Une étude a en effet montré que les enfants de moins de 1 an avalaient environ 90 % du dentifrice, 48 % à 2-3 ans et 27 % à 6-7 ans.

Un enfant d'un an utilisant 2 fois par jour un dentifrice à 500 ppm avec une dose de la taille d'un petit pois (2,5 g) serait donc susceptible d'avaler 0,25 mg de fluor.

L'OMS recommande pendant la phase de formation et de minéralisation des dents (jusqu'à 7-8 ans) de ne pas dépasser un apport systémique en fluor de 0,05 mg/kg/j sans excéder 1 mg/j pour éviter tout risque de fluorose.

#### 4.3.2.4.2 Sur dosage par multiplication des sources en fluor

Dans les pays développés, une des causes principales de la fluorose dentaire est la multiplication des apports systémiques en fluor chez le jeune enfant, le plus souvent par méconnaissance des sources d'apports.

Le fluor est en effet, outre les produits de santé comme les dentifrices et les gouttes buvables, présent dans de nombreux autres produits du quotidien : l'eau, le sel et certains aliments en concentration variable mais parfois importante.





Figure 37 : Enfant de 8 ans présentant une fluorose dentaire suite à l'ingestion de plusieurs sources fluorées : Dentifrice à 1000 ppm, Badoit et sel fluoré (Source : Pr C. Fraysse)

### 4.3.3 La fluorose dentaire

#### 4.3.3.1 Physiopathologie

La fluorose dentaire résulte d'un apport excessif en fluorures pendant la période de développement des dents, qui s'étend généralement de la naissance à 8-10 ans. Elle va se caractériser par des défauts de structure de l'émail résultant de l'activité des ions fluorures sur les améloblastes.

##### 4.3.3.1.1 Les dyschromies

Elles se présentent sous forme de taches blanchâtres ou brunâtres à la surface de l'émail dentaire. Elles résultent d'une porosité qui perturbe le passage de la lumière et provoque une perte de translucidité de la dent.

Elles proviennent d'un défaut de l'étape de maturation des améloblastes, ce qui provoque une rétention de matrice organique et une augmentation des espaces intercrystallins qui devraient normalement être comblés par les cristaux d'apatite.

Durant la phase de maturation, les améloblastes sécrètent des enzymes qui contrôlent la formation des cristaux et la destruction de la matrice organique. Les ions fluorures, à doses importantes, perturbent l'action de ces enzymes.

##### 4.3.3.1.2 Les dysplasies

Ce sont des défauts qui peuvent aller de la formation de sillons jusqu'à des pertes de substance plus importantes liées à une fragilisation de l'émail dentaire.

Elles résultent d'une anomalie de la phase de sécrétion : une partie de la matrice extracellulaire fait défaut par déficit de sécrétion améloblastique.

##### 4.3.3.1.3 Perturbation de la formation d'apatite



Les fluorures à forte dose vont aussi avoir un effet sur les phases minérales de l'émail dans le compartiment extracellulaire. En effet, si à faible dose, le fluor va avoir des effets bénéfiques en consolidant les cristaux d'apatite, à forte dose, il a été prouvé qu'il va perturber la formation de ces mêmes cristaux (Chen, Spencer, Mansfield, Robinson, & Clarkson, 2001), produisant des cristaux irréguliers et laissant plus de porosités intercrystallines qui seront comblées par de la matrice organique participant aux phénomènes de dyschromies.

#### 4.3.3.2 Clinique

Sur le plan clinique, la fluorose dentaire va donc se caractériser par l'apparition de taches sur l'émail dentaire et, éventuellement, par la déformation de la dent par perte de substance.

Elle atteint presque toujours toute la dentition et les dents homologues sont toujours atteintes de la même façon. De plus, toutes les faces d'une dent atteinte sont touchées. La sévérité de la décoloration augmente avec l'âge et la dose de fluor reçue.

Les lésions se présentent sous forme de bandes suivant les lignes de développement de l'émail. La position de l'opacité sur la dent signe donc la chronologie de l'exposition à des produits fluorés.

##### 4.3.3.2.1 Classification

C'est en 1935 que H. Trendley Dean, un dentiste américain, a proposé pour la première fois d'établir une classification des différents degrés de fluorose dentaire. Cette classification avait pour but de faciliter les études épidémiologiques entreprises par les services de santé américains.

L'indice de Dean ou indice de fluorose dentaire (DFI) est encore aujourd'hui très utilisé. Il comporte 6 niveaux classant l'aspect de l'émail et s'applique à partir de l'observation des 2 dents les plus affectées.

**Tableau 5 : Classification de Dean**

Stade 0 : dent normale	L'émail est translucide, couleur blanc crème, aspect lisse et glacé
Stade 1 : douteux	Quelques fines lignes ou quelques taches blanches irrégulières au niveau du tiers incisal des incisives. Quelques opacités blanches au niveau des

	pointes cuspidiennes des prémolaires.
Stade 2 : très légère	Quelques petites taches opaques ne couvrant pas plus de 25 % de la dent. Pas de taches brunes à ce stade.
Stade 3 : légère	Les zones opaques couvrent 50 % de la surface de la dent.
Stade 4 : modérée	Toute la surface dentaire est touchée. Présence fréquente de taches brunes et de puits sur les faces vestibulaires.
Stade 5 : sévère	Toute la surface de toutes les dents est touchée. L'hypoplasie est marquée et la forme de la dent en est parfois affectée. Les puits sont profonds avec perte de l'émail de surface. Les taches sont étendues avec une couleur marron à noire.

#### 4.3.3.3 Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel de la fluorose dentaire concerne les dyschromies dentaires ainsi que les hypoplasies de l'émail.

##### 4.3.3.3.1 Causes iatrogéniques

Certains médicaments engendrent des colorations de l'émail et de la dentine.

Les tétracyclines se chélatent aux ions calciums au niveau des cristaux d'apatites et colorent les dents en marron.

L'amoxicilline serait aussi à l'origine d'une hypominéralisation des dents en cas d'utilisation répétée durant les premiers mois. (Hong, Levy, & Warren, 2005)

##### 4.3.3.3.2 Traumatismes

Une dent ayant subi un choc peut présenter une coloration suite à l'hémorragie pulpaire consécutive au traumatisme : l'hémoglobine pénètre dans la dentine et la colore.

Le diagnostic différentiel se fait par le nombre de dents atteintes : atteintes des dents homologues en cas de fluorose dentaire.

##### 4.3.3.3.3 Carie dentaire

Une carie dentaire débutante peut présenter un aspect blanc rugueux. Dans la fluorose, les dents homologues sont atteintes.

#### 4.3.3.3.4 Maladie héréditaire

Amélogénèse et dentinogénèse imparfaite sont des anomalies héréditaires de l'émail et de la dentine dans lesquelles on observe des dyschromies.

#### 4.3.3.4 Prévalence

##### 4.3.3.4.1 Dans le monde

Selon l'UNICEF, 25 pays dans le monde seraient atteints par une fluorose endémique.

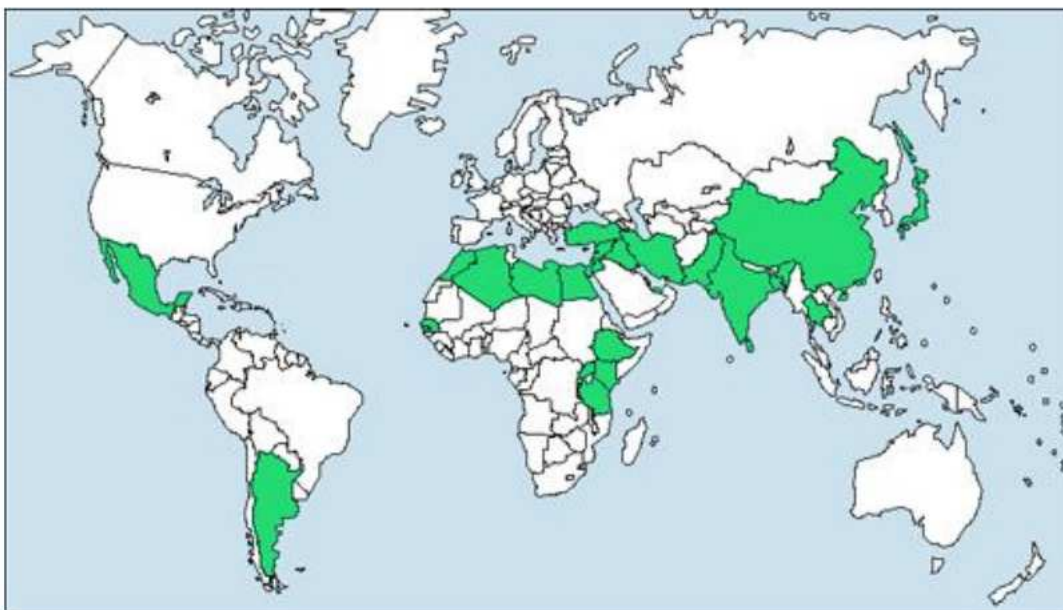


Figure 38 : Pays où sévissent des fluoroses endémiques liées aux taux importants de fluor dans les eaux potables (Source : UNICEF)

La principale source de pollution est l'eau provenant de puits creusés dans des roches à forte teneur en minéraux fluorés.

En Chine et en Inde, les dernières études parlent respectivement de 38 et 25 millions de personnes atteintes de fluoroses dentaires et de 1 et 2 millions atteintes de fluoroses osseuses.

##### 4.3.3.4.2 En France

La fluorose dentaire a été relevée en France pour la première fois en 1991, à l'occasion de la seconde étude nationale sur la santé bucco-dentaire.

3,9 % des enfants présentaient alors une fluorose dentaire (2,5 % au stade douteux, 1 % au stade très léger et 0,4 % au stade léger).

##### 4.3.3.4.3 Aux Etats Unis

Dès les années 1940, les Etats-Unis ont choisi de fluorer systématiquement le réseau d'eau potable ; aujourd'hui, 62 % de la population américaine reçoit de l'eau fluorée. Cependant, ces dernières années, les sources de fluor ont été multipliées et la dernière étude américaine portant sur des adolescents entre 12 et 19 ans de 2004, a montré que près de 40 % d'entre-eux étaient atteints de fluorose dentaire légère. (Beltran, Barker, & Dye, 2007)

L'étude montre que cette fluorose résulte de l'exposition des enfants à de multiples sources de fluor : eau, comprimés, dentifrice et alimentation.

La prescription de supplémentation sous forme de comprimé de fluor alors que l'eau potable est déjà riche en fluorures, la préparation de biberons avec de l'eau du robinet sont autant de facteurs favorisant la survenue d'une fluorose.

#### 4.3.3.5 Traitement

L'essentiel des traitements de la fluorose dentaire portent sur l'amélioration esthétique de la dent.

De nombreuses techniques existent, variant selon l'intensité et la gravité de la fluorose.

Pour les fluoroses d'intensité faible à modérée, seule la surface de l'émail est traitée ; pour les fluoroses de plus forte intensité, on peut avoir recours à la réalisation d'un composite, d'une céramique ou d'une couronne.

##### 4.3.3.5.1 L'abrasion

Une microabrasion de l'émail fluoritique peut être réalisée à l'aide d'une fraise à polir et suivie d'un blanchiment.





Figure 39 : résultat obtenu après microabrasion amélaire (Source : fildentaire.com)

#### 4.3.3.5.2 Le ciment composite

En cas de fluorose légère ou modérée, on peut avoir recours à du ciment composite qui est une résine pouvant imiter la couleur des dents.

Ce ciment va venir obturer et cacher les défauts inesthétiques de la dent.

#### 4.3.3.5.3 Les facettes porcelaine

Les facettes sont utilisées en cas de fluorose plus sévère. Ce sont de minces coquilles qui couvrent le devant des dents et qui améliorent l'apparence du sourire.



Figure 40 : Schéma d'une facette porcelaine (Source : studiodentaire.com)

#### 4.3.4 La fluorose osseuse

La fluorose osseuse résulte de l'accumulation de fluor dans les os : les rendant plus fragiles et provoquant des douleurs, voire des déformations.

Il existe différents stades de fluorose osseuse allant d'une augmentation asymptomatique de la masse osseuse (détectable par radiographie) jusqu'à une calcification des ligaments ou des problèmes neurologiques par compression.

#### 4.3.4.1 Physiopathologie

De la même façon que pour l'amélogénèse, les fluorures vont avoir une action différente sur les os en fonction de la dose.

A faible dose, le fluor va avoir un effet bénéfique en stimulant la production des ostéoblastes.

Cette propriété a été utilisée sous forme de sels de fluor dans le traitement de l'ostéoporose jusqu'en 2002 : date de retrait du marché des spécialités Architex®, Osteofluor® et Fluocalcic®. L'AFSSAPS avait en effet conclu à un rapport bénéfice / risque défavorable pour ces produits, notamment en comparaison des bisphosphonates.

A forte dose, le fluor va réagir avec le calcium de l'hydroxyapatite osseuse pour former un complexe insoluble  $\text{CaF}_2$ . Ce sel sera éliminé par voie urinaire avec pour conséquence une augmentation de la fluorémie, de la fluorurie et une diminution des concentrations en calcium de la matrice osseuse.

Il en résulte une augmentation de la densité, mais une diminution de la résistance des os.

En cas d'exposition intense ou prolongée, des phénomènes de déformation osseuse par remaniement anarchique de la matrice (notamment de l'os trabéculaire) peuvent survenir.

#### 4.3.4.2 Prévalence

Les voies d'intoxication sont dominées par la contamination hydrotellurique et l'inhalation de poussières ou de vapeurs fluorées.

Des cas d'intoxication secondaire peuvent survenir par la consommation excessive de certains aliments (poissons et thé), ou l'administration prolongée de certains médicaments riches en fluor.

Selon l'UNICEF, les principaux foyers de fluorose osseuse sont en Chine et en Inde avec près de 10 millions de personnes touchées.

En Afrique, les pays riches en gisements de phosphates sont également fortement atteints par les fluoroses : Tunisie, Maroc, Algérie et Sénégal en tête.

#### 4.3.4.3 Traitement

Les douleurs osseuses peuvent être traitées par des antalgiques et des anti-inflammatoires.

En cas de fluorose plus grave, de déformation osseuse ou de compression médullaire la chirurgie est indiquée.

L'éviction du mode de contamination et la prévention restent les meilleures solutions.

#### 4.3.5 Prévention

Les traitements des différentes formes de fluorose n'étant que symptomatiques, il est important de prévenir du mieux possible leurs apparitions.

##### 4.3.5.1 Traitement de l'eau potable

Il existe différentes méthodes pour traiter les eaux potables par défluoruration.

##### 4.3.5.1.1 Techniques de précipitation

Le principe est d'utiliser la propriété du fluor qui est de réagir avec les sels d'aluminium et de calcium pour former des complexes insolubles.

Bien qu'assez peu efficace, cette méthode a pour avantage d'être peu chère et facile à mettre en œuvre.

##### 4.3.5.1.2 Procédés d'adsorption

Les fluorures ont la propriété de s'adsorber sur différents composés minéraux comme l'apatite, l'alumine ou le charbon actif.

L'alumine activée donne actuellement les meilleurs résultats.

**Tableau 6 : Capacités de défluoruration de différents adsorbants chimiques**

<b>Matériaux</b>	<b>Hydroxyde d'aluminium</b>	<b>Charbon actif</b>	<b>Apatite</b>	<b>Alumine activée</b>
Capacité utile (g/L de F <sup>-</sup> par g de matériau)	0,05	0,2	0,3	3,3

(Pontié, Courfia, & Lhassani, 2006)

##### 4.3.5.1.3 Osmose inverse

Cette technique utilise une membrane semi perméable sous pression qui ne laisse passer que l'eau, sans les solides dissous ou en suspension.

Couplée à une méthode d'adsorption sur alumine activée, cette technique est la plus efficace pour traiter les eaux trop fluorées. (Pontié, Courfia, & Lhassani, 2006)

#### 4.3.5.2 Information de la population

Différentes mesures ont été prises en France afin de limiter la multiplication des apports fluorés en informant la population :

- Les factures d'eau comportent obligatoirement le dosage en fluor.
- Indication de la teneur en fluor sur l'eau embouteillée.
- Indication de la teneur en fluor sur le sel de table.
- Restriction de la vente des dentifrices avec une teneur en fluor supérieure à 1000 ppm dans le circuit officinal.
- Règles de prescription des suppléments fluorés chez l'enfant plus strictes.



## 5 ROLE DU PHARMACIEN

---

Compte tenu de la multiplicité des produits fluorés, de la difficulté de bien mesurer les apports quotidiens et des risques de fluorose, le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé disponible, peut être un interlocuteur privilégié pour la population et jouer pleinement son rôle de prévention et d'information.

Il se doit donc de connaître l'ensemble des produits fluorés disponibles aussi bien dans son officine que dans les autres circuits de distribution, et de maîtriser l'ensemble des recommandations afin de conseiller au mieux les patients.

### 5.1 Les produits de grande consommation

#### 5.1.1 Le sel de table fluoré

La France a fait le choix de suppléer le sel de table en fluor en 1985 dans le cadre de la prévention bucco-dentaire.

Le sel fluoré contient 250 mg de fluor par kg de sel (sous forme de fluorure de potassium) et est toujours iodé.

Le taux de pénétration du sel fluoré est actuellement de 35 %.

La quantité de sel consommée par personne est d'environ 2 à 3 g par jour, on en déduit que la ration journalière maximum est de 0,75 mg.



Figure 41 : Sel de table iodé et fluoré (Source : labaleine)

#### 5.1.2 L'eau de boisson

Nous avons vu que si l'eau de distribution du réseau était limitée dans sa teneur en fluor, les règles sont différentes pour les eaux minérales embouteillées et leur teneur

en fluorures est très variable. Il appartient donc aux professionnels de santé de connaître les différents teneurs de certaines eaux embouteillées afin de conseiller au mieux les patients et de limiter la prise concomitante de plusieurs sources de fluor.

En effet, certaines eaux embouteillées ont des teneurs en fluor largement supérieures aux limites de sécurité et ne doivent pas être consommées chez les enfants ou de façon régulière. C'est le cas par exemple de certaines eaux gazeuses comme Saint-Yorre, Quézac ou Vichy.

A l'inverse, d'autres eaux ont des teneurs en fluor très faibles, et peuvent nécessiter une supplémentation fluorée dans le cadre de la prévention bucco-dentaire : Mont-Roucoux, Thonon et Evian présentent des teneurs inférieures à 0,1 mg/L.

Un tableau récapitulatif de la teneur en fluor des eaux minérales naturelles est disponible en annexe 1 ; avec, en rouge, les eaux dont le taux dépasse les 1,5 mg/L.

A noter qu'un adulte qui boirait 1 L d'eau fluorée à plus de 8 mg/L par jour s'expose à une fluorose osseuse.

### 5.1.3 les dentifrices de grande surface

Les dentifrices dosés à plus de 1500 ppm nécessitent une AMM et ne peuvent donc être vendus que dans le circuit officinal. Les autres distributeurs ne peuvent donc vendre que des dentifrices avec des concentrations en fluorures inférieures à 1500 ppm.

## **5.2 Les produits disponibles à l'officine**

### 5.2.1 Les dentifrices

Les pharmaciens sont autorisés à vendre tous les dentifrices fluorés.

On distingue plusieurs types de dentifrices en fonction de leur dosage et du type de fluor utilisé : de 250 ppm pour les formulations enfants jusqu'à des dosages supérieurs à 2500 ppm nécessitant une prescription médicale.

En France, 90 % des dentifrices vendus sont fluorés.

Le pharmacien doit connaître les ordres de grandeur des dentifrices vendus dans son officine : certains dentifrices nécessitant une AMM ne sont pas fluorés (Arthrodent®), d'autres sont dosés à des concentrations qui nécessiteront une vigilance particulière du dispensateur (Fluocaril Bi-Fluoré®).

Une liste non exhaustive des principaux dentifrices rencontrés en pharmacie est jointe en annexe 2.

Duraphat® et Fluodontyl 13500® sont des dentifrices utilisés en prévention chez des patients à fort risque carieux. Ils sont soumis à prescription médicale obligatoire et ne peuvent pas être vendus OTC (Over the counter = vente libre).

### 5.2.2 Les bains de bouches

Si les 2 bains de bouches leaders sur le marché : Eludril® et Hextril® (taux de pénétration 2011 Pharmastat) ne contiennent pas de fluor, d'autres peuvent en contenir en concentration variable.

Une liste non exhaustive des principaux bains de bouches vendus en pharmacie est jointe en annexe 3.

### 5.2.3 Les solutions buvables et comprimés

L'essentiel de la supplémentation fluorée chez l'enfant se fait par la prescription puis l'administration de gouttes buvables ou de comprimés.

Il existe en pharmacie différents produits, parfois seuls, parfois en association avec d'autres compléments et sous plusieurs dosages.

#### 5.2.3.1 Zymafluor®

Le Zymafluor® se présente sous forme de comprimés dosés à 0,25 ; 0,50 ; 0,75 ou 1 mg de fluor (sous forme de fluorure de sodium).

Il est indiqué dans la prévention de la carie dentaire chez l'enfant à risque carieux élevé :

- De 2 à 6 ans : 0,25 à 0,50 mg/jour en fonction de l'utilisation ou non d'un dentifrice fluoré.
- De 6 à 12 ans : 0,50 à 1 mg/jour en fonction de la teneur en fluor de l'eau de boisson.

#### 5.2.3.2 Fluorex®

Le Fluorex® est une solution buvable de fluorure de sodium 1 mg/ml. Elle se présente sous forme d'un flacon de 30 ml avec une seringue doseuse de 1/4 ml permettant l'administration orale de 0,25 mg de fluor.

Il est indiqué dans la prévention de la carie dentaire chez l'enfant de 0 à 12 ans après avoir réalisé un bilan des apports en fluor.

### 5.2.3.3 Zymaduo®

Le Zymaduo® est une solution buvable en gouttes d'une association de colécalciférol (vitamine D3) et de fluorure de sodium.

Il existe en 2 dosages différents de vitamine D3 (150 et 300 UI), mais la dose de fluor est toujours 0,25 mg pour 4 gouttes.

Le Zymaduo 150 UI est indiqué en prévention de la carie dentaire et du rachitisme chez le nourrisson de 0 à 18 mois, en cas d'utilisation d'un lait déjà supplémenté en vitamine D.

En cas d'allaitement maternel, le Zymaduo 300 UI est indiqué.

La posologie est toujours de 4 gouttes par jour.

### 5.2.3.4 Fluostérol®

Le Fluostérol® est une association fixe de vitamine D3 800 UI et de fluor 0,25 mg par dose.

Il est indiqué en prophylaxie chez le nourrisson de 0 à 18 mois.

## 5.3 Récapitulatif

11

Âge	limite de sécurité*	supplémentation enfants mg/jour	conso eau en litres	concentration de fluor dans l'eau 0,3 mg/L		concentration de fluor dans l'eau 0,5 mg/L		concentration de fluor dans l'eau 1 mg/L		concentration de fluor dans l'eau 1,5 mg/L		concentration de fluor dans l'eau 3 mg/L		concentration de fluor dans l'eau 5 mg/L	
	mg/jour			supplémentation		Supplémentation		supplémentation		supplémentation		supplémentation		supplémentation	
				sans	avec	Sans	avec	sans	avec	sans	avec	sans	avec	sans	avec
<b>Apport quotidien de fluor par l'eau minérale naturelle (mg/jour) sans ou avec supplémentation</b>															
0 – 6 mois	0,4	0,25	0,75 L	0,225	0,475	0,375	0,625	0,75	1	1,125	1,375	2,25	2,5	3,75	4
6 - 12 mois	0,5	0,25	0,75 L	0,225	0,475	0,375	0,625	0,75	1	1,125	1,375	2,25	2,5	3,75	4
1 - 3 ans**	0,7	0,5	1 L	0,3	0,8	0,5	1	1	1,5	1,5	2	3	3,5	5	5,5
4 - 8 ans**	2,2	1	1 L	0,3	1,3	0,5	1,5	1	2	1,5	2,5	3	4	5	6
** l'apport lié au sel fluoré n'est pas connu															
					sel = 0,75 mg/j		sel = 0,75 mg/j		Sel = 0,75 mg/j		sel = 0,75 mg/j		sel = 0,75 mg/j		sel = 0,75 mg/j
Adolescents	4		2 L (selon l'OMS)	0,6	1,35	1	1,75	2	2,75	3	3,75	6	6,75	10	10,75
Adultes	4		1,3 L (OCA)	0,39	1,14	0,65	1,40	1,3	2,05	1,95	2,7	3,9	4,65	6,5	7,25

Au moment de la dispensation de tout produit contenant du fluor, particulièrement chez l'enfant, le pharmacien dispensateur doit se poser plusieurs questions :

- Quel est l'âge du patient ?
- Quelle est la consommation d'eau ?
- Quelle est la concentration en fluor de l'eau consommée ?
- Y-a-t-il consommation de sel de table fluoré ?

## CONCLUSION

---

Nous avons vu qu'au-delà des slogans publicitaires vantant les propriétés bénéfiques du fluor sur l'hygiène bucco-dentaire, cet élément est aujourd'hui présent dans de nombreux domaines aussi bien médicaux qu'industriels.

Depuis sa découverte et son isolement en 1886 par Henri Moissan, le fluor est devenue un élément incontournable en chimie, en pharmacologie et en médecine.

De part ses propriétés exceptionnelles, le fluor a rendu possible l'élaboration et la modulation de nombreuses molécules d'intérêts pharmaceutiques. En biologie, il a permis l'élaboration de substituts fluorés du sang et la détection précoce de certains cancers par tomographie par émission de positons (TEP).

Cependant, le fluor, à forte dose, peut être aussi un poison dangereux, notamment sur le squelette et les dents, en favorisant l'apparition de fluoroses.

Son utilisation dans la prévention de la carie dentaire nécessite donc une surveillance médicale et le pharmacien d'officine a un rôle à jouer.

La multiplicité des apports fluorés potentiels et le mésusage de compléments appellent à la plus grande prudence, aussi bien de la part du médecin prescripteur que du dispensateur.

La connaissance des enjeux et des produits disponibles à l'officine est donc une condition sine qua non dans le conseil et la prévention au comptoir.

Isolé en 1886 à Paris par Henri Moissan, le fluor est devenu un élément indispensable en médecine, en pharmacie, mais aussi dans de nombreuses applications industrielles.

Plus qu'être présent dans nos dentifrices pour prévenir l'apparition de la carie dentaire, le fluor, par ses propriétés physico-chimiques particulières, est devenu un élément indispensable en chimie pharmaceutique et en biologie : modulant les propriétés pharmacodynamiques de certaines molécules, permettant la synthèse de substituts sanguins ou étant utile en tomographie par émission de positons.

Depuis les années 1950 et les premiers travaux de H. T. Dean, le fluor est largement utilisé à travers le monde dans la prévention bucco-dentaire. De la fluoration artificielle de l'eau de boisson et du sel de table jusqu'à l'utilisation de dentifrices fluorés ou la prescription de compléments chez le nourrisson, les sources d'apport en fluor se sont multipliées ces dernières années.

Cependant, la prise régulière de fluor à forte dose peut être responsable de l'apparition d'une fluorose dentaire ou osseuse. Cette pathologie modifiant la structure de l'émail ou du squelette est endémique dans certaines régions du monde, comme la Chine ou l'Inde, et est aussi en recrudescence aux Etats-Unis et en Europe.

Le pharmacien d'officine, acteur de santé au quotidien, est en première ligne pour informer les patients lors de la dispensation de tout produit fluoré, et doit participer à la prévention de cette maladie.



## ANNEXE 1 : TENEUR EN FLUOR DANS LES EAUX MINERALES NATURELLES

Analyses du laboratoire d'études et de recherches en hydrologie de l'Afssa	
Marque commerciale	fluor en mg/L
St-Yorre	8,9
Sail-les-Bains	6,5
Vichy celestins	6,1
Parot	3,7
St-Alban cesar	3,4
Orée du bois	2,8
Chateauneuf	2,7
St-Alban antonin	2,7
Amanda	2,5
Wattwiller	2,4
Chateldon	2,2
Clos de l'Abbaye	2,1
Fonfort	2
Quezac	2
Dax	1,9
Soultzmatt	1,9
St-Christophe	1,9
Badoit	1,8
Miers-Alvignac	1,8
Vals-Vivaraise	1,6
St-Diery	1,5
Vernet	1,5
St-Antonin-Noble-val	1,4
Arcens	1,2
Arvie	1
Verniere	1
Reine des Basaltes	0,9
Ste-Marguerite	0,9
Rozana	0,7
Vals St-Jean	0,7
Puits St-Georges	0,6
Amelie-la-reine	0,5
Salvetat	0,5
Auvergne	0,4
Hepar	0,4
Didier	0,4
Abatilles	0,3
Contrex	0,3



Ventadour	0,3
Vittel	0,3
Chantemerle	0,3
Avene	0,2
Alzac	0,2
Chambon	0,2
Volvic	0,2
Alet	0,2
Plancoet	0,2
Propiac	0,2
Orezza	0,1
Aix-les-bains	0,1
Evian	0,1
Luchon	0,07
Perrier	0,07
Thonon	0,07
Celtic	0,05
Mont-roucouis	0,05
St-martial	0,03

## ANNEXE 2 : DENTIFRICES FLUORES

**Liste non exhaustive des dentifrices vendus en pharmacie avec leurs concentrations en fluor**

Nom du produit	Type de Fluor	Concentration en fluor (ppm)
Selgine	n/a	0
Hextril dentifrice	n/a	0
Elgydium gingivite	n/a	0
Sensodyne pro ttt sensibilité	n/a	0
Emoform gencives	n/a	0
Elgydium blancheur	n/a	0
Arthrodent	n/a	0
Parogencyl sensibilité gencive	n/a	0
Elgydium kids (2-6 ans)	Fluorinol	250
Signal Kids (2-6 ans)	Fluorure de Na	450
Elmex enfant (2-6 ans)	Olafleur	500
Fluocaril kids (2-6 ans)	Monofluorophosphate de Na Fluorure de Na	500
Gum junior (7-12 ans)	Fluorure de Na	1000
Colgate enfant (2-6 ans)	Fluorure de Na	1000
Clinomint	Monofluorophosphate de Na	1000
Elgydium dent sensible	Fluorinol	1250
Elmex Sensitive	Olafleur	1400
Elmex protection caries	Olafleur	1400
Elmex protecton érosion	Olafleur Fluorure de Na	1400
Parodontax gel fluor	Fluorure de Na	1400
Sensidyne pro	Monofluorophosphate de Na	1450
Fluocaril dent sensible	Fluorure de Na	1450
Fluocaril blancheur	Fluorure de Na	1450
Sensodyne pro soin complet	Fluorure de Na	1450
Colgate Total	Fluorure de Na	1450
Gum gingidex	n/a	1450
Elmex junior (7-12 ans)	Olafleur	1450
Fluocaril junior (7-12 ans)	Fluorure de Na	1450
Gum ortho	Fluorure de Na	1490
Sensigel	Fluorinol	1500
Gum bioXtra	Monofluorophosphate de Na	1500
Sanogyl bi-sensitive	Monofluorophosphate de Na Fluorure de Na	1500
Sanogyl soin gencives	Fluorure de Na	1500
Sanogyl Bi-protect	Fluorure de Na	1500
Parogencyl prévention gencive	Fluorure de Na	1500
Elgydium protection caries	Fluorinol	1500
Sanogyl blanc fluor	Fluorure de Na	2500
Fluocaril bifluoré	Monofluorophosphate de Na Fluorure de Na	2500
Duraphat	Fluorure de Na	5000
Fluodontyl 1350	Fluorure de Na	13500

## ANNEXE 3 : BAINS DE BOUCHES

Liste non exhaustive des bains de bouches vendus en pharmacie avec leurs concentrations en fluor

Nom du produit	Type de fluor	Concentration en fluor (ppm)
Botot	n/a	0
Listerine stay white	n/a	0
Gum gingidex	n/a	0
Hexril	n/a	0
Elonil	n/a	0
Arthrodent	n/a	0
CB12	Fluorure de Na	50
Listerine total care	Fluorure de Na	100
Listerine total care protection émail	Fluorure de Na	225
Fluocartil bifluoré	Fluorure de Na Monofluorophosphate de Na	241
Elmex sensitive	Olafleur	250
Elmex protection carie	Olafleur	250
Meridol	Fluorure d'étain Olafleur	250
Parodontax	Fluorure de Na	250

# ANNEXE 4 : QUALITE DE L'EAU

## INFORMATION SUR LA QUALITE DE L'EAU EN 2011

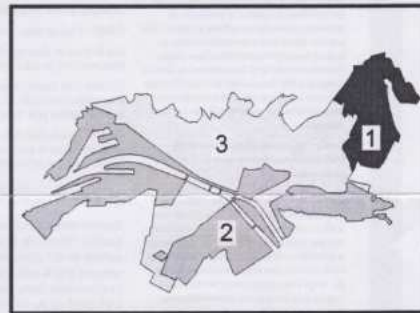
L'eau distribuée sur le territoire de la Ville provient de plusieurs adductions.

Les 3 zones de distribution d'eau potable à Rouen


Pour le contrôle sanitaire, le réseau est organisé en trois zones de distribution.

Les notes de synthèse reproduites sur ce document résumant l'évolution des principaux paramètres vérifiés pour s'assurer de la potabilité de l'eau.

Si vous voulez connaître, avec davantage de précisions la zone de distribution dont dépend votre habitation, contactez la Direction de l'Eau au : 0800.021.021 (appel gratuit depuis un poste fixe)



- 1 Réseau Grand Mare - Châtelet
- 2 Réseau Bas de la Ville
- 3 Réseau de la Jatte



**SYNTHÈSE 2011**  
CRÉA  
**QUALITE DE L'EAU DE LA ZONE DE DISTRIBUTION PUSILLIQUE ROUEN GRAND MARE CHATELET**

Cette zone de distribution est alimentée par le CRÉA et est alimentée par les castages de Caumont. La procédure de protection de ce(s) castage(s) est formalisée par arrêté préfectoral.

Les contrôles sont effectués au niveau des réseaux des installations de traitement et des réseaux de distribution. Les résultats sont affichés en mairie. L'eau distribuée doit répondre à de nombreux critères de potabilité fixés par le règlementation. Dans chaque département le plus Santé-Environnement de l'ARS en contrôle la qualité. Ces contrôles ne se substituent pas à la surveillance que la collectivité et l'usager ont sur l'eau distribuée pour vérifier la qualité de l'eau qu'ils distribuent.

En 2011, 27 prélèvements de contrôle ont été effectués au niveau des installations de production et au niveau de la distribution.

**QUELQUES CONSEILS**

Après quelques jours d'absence, laissez couler l'eau avant de la boire. Pour la cuisson, laissez l'eau tiède. Pour plus de renseignements ou anomalies, contactez le contrôleur ou l'expert (cf. factures) ou l'ARS Pôle Santé-Environnement. En cas de présence d'un puits, si un forage privé ou si un dispositif de récupération d'eau de pluie, toute forme de communication avec l'eau du réseau doit être évitée (vannes ou clapets réglés).

**Qualité bactériologique :** L'eau ne doit pas contenir de bactéries susceptibles de nuire à la santé. L'eau distribuée est de très bonne qualité bactériologique.

**Turbidité :** Elle se manifeste par un trouble parfois imperceptible. Elle provient de particules d'argiles et de limons entraînés dans les nappes souterraines par les pluies abondantes.

**Les valeurs sont conformes à la norme de 2 NFU.**

**Nitrates :** Ce sont des éléments fertilisants qui ont principalement pour origine l'activité agricole. La valeur moyenne est de 22,4 mg/l. Les teneurs en nitrates sont peu élevées et très inférieures à la norme de 50 mg/l.

**Pesticides :** Ce sont des substances chimiques utilisées pour protéger les cultures ou désinfecter. La norme réglementaire est 0,1 µg/l et le seuil sanitaire est fixé conformément aux avis de l'AFSSA à une valeur supérieure (par exemple 2 µg/l pour les triazines et 30 µg/l pour le chlordane).

**Aucune analyse de pesticides n'a mis en évidence un dépassement de la norme de 0,1 µg/l.**

**Fluor :** C'est un oligo-élément présent naturellement dans l'eau.

**Les teneurs en fluor sont inférieures à 0,5 mg/l. Pour la prévention de la carie dentaire lorsque l'eau de boisson contient moins de 0,5 mg/l de fluor, l'utilisation de sel de cuisine fluoré, ou de comprimés fluorés est conseillée.**

**Dureté :** La dureté moyenne est de 27,5 F. L'eau est moyennement dure (calcicole). Le recours éventuel à un adoucisseur nécessite de conserver un robinet d'eau non adouci pour la boisson et d'entretenir rigoureusement ces installations pour éviter le développement de micro-organismes (bactéries...).

**Plomb :** L'eau contrôlée au niveau des ressources exploitées ne contient pas de plomb. Cependant, des tuyaux en plomb lorsqu'ils existent, peuvent être une source de contamination de l'eau. Lorsque l'eau a séjourné plusieurs heures dans les canalisations, il est conseillé, avant de la boire, de la laisser couler jusqu'à ce qu'elle devienne fraîche.

**Appréciation générale : Eau de très bonne qualité bactériologique et chimique.**

Agence Régionale de Santé - Pôle Santé-Environnement  
11 Rue Massieu - 761 001 - 76100 Rouen Cedex - Tél. 02.35.34.23.20

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Agence mondiale antidopage. (2012, September 10). code mondial antidopage. Consulté le December 07, 2013, sur wada-ama: [http://www.wada-ama.org/Documents/World\\_Anti-Doping\\_Program/WADP-Prohibited-list/2013/WADA-Prohibited-List-2013-FR.pdf](http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/2013/WADA-Prohibited-List-2013-FR.pdf)
- Agricola, G. (1530). *De re Metallica*.
- Aoba, T., & Fejerskov, O. (2002). Dental fluorosis: chemistry and biology. *Critical reviews in oral biology and medicine* (pp. 155-170). Tokyo: The Nippon Dental University.
- Begué, J. p., & Bonnet, D. (2006, November). Fluorine : an invaluable tool in medicinal chemistry. *L'actualité chimique*, pp. 84-87.
- Beltran, E., Barker, L., & Dye, B. (2007). Prevalence and severity of dental fluorosis in the United States, 1999-2004. ,Hyattsville, Maryland 20782, USA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Oral Health.
- CDC. (2002). *Surveillance for Dental Caries, Dental Sealants, Tooth Retention, Edentulism, and Enamel Fluorosis*. Atlanta: CDC.
- Chan, L., Mehra, A., & Saikat, S. (2013, May). Human exposure assessment of fluoride from tea (*Camellia sinensis* L.): A UK based issue? *Food Research International*, pp. 564-570.
- Chen, H., Spencer, N., Mansfield, J., Robinson, C., & Clarkson, B. (2001, february 7). Effects of Systemic Fluoride and in vitro Fluoride Treatment on Enamel Crystals. *Journal of Dental Research*, pp. 50-56.
- Erdal, S., & Buchanan, S. (2005, January). A quantitative look at fluorosis fluoride exposure, and intake in children using a health assessment approach. *Health Perspect*, pp. 111-117.
- Fried, J. (1954). 9alfa-fluoro derivatives of cortisone and hydrocortisone. *Journal of american chemistry society*, pp. 1455-1456.
- Heifetz, S., & Horowitz, H. (1986, June). Amounts of fluoride in self-administered dental products: safety considerations for children. *Pediatrics*, pp. 876-882.

- Hong, L., Levy, S., & Warren, J. (2005). Association of amoxicillin use during early childhood with developmental tooth enamel defects. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, pp. 943-950.
- Kaufmann, M., & Bartolmes, P. (1996). Purification, characterization and inhibition by fluoride of enolase from streptococcus mutans. *Caries research*, 110-116.
- Keplinger, M., & Suissa, L. (1968). Toxicity of fluorine short-term inhalation. *American Industrial Hygiene Association Journal*, pp. 2938-2942.
- Kierdorf, H. (2000, July). Pollution by fluoride and lead in a german forest area over a 67 year period. *Environmental health perspective*.
- Koga, H., Itoh, A., Murayama, S., Suzue, S., & Irikura, T. (1980). Structure-activity relationship of antibacterial 6,7- and 7,8-disubstitued 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *Journal of medical chemistry*, pp. 1358-1363.
- Kramer, S. H., Wiatrowski, O. E., Norris, C., & Lender, M. (s.d.). Effect of calcium, phosphorus, magnesium and aluminium on fluoride metabolism in man. New York: NY academie of science.
- Lessons from Lipitor and the broken blockbuster drug model. (2011, December 10). *The Lancet*, p. 1976.
- Molina, M., & Rowland, F. (1974). Stratospheric sink for chlorofluoromethanes : chlorine atom-catalysed destruction of ozone. *Nature*, 810.
- Moradian-Oldak, J. (2012, June 1). Protein mediated enamel mineralization. *Frontiers in bioscience*, pp. 1996-2023.
- Morel, P. (1991). Histoire technique de la production d'aluminium. Grenoble: Presses universitaire de Grenoble.
- Okazaki, M., & Legeros, R. (1996, November 10). Properties of heterogeneous apatites containing magnesium, fluoride and carbonate. *Advances in dental research*, pp. 252-259.
- Pontié, M., Courfia, D. K., & Lhassani, A. (2006, November). Traitement des eaux destinées à la consommation humaine. *L'actualité chimique*, pp. 106-112.
- Sutton, S., Bender, G., & Marquis, R. (1987, November). Fluoride inhibition of proton translocating ATPases of oral bacteria. *Infection and immunity*, pp. 2597-2603.



**GIMONET Antoine**

**Le Fluor : Utilisations thérapeutiques et toxicité**

Th. D. Pharm., Rouen, 2013, 94 p.

**RESUME :**

Isolé en 1886 à Paris par Henri Moissan, le fluor est devenu un élément indispensable en médecine, en pharmacie, mais aussi dans de nombreuses applications industrielles.

Plus qu'être présent dans nos dentifrices pour prévenir l'apparition de la carie dentaire, le fluor, par ses propriétés physico-chimiques particulières, est devenu un élément indispensable en chimie pharmaceutique et en biologie : modulant les propriétés pharmacodynamiques de certaines molécules, permettant la synthèse de substituts sanguins ou étant utile en tomographie par émission de positons.

Depuis les années 1950 et les premiers travaux de H. T. Dean, le fluor est largement utilisé à travers le monde dans la prévention bucco-dentaire. De la fluoration artificielle de l'eau de boisson et du sel de table jusqu'à l'utilisation de dentifrices fluorés ou la prescription de compléments chez le nourrisson, les sources d'apport en fluor se sont multipliées ces dernières années.

Cependant, la prise régulière de fluor à forte dose peut être responsable de l'apparition d'une fluorose dentaire ou osseuse. Cette pathologie modifiant la structure de l'émail ou du squelette est endémique dans certaines régions du monde, comme la Chine ou l'Inde, et est aussi en recrudescence aux Etats-Unis et en Europe.

Le pharmacien d'officine, acteur de santé au quotidien, est en première ligne pour informer les patients lors de la dispensation de tout produit fluoré, et doit participer à la prévention de cette maladie.

**MOTS-CLES :** Fluor - Fluorose - Dent - Carie - Prévention bucco-dentaire - Eau

**JURY**

Président : Mme DUBUS Isabelle, Professeur

Membres : Mr GOULLE Jean-Pierre, Professeur

Mr GERVAIS Philippe, Pharmacien

**DATE DE SOUTENANCE :** 20 décembre 2013