

Le présent rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, l'Organisation internationale du Travail ou l'Organisation mondiale de la Santé.

Critères d'hygiène de l'environnement 36

FLUOR ET FLUORURES

Publié sous la triple égide
du Programme des Nations Unies pour l'Environnement,
de l'Organisation internationale du Travail et de
l'Organisation mondiale de la Santé.



Organisation mondiale de la Santé
Genève, 1985

Le *Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS)* est un organisme qui relève à la fois du Programme des Nations Unies pour l'Environnement, de l'Organisation internationale du Travail et de l'Organisation mondiale de la Santé. Son principal objectif est d'effectuer et de diffuser des évaluations relatives aux effets des produits chimiques sur la santé de l'homme et sur la qualité de l'environnement. Comme activités annexes, il faut citer la mise au point de méthodes épidémiologiques, de méthodes expérimentales de laboratoire et de méthodes d'évaluation des risques dont l'utilisation permettrait d'obtenir des résultats comparables au plan international, ainsi que le développement des personnels en matière de toxicologie. Par ailleurs, l'IPCS travaille à l'élaboration de méthodes pratiques permettant de faire face aux accidents associés aux produits chimiques, assure la coordination des essais de laboratoire et des études épidémiologiques et s'emploie à promouvoir les recherches sur les mécanismes de l'action biologique des produits chimiques.

ISBN 92 4 254096 X

© Organisation mondiale de la Santé, 1985

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection de Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. L'Organisation mondiale de la Santé sera toujours très heureuse de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

ISSN 0250-846 X
IMPRIMÉ EN FINLANDE
Vammalan Kirjapaino Oy
84/6150 — VAMMALA — 2000

TABLES DES MATIERES

	<u>Page</u>
PREFACE.	10
1. RESUME ET RECOMMANDATIONS EN VUE DE RECHERCHES ULTERIEURES.	11
1.1 Résumé	11
1.1.1 Méthodes d'analyse.	11
1.1.2 Sources et intensité de l'exposition.	11
1.1.3 Chimibiocinétique et métabolisme	12
1.1.4 Effets des fluorures sur les plantes et les animaux.	12
1.1.5 Effets bénéfiques pour l'homme.	13
1.1.6 Effets toxiques pour l'homme.	13
1.2 Recommandations en vue de recherches ultérieures.	14
2. PROPRIETES ET METHODES D'ANALYSE.	16
2.1 Propriétés physico-chimiques du fluor et de ses dérivés.	16
2.1.1 Fluor.	16
2.1.2 Fluorure d'hydrogène.	17
2.1.3 Fluorure de sodium et autres fluorures alcalins.	18
2.1.4 Fluorine, cryolithe et fluorapatite	18
2.1.5 Tétrafluorure de silicium, acide fluorosilicique et fluorosilicates.	19
2.1.6 Monofluorophosphate de sodium	19
2.1.7 Fluorures organiques.	19
2.2 Dosage du fluor.	21
2.2.1 Collecte et préparation des échantillons.	21
2.2.1.1 Air.	21
2.2.1.2 Sol et roches.	22
2.2.1.3 Eau	23
2.2.1.4 Tissus animaux	23
2.2.1.5 Plantes.	24
2.2.2 Séparation et dosage des fluorures.	24
2.2.2.1 Colorimétrie	25
2.2.2.2 L'électrode spécifique des fluorures.	25
2.2.2.3 Autres méthodes.	26

	<u>Page</u>
3. LES FLUORURES DANS L'ENVIRONNEMENT HUMAIN	27
3.1 Fluorures dans les roches et le sol.	27
3.2 Fluorures dans l'eau	28
3.3 Fluorures dans l'air	29
3.4 Fluorures dans les produits alimentaires et les boissons	30
3.5 Apport total de fluorures pour l'homme	34
4. CHIMIOBIOCINETIQUE ET METABOLISME	41
4.1 Absorption	41
4.2 Rétention et distribution.	42
4.2.1 Le bilan des fluorures.	42
4.2.2 Sang.	42
4.2.3 Os.	44
4.2.4 Dents	45
4.2.5 Tissus mous	46
4.3 Excrétion.	47
4.3.1 Urines.	47
4.3.2 Matières fécales.	48
4.3.3 Sueur	49
4.3.4 Salive.	49
4.3.5 Lait.	49
4.3.6 Passage transplacentaire.	49
4.4 Milieux indicateurs.	50
5. EFFETS SUR LES PLANTES ET LES ANIMAUX.	52
5.1 Plantes	52
5.2 Insectes	55
5.3 Animaux aquatiques	55
5.4 Oiseaux.	58
5.4.1 Effets aigus.	58
5.4.2 Effets chroniques	58
5.5 Mammifères	59
5.5.1 Effets aigus.	59
5.5.1.1 Exposition au fluorure de sodium	59
5.5.1.2 Exposition au fluor, au fluorure d'hydrogène ou au tétrafluorure de silicium.	61
5.5.2 Effets chroniques sur les petits animaux de laboratoire.	62
5.5.3 Effets chroniques sur le bétail	63

	<u>Page</u>
5.6 Génotoxicité et cancérogénicité.	67
5.6.1 Effets génétiques et autres points critiques connexes dans les épreuves de courte durée	67
5.6.2 Cancérogénicité chez les animaux d'expérience.	68
5.7 Carie expérimentale.	69
5.8 Fonctions essentielles possibles des fluorures.	69
6. EFFETS BENEFIQUES SUR L'HOMME	70
6.1 Effets des fluorures contenus dans l'eau de boisson	70
6.2 Mécanismes carioprotecteurs.	75
6.3 Prévention des caries par les fluorures.	75
6.3.1 Sel (NaCl) fluoré	76
6.3.2 Lait fluoré	77
6.3.3 Comprimés de fluorures.	77
6.3.4 Application locale de fluorures	77
6.4 Traitement de l'ostéoporose.	78
7. EFFETS TOXIQUES CHEZ L'HOMME.	81
7.1 Effets toxiques aigus des fluorures.	81
7.2 Effets caustiques du fluor et du fluorure d'hydrogène.	83
7.3 Toxicité chronique	84
7.3.1 Fluorose squelettique professionnelle	84
7.3.2 Fluorose squelettique endémique	87
7.3.3 Fluorose dentaire	89
7.3.4 Effets sur le rein.	94
7.4 Cancérogénicité.	97
7.5 Tératogénicité	97
7.6 Influence sur la mortalité	99
7.7 Réactions d'allergie, d'hypersensibilité et réactions dermatologiques.	99
7.8 Effets biochimiques.	102
8. EVALUATION DE L'IMPORTANCE DES FLUORURES DANS L'ENVIRONNEMENT	105
8.1 Contributions relatives de l'air, des aliments et de l'eau à l'apport total chez l'homme	105
8.2 Doses nécessaires pour l'obtention d'effets bénéfiques chez l'homme.	105

	<u>Page</u>
8.3 Effets toxiques chez l'homme en rapport avec l'exposition	106
8.3.1 Fluorose dentaire	106
8.3.2 Fluorose squelettique	106
8.3.3 Autres effets	107
8.4 Effets sur les plantes et les animaux.	107
8.4.1 Plantes	107
8.4.2 Animaux	108
BIBLIOGRAPHIE	109

AVERTISSEMENT AUX LECTEURS DES DOCUMENTS SUR LES CRITERES

Bien que tout ait été mis en oeuvre pour que les renseignements contenus dans les documents de critères soient présentés avec le plus d'exactitude possible sans en retarder indûment la publication, il est possible que des erreurs se soient glissées dans les textes déjà publiés ou apparaissent dans des publications ultérieures. Dans l'intérêt de tous les utilisateurs de documents de critères relatifs à l'hygiène de l'environnement, les lecteurs sont priés de bien vouloir indiquer à l'Administrateur du Programme international sur la Sécurité des substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, les erreurs qu'ils ont pu relever afin qu'elles puissent faire l'objet de rectificatifs qui seront joints aux volumes ultérieurs.

En outre, tous les spécialistes des questions abordées dans les présents documents de critères sont priés de bien vouloir communiquer au Secrétariat de l'OMS toutes les données publiées importantes qui auraient pu être omises par inadvertance et dont la publication serait de nature à modifier l'évaluation des risques pour la santé résultant de l'exposition à l'agent en cause. Ces données pourront ainsi être prises en considération lors de la mise à jour et du réexamen des conclusions exprimées dans les présents documents.

GROUPE DE TRAVAIL IPCS SUR LES CRITERES D'HYGIENE DE
L'ENVIRONNEMENT POUR LE FLUOR ET LES FLUORURES

Membres

- Dr F. Berglund, Service de recherche médicale, KabiVitrum
Pharmaceuticals, Stockholm, Suède
- Dr A. W. Davison, Department of Plant Biology, the University,
Newcastle-Upon-Tyne, Royaume-Uni (Rapporteur)
- Professor C. O. Enwonwu, Institut national de recherche
médicale, Yaba, Lagos, Nigéria
- Professeur W. Künzel, Section de stomatologie, Académie de
médecine d'Erfurt, République démocratique allemande
- M. F. Murray, Department of Biological Sciences, University of
Newcastle, Nouvelles-Galles-du-Sud, Australie
- Professeur M. H. Noweir, Service de médecine du travail,
Institut supérieur de santé publique, Alexandrie, Egypte,
(Président)
- Dr P. Phantumvanit, Faculté de médecine dentaire, Université
Chulalongkorn, Bangkok, Thaïlande
- Dr R. G. Schanschula, Service collaborateur OMS de recherche
sur les caries et les parodontites, Institut de recherche
dentaire, Sydney, Australie
- Professeur Ch. Schlatter, Ecole polytechnique fédérale et
Université de Zurich. Institut de toxicologie,
Schwerzenbach, Suisse
- Dr D. R. Taves, Department of Radiation Biology and
Biophysics, University of Rochester School of Medicine,
Rochester, New York, Etats-Unis d'Amérique^a

Représentants d'organisations non gouvernementales

- Professeur M. Lob, Commission permanente et Association
internationale pour la médecine du travail (PCIAOH)

Secrétariat

- Professeur P. Grandjean, Département de médecine de l'environ-
nement, Université d'Odense, Danemark (Conseiller
temporaire)
- Dr D. E. Barmes, Hygiène bucco-dentaire, Organisation mondiale
de la Santé, Genève, Suisse
- Professeur M. Guillemin, Institut de Médecine du Travail et
d'Hygiène industrielle, Université de Lausanne, Le
Mont-sur-Lausanne, Suisse
- Professeur F. Valić, Programme international sur la Sécurité
des Substances chimiques, Organisation mondiale de la
Santé, Genève, Suisse (Secrétaire)

^a Empêché.

CRITERES D'HYGIENE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LE FLUOR ET LES FLUORURES

Pour donner suite aux recommandations de la Conférence des Nations Unies sur l'environnement humain, tenue à Stockholm en 1972, et à un certain nombre de Résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé (WHA23.60. WHA24.47, WHA25.58. WHA26.68) et du Conseil d'administration du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (UNEP/GC/10, 3 juillet 1973), on a lancé en 1973 un Programme sur l'évaluation intégrée des effets qu'exerce sur la santé la pollution de l'environnement. Sous le nom de Programme OMS des Critères d'hygiène de l'environnement, ce Programme est mis en oeuvre avec l'appui du Fonds du PNUE pour l'Environnement. En 1980, le Programme des Critères d'hygiène de l'environnement a été incorporé dans le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS) et il a abouti à la publication d'une série de documents portant sur les Critères d'hygiène de l'environnement.

Les deux avant-projets, puis le texte définitif, du document de la Série consacré au fluor et aux fluorures ont été rédigés par B. D. Dinman (Etats-Unis d'Amérique), P. Torell (Suède) et R. Lauwerys (Belgique).

Le Groupe de travail des Critères d'hygiène de l'environnement pour le fluor et les fluorures s'est réuni à Genève, du 28 février au 5 mars 1984. La réunion a été ouverte par M. Mercier, Administrateur du Programme international sur la sécurité des substances chimiques, qui a souhaité la bienvenue aux participants au nom des trois Organisations qui assurent le patronage conjoint de l'OPCS (PNUE/OIT/OMS). Après avoir examiné et revu le second avant-projet, le Groupe de travail a procédé à l'évaluation des dangers pour la santé de l'exposition au fluor et aux fluorures.

Que tous ceux qui ont contribué à la préparation et à la mise au point définitive du présent document soient remerciés comme il convient.

* * *

Un soutien financier partiel a été aimablement accordé en vue de la publication du présent document de critères par le Department of Health and Human Services des Etats-Unis d'Amérique, sur la base d'un contrat conclu avec le National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, (Caroline du Nord), Centre collaborateur OMS pour les Effets de l'environnement sur la santé.

PREFACE

Contrairement à la plupart des produits chimiques qui ont déjà fait l'objet d'un des numéros de la présente Série, le fluor et les fluorures ont à la fois des effets toxiques et bénéfiques, dont les uns et les autres ont des implications fort importantes en santé publique.

Les fluorures illustrent de façon remarquable l'idée médicale classique selon laquelle l'effet des substances dépend de la dose. Pour citer Paracelse : "Toutes les substances sont des poisons, sans exception. C'est la dose qui fait le poison ou le remède." Si l'on a pu constater qu'un apport quotidien continu de quelques milligrammes de fluorures par jour est bénéfique pour la prévention des caries, l'exposition prolongée à des quantités plus importantes peut avoir des effets nocifs pour l'émail et les os, tandis qu'une dose unique de l'ordre du gramme a des effets toxiques aigus, voire mortels.

1. RESUME ET RECOMMANDATIONS EN VUE DE RECHERCHES ULTERIEURES

1.1 Résumé

1.1.1 Méthodes d'analyse

Le dosage des fluorures dans les substances organiques ou minérales suppose la collecte et la préparation de l'échantillon, puis le dosage proprement dit. La préparation comporte en général une ou plusieurs des opérations suivantes : lavage, dessiccation, incinération, fusion, extraction acide, distillation ou diffusion. L'incinération et la fusion peuvent être nécessaires, respectivement, pour oxider les matrices organiques ou libérer les fluorures de composés réfractaires. La séparation est pratiquée pour éliminer les produits gênants ou assurer une concentration du produit. Il existe de nombreuses méthodes pour doser les fluorures dans des échantillons correctement préparés. Les plus utilisées sont la colorimétrie ou l'emploi d'une électrode spécifique des ions fluorures; plusieurs méthodes ont des applications spécialisées. La méthode de l'électrode a la faveur car elle est plus rapide et relativement insensible à la présence d'ions gênants; dans certains cas, une séparation n'est pas nécessaire. La dispersion des concentrations indiquées pour les fluorures dans un même milieu et les résultats d'études concertées inter-laboratoires faisant appel à toutes les méthodes de dosage, montrent que, fréquemment, l'exactitude et la précision sont limitées non pas du fait de la méthode mais bien par un contrôle de qualité défectueux.

1.1.2 Source et intensité de l'exposition

Par suite de sa très forte réactivité, le fluor est rarement, sinon jamais, présent à l'état élémentaire dans la nature, où on le rencontre plutôt sous forme d'ion ou à l'intérieur de toute une série de fluorures minéraux ou organiques. Les roches, le sol, l'eau, les plantes et les animaux renferment tous des fluorures, à des concentrations fort variées. Du fait de ces écarts de concentrations, les sources et leur importance relative pour l'homme sont également variables. Les fluorures pénètrent à l'intérieur de l'organisme par ingestion et par inhalation et, dans les cas extrêmes d'exposition aiguë, par voie percutanée. Les fluorures ingérés ou inhalés ne sont pas absorbés en totalité, une certaine proportion étant excrétée par diverses voies. L'apport est minimal dans les collectivités rurales où les sols et les eaux sont pauvres en fluorures et où il n'existe

pas d'exposition à des sources industrielles, agricoles, dentaires ou médicales. La fluoration de l'eau en vue de prévenir les caries peut en faire une source d'exposition la plus importante, quand il n'y a pas d'exposition à d'autres sources artificielles telles que des émissions industrielles. La consommation d'aliments riches en fluorures, c'est le cas du thé ou de certaines préparations de poissons, peut augmenter notablement l'apport de ces sels. L'emploi dans l'industrie de fluorures ou de matériaux fluorés aboutit non seulement à accroître l'exposition professionnelle, mais aussi, dans certains cas, celle de la population générale. L'exposition professionnelle est importante quand les techniques mises en oeuvre pour la limiter sont anciennes, voire désuètes. Cependant, une source plus importante que celles qui précèdent consiste dans les couches de sédiments riches en fluorures qui, dans certaines régions, augmentent notablement la teneur en fluorures de l'eau ou des aliments. Il existe de nombreuses régions dans le monde où ce type d'exposition est suffisamment important pour déterminer une fluorose endémique.

1.1.3 Chimiobiocinétique et métabolisme

Une grande partie des fluorures ingérés et inhalés sont rapidement absorbés aux niveaux digestif et pulmonaire. Une fois absorbés, les fluorures sont transportés par le sang puis excrétés par les reins ou fixés par les tissus calcifiés. La plupart des fluorures fixés sur le squelette et sur les dents ont une hémikrèse de plusieurs années. La concentration des fluorures dans les tissus calcifiés dépend de l'exposition et de l'âge. Aucune accumulation notable n'intervient dans les tissus mous. L'excrétion rénale repose apparemment sur une filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption variable au niveau des tubules, plus élevée en milieu acide et en présence d'une faible diurèse. Les fluorures franchissent la barrière placentaire et se rencontrent, à une faible concentration, dans la salive, la sueur et le lait maternel.

1.1.4 Effets des fluorures sur les plantes et les animaux

a) Plantes

La fixation de fluorures par les plantes s'opère principalement au niveau des racines et des feuilles qui les captent respectivement dans le sol et dans l'air. Les fluorures peuvent perturber le métabolisme, diminuer la croissance et le rendement, déterminer une chlorose ou une nécrose et, dans les cas extrêmes, entraîner la mort de la plante. Il existe des différences considérables de sensibilité aux fluorures atmosphériques, mais les espèces

végétales les plus sensibles ne sont pas ou ne sont que faiblement lésées quand on les expose à une concentration atmosphérique de l'ordre de $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et de nombreuses espèces tolèrent des concentrations plusieurs fois supérieures.

b) Animaux

Les plantes sont une source de fluorures d'origine alimentaire pour les animaux et pour l'homme. Par suite, l'élévation de la teneur des plantes en fluorures peut se traduire par une nette intensification de l'exposition animale. La toxicité chronique a été étudiée chez le bétail où l'on voit généralement apparaître une fluorose squelettique et dentaire. La toxicité chronique déterminée expérimentalement chez les rongeurs s'accompagne de néphrotoxicité. Les symptômes de toxicité aiguë sont en général non spécifiques. Apparemment, les fluorures n'ont pas d'effets mutagènes directs mais, aux fortes concentrations, ils peuvent modifier la réponse de l'organisme aux agents mutagènes.

1.1.5 Effets bénéfiques pour l'homme

En cas d'exposition à une concentration optimale des fluorures dans l'eau de boisson ($0,7-1,2\text{mg}/\text{litre}$ selon les conditions climatiques), on observe un effet carioprotecteur indéniable. L'ampleur atteinte dans la réduction des caries avec telle ou telle méthode dépend de la fréquence initiale des caries et du niveau des soins de santé dans la collectivité en cause.

Les fluorures sont employés depuis une vingtaine d'années pour traiter l'ostéoporose mais, si des effets bénéfiques ont été rapportés, il convient encore de clarifier les rapports dose-réponse et l'efficacité de ce traitement.

1.1.6 Effets toxiques pour l'homme

L'effet toxique le plus important des fluorures sur l'homme est l'ostéose fluorée ou fluorose squelettique, qui est endémique dans les régions où les sols et l'eau sont riches en fluorures. Les sources de fluorures contribuant à l'apport total chez l'homme varient selon les caractéristiques géographiques des zones de fluorose endémique, mais, en général, les symptômes sont similaires. Il vont d'altérations histologiques squelettiques à une fluorose invalidante en passant par une augmentation de la densité osseuse, des altérations morphométriques et des exostoses. Cette affection est généralement limitée aux régions tropicales et sub-tropicales et elle est fréquemment compliquée par des facteurs tels qu'un déficit calcique ou la malnutrition.

Sans être endémique, la fluorose squelettique existe dans d'autres régions du fait d'une exposition d'origine industrielle. Qu'elle soit endémique ou résulte de ce type d'exposition, la fluorose est normalement réversible, moyennant une réduction de l'apport de fluorures.

Dans les régions où la fluorose est endémique, les dents en cours de développement manifestent diverses altérations, allant de tâches superficielles sur l'émail à une hypoplasie grave de l'émail et de la dentine.

Les insuffisants rénaux peuvent être particulièrement sensibles à la toxicité des fluorures.

Une toxicité aiguë est généralement la conséquence d'une ingestion de fluorures, accidentelle ou délibérée en vue de suicide, et se traduit par des effets gastro-intestinaux, une hypocalcémie grave, une néphrotoxicité et un état de choc. L'inhalation de fluor, de fluorure d'hydrogène et d'autres fluorures gazeux, à des concentrations élevées, peut entraîner une forte irritation des voies respiratoires et, à terme, un oedème pulmonaire. L'exposition de la peau au fluor gazeux provoque des brûlures dermiques tandis que le fluorure d'hydrogène détermine des brûlures et une nécrose profonde.

Un cas spécial de toxicité aiguë consiste dans la néphrite réversible, avec déperdition d'eau, provoquée par la libération métabolique d'ions fluorures à partir des anesthésiques gazeux fluorés.

1.2 Recommandations en vue de recherches ultérieures

a) Etant donné le grand nombre de sujets atteints et la sévérité des symptômes, la fluorose squelettique endémique constitue la conséquence néfaste la plus grave de l'exposition de l'homme aux fluorures. Le problème nécessite une approche multidisciplinaire et des communications satisfaisantes entre les chercheurs des diverses spécialités au niveau mondial. La recommandation la plus importante qu'on puisse formuler à cet égard est qu'il faut évaluer l'ampleur du problème et effectuer des recherches sur les points suivants :

- i) Sources de fluorures dans le régime alimentaire, notamment l'eau, dans les diverses régions;
- ii) relations dose-réponse et influence d'autres facteurs, tout particulièrement de la malnutrition;
- iii) moyens préventifs et curatifs (par exemple défluoration).

Le mieux serait que l'évaluation du problème soit confiée à un atelier organisé sous les auspices de l'OMS.

vénéneux suffit à déterminer la maladie chez l'homme et, dans un rapport, on estime même, d'après des mesures directes de ciguatoxicité par épreuve sur la souris (pratiquée à l'aide de poissons impliqués dans des cas d'intoxication), qu'il suffit de 0,1 µg de ciguatoxine pour déterminer la ciguatera chez un adulte.

Des études particulièrement intéressantes sont celles qui établissent l'existence d'un lien entre les poussées de ciguatera et les perturbations, naturelles ou provoquées par l'homme, des écosystèmes coralliens.

Tétrodotoxine

L'intoxication par la tétrodotoxine diffère des intoxications décrites plus haut par plusieurs aspects importants : a) cette toxine n'est probablement pas le produit d'une algue mais semble être produite par certaines espèces de poissons et quelques autres animaux; b) l'exposition de l'homme est généralement limitée à la consommation de certaines espèces de poissons dont l'identification est possible; avec le temps, les populations des zones d'endémie ont mis au point des mesures permettant de prévenir l'intoxication; c) d'après le nombre de cas d'intoxications, il ne semble pas que l'intoxication accidentelle par la tétrodotoxine constitue un problème important de santé publique; cependant, quand il y a effectivement intoxication, le taux de létalité est élevé.

La tétrodotoxine est une aminoperhydroquinazoline. Malgré une structure chimique complètement différente de celle de la saxitoxine, les effets produits chez les animaux sont très analogues; l'épreuve sur souris mise au point pour les toxines IPIA a également été utilisée pour mettre en évidence la tétrodotoxine lorsqu'on cherche à déterminer l'origine de l'intoxication. Récemment, on a mis au point une technique de spectrofluorométrie qui permet de doser la tétrodotoxine.

La tétrodotoxine se rencontre dans des poissons de la famille des Tétrodontidés (diversement appelés poissons-globes, poissons-lunes japonais, etc.); elle est particulièrement abondante dans les ovaires, le foie et les intestins et on en trouve de petites quantités dans la peau; la toxine ne s'observe que rarement dans les muscles de ces poissons. Les poissons-globes les plus toxiques se rencontrent le long des côtes du Japon et de la Chine. On a également trouvé de la tétrodotoxine chez le buccin du Japon et le triton à l'occasion de cas d'intoxication fatale chez l'homme. En outre, la toxine a été identifiée dans la peau de certaines grenouilles et elle constitue le principal élément toxique du venin d'une espèce de pieuvre.

Chez les animaux d'expérience, la tétrodotoxine détermine sensiblement les mêmes signes d'intoxication que les toxines

IPIA. Cependant, pour un même degré de paralysie neuromusculaire, la tétródotoxine détermine une hypotension artérielle générale durable et elle constitue également un agent hypothermique extrêmement puissant. Le mode d'action de la tétródotoxine est très voisin de celui de la saxitoxine.

Chez l'homme, les premiers symptômes d'intoxication surviennent en général dans les 10 à 45 min suivant l'ingestion du produit toxique mais ils peuvent n'apparaître qu'au bout de 3 h ou davantage. Une paresthésie se manifeste au niveau de la face et des extrémités et peut être suivie d'une sensation de légèreté, de l'impression de flotter ou d'un engourdissement. On peut également observer des nausées, des vomissements, une diarrhée et une douleur épigastrique. Plus tard, les symptômes respiratoires viennent occuper le premier plan avec une dyspnée, une respiration superficielle et rapide et la mise en jeu de muscles auxiliaires. La cyanose et l'hypotension suivent, et des convulsions et une arythmie sont possibles. Dans la plupart des cas, les victimes ne perdent conscience que peu de temps avant la mort, qui intervient généralement dans un délai de 6 h au maximum.

On observe quelques cas d'intoxication accidentelle fatale à la suite de la consommation de poisson-lune contenant 0,5-30 mg de tétródotoxine par kg de tissu pisciaire frais. Au Japon, on a observé pendant la période 1974-79 environ 60 cas par an, dont 20 cas mortels. Des intoxications occasionnelles sont possibles même en dehors des zones d'endémie. C'est ainsi qu'on a récemment rapporté dans un pays européen 10 cas, dont 3 mortels, à la suite de la consommation de poisson-lune congelé d'importation qui portait une étiquette erronée et contenait de la tétródotoxine.

Intoxications neurologiques par les fruits de mer

On connaît deux formes d'affections humaines associées aux épisodes de prolifération ("marées rouges") de dinoflagellés de l'espèce Gymnodinium breve le long des côtes de Floride. Dans l'une de ces formes, associée à la consommation de fruits de mer contaminés par des cellules et/ou des toxines de G. breve, on a observé dans un délai de 3 h une paresthésie, une alternance de sensation de chaud et de froid, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et une ataxie; aucun cas de paralysie n'a été noté. L'autre forme consiste dans un syndrome des voies respiratoires supérieures qui est associé à des aérosols de cellules ou de toxines de G. breve. Ce syndrome, rapidement réversible, se caractérise par une irritation conjonctivale, une rhinorrhée abondante et une toux non productive. Quatre constituants toxiques ont récemment été isolés de cultures cellulaires de G. breve et l'on a montré que trois d'entre eux étaient des polyéthers. Cependant,

aucun de ces constituants toxiques n'a été identifié par analyse chimique dans les aliments, l'air ou les organismes atteints. La surveillance des fruits de mer comestibles a été effectuée par épreuve biologique sur la souris. A l'occasion de prolifération de G. breve dans cette région de Floride, on a observé la destruction de poissons et une mortalité massive chez les oiseaux de mer.

Intoxications diarrhéiques par les fruits de mer

Très récemment, on a isolé plusieurs constituants toxiques chez des fruits de mer dont la consommation était à l'origine de flambées d'un syndrome caractérisé par de la diarrhée, des nausées et des vomissements. Des douleurs abdominales ont été rapportées chez environ la moitié des patients et des frissons dans un petit nombre de cas. La durée écoulée entre la consommation de ces fruits de mer et l'apparition des premiers signes allait de 30 min à 12 h. On a pu établir la structure de 5 de ces constituants toxiques : il s'agissait de l'acide okadaïque et de ses dérivés ainsi que de polyéthers lactoniques.

Plusieurs espèces de dinoflagellés se sont révélées capables de produire de l'acide okadaïque et elles sont également associées à des poussées de maladie. Des flambées comportant plus de 1300 cas ont été signalées au Japon et des poussées de moindre ampleur, en Europe et en Amérique du Sud.

Toxines de cyanophycées marines déterminant une dermatite

Des poussées de dermatites aiguës chez l'homme ont été observées à plusieurs reprises dans deux régions (Hawaii et Okinawa) chez des personnes venant de nager dans la mer à l'époque de prolifération d'une cyanophycée marine filamenteuse, Lyngbya majuscula. Deux constituants ont été isolés dans ces algues et leur identification chimique a montré qu'il s'agissait de la débromoaplysiatoxine et de la lyngbyatoxine A. On a constaté qu'elles déterminaient une inflammation lorsqu'on les appliquait sur la peau d'animaux.

L'expérimentation animale a montré que l'effet cutané varie selon la dose de débromoaplysiatoxine. En outre, on a observé que cette toxine détermine une atteinte locale cutanée chez l'homme à une concentration pouvant descendre jusqu'à 0,5 mg/litre. Les études histologiques ont confirmé que l'effet cutané ainsi obtenu était semblable aux effets qui sont associés à l'exposition à L. majuscula.

Toxines de cyanophycées d'eau douce

On constate parfois que la prolifération de certaines

cyanophycées d'eau douce (Microcystis aeruginosa, Anabaena flos-aquae, Aphanizomenon flos-aquae) dans les étangs et les lacs correspond à une mortalité soudaine des animaux domestiques qui s'y sont abreuvés, la mort étant due à des hémorragies, à des lésions hépatiques ou à une insuffisance respiratoire.

Quelques constituants toxiques provenant de ces algues ont été caractérisés du point de vue chimique mais il n'existe aucune publication sur leur présence dans l'eau. Plusieurs études font état d'effets indésirables sur la santé de l'homme à l'occasion des proliférations de ces mêmes cyanophycées dans les eaux d'approvisionnement municipales ou les eaux utilisées à des fins récréatives. A l'heure actuelle, rien ne prouve que les toxines contenues dans ces algues soient réellement en cause.

Recommandations

- a) A l'exception de la saxitoxine et de la tétrodoxine, on ne dispose de biotoxines aquatiques pures qu'en quantité limitée, ce qui freine les progrès en matière de toxicologie expérimentale, de chimie analytique, de phycologie, de chimie clinique et d'écotoxicologie. Par suite, il n'existe que très peu de données chiffrées sur l'exposition de l'homme et des cibles autres que l'homme aux toxines contenues dans les algues, ce qui freine sérieusement les activités de surveillance et la mise en place de mesures préventives.
Il est indispensable que des efforts coordonnés soient menés au niveau international en vue d'obtenir des toxines pures en quantités suffisantes pour faire face à ces besoins;
- b) Les méthodes permettant d'analyser les aliments, les tissus et liquides organiques humains et animaux et divers compartiments de l'environnement à la recherche des toxines algales doivent faire l'objet d'études concertées internationales en vue d'évaluer la précision et l'exactitude;
- c) Il convient d'améliorer à l'échelle mondiale la surveillance et la notification des cas humains et animaux (tant chez les animaux domestiques que les animaux sauvages) d'intoxications d'origine algale;
- d) Vu que la plupart des maladies provoquées par des toxines algales sont associées à des périodes de prolifération, il faut rassembler, à l'échelle mondiale,

davantage de données sur ce type d'épisode et sur les conditions qui en sont à l'origine. Sur la base de ces données, on devra ensuite essayer de prédire les périodes de prolifération d'algues et de mettre en place dans les zones touchées un système d'alerte précoce.

INTRODUCTION : BIOTOXINES AQUATIQUES ET SANTE HUMAINE

On sait depuis une époque reculée que certains poissons et fruits de mer sont vénéneux et que leur consommation peut entraîner la mort. La première pharmacopée chinoise, qui remonte à l'an 2800 avant J.C., contient des mises en garde contre la consommation de poissons-globes (Kao, 1966). Les colons européens venus s'installer en Amérique du Nord ont observé que la consommation des fruits de mer faisait l'objet de divers tabous et donnait lieu à des légendes chez les Indiens du littoral. Sur la côte orientale, les Indiens se refusaient à manger des moules, même lorsqu'ils mouraient littéralement de faim, tandis que sur la côte occidentale les Indiens organisaient la nuit des tours de garde à la recherche d'une bioluminescence car, lorsque la mer "brillait", ils ne mangeaient pas de fruits de mer (Dale & Yentsch, 1978).

La nature chimique et les fondements biologiques de ces intoxications alimentaires ont été élucidés au cours des 50 dernières années, à partir des premiers travaux consacrés par Meyer & Sommer à l'étiologie des intoxications paralytiques par fruits de mer (IPFA) en Californie (Meyer et al., 1928). Il est aujourd'hui certain que les algues microscopiques comme on en rencontre dans le phytoplancton, produisent des toxines extrêmement puissantes (toxines d'algues ou phycotoxines) qui sont des composés chimiques pour la plupart de faible masse moléculaire relative. La concentration des phycotoxines dans l'eau de mer ou dans l'eau douce est maximale aux périodes ("marées rouges") où l'on observe, sous l'influence de facteurs environnementaux, qui sont encore imparfaitement élucidés, une prolifération brutale et rapide des algues. Les phycotoxines sont absorbées par des prédateurs qui se nourrissent de plancton, soit directement, dans le cas par exemple des mollusques bivalves, soit par l'intermédiaire de plusieurs niveaux trophiques comme dans le cas des poissons. Ces denrées alimentaires sont ensuite consommées par l'homme.

Les pullulations d'algues, notamment d'algues toxiques, sont un phénomène de plus en plus fréquent depuis une dizaine ou une vingtaine d'années, partout dans le monde. La raison en est mal connue. Dans certaines régions, on pense que les facteurs climatiques et hydrographiques jouent un rôle important. Diverses activités humaines, notamment celles qui entraînent une pollution de l'eau de mer et de l'eau douce, pourraient modifier le milieu aquatique selon diverses modalités susceptibles de provoquer une prolifération des algues productrices de toxines. Cependant, il faut insister sur le fait que les pullulations d'algues ont généralement des causes naturelles, sans que la responsabilité en incombe à

l'homme, même si, dans certains cas, les facteurs anthropogènes sont importants. En outre, les systèmes de surveillance, de détection et de notification se sont améliorés ces dernières années, de sorte qu'on accumule plus efficacement des renseignements sur les proliférations d'algues dans le monde entier. Comme les poissons et les fruits de mer constituent une partie importante de l'approvisionnement alimentaire mondial et la principale source de protéines de certaines communautés, la contamination apparemment accrue des aliments par les biotoxines aquatiques constitue un risque chimique spécifique qui mérite qu'on s'y intéresse.

Bien qu'elles subissent également l'influence des épisodes de pullulation d'algues, les toxines de cyanophycées (algues bleu-vert) représentent un problème différent. Dans ce cas, on ne connaît pas de vecteur qui soit en cause et les toxines ou cellules toxiques microscopiques entrent directement en contact avec la peau des personnes qui nagent dans la mer ou, dans le cas des eaux douces, peuvent passer dans l'organisme humain avec l'eau de boisson. Par suite, la croissance d'algues bleu-vert dans les réservoirs d'eau douce peut constituer un problème supplémentaire dans l'approvisionnement en eau potable.

La chimie de certaines de ces toxines n'est encore qu'imparfaitement connue. Pourtant, au cours des dix dernières années, d'importants progrès ont été accomplis : c'est ainsi qu'on a élucidé la composition du complexe IPIA, caractérisé certains constituants du point de vue chimique et défini la structure de certaines des toxines de fruits de mer responsables d'une atteinte neurologique ou diarrhémique. Autrefois, faute de connaissances chimiques suffisantes, la plupart des mesures étaient effectuées par titrage biologique sur la souris, méthode de nature non spécifique mais qui reste encore la seule utilisée en pratique pour le contrôle de qualité des aliments d'origine marine. Cette méthode n'est pas suffisamment sensible pour l'analyse des échantillons cliniques, de sorte qu'il faudra mettre au point des méthodes de détection spécifiques et sensibles sur la base des dernières acquisitions.

Les associations entre biotoxines aquatiques et intoxications humaines ne reposent pas sur une identification précise de l'agent causal dans l'organisme, mais sur l'apparition de certains symptômes aigus après consommation de certaines denrées alimentaires qui contiennent les principes toxiques incriminés. L'aspect clinique est variable mais, en général, le système nerveux et l'appareil digestif sont atteints. Il se peut même que, dans certains cas, la symptomatologie des intoxications dues à différentes biotoxines de ce groupe soit semblable, de sorte que des méthodes d'analyse spécifique seraient souhaitables pour faciliter le diagnostic.

Le présent document est consacré aux phycotoxines et à la tétrodontoxine. Il ne traite pas d'autres entités morbides bien connues qui mettent en cause des agents présents dans l'eau et infectent l'homme directement ou contaminent les poissons et les fruits de mer, d'où la production de toxines pendant la préparation et la conservation des aliments. C'est ainsi que le problème de la scombrottoxine n'est pas abordé, pas plus que celui des allergogènes présents dans les fruits de mer dont la consommation détermine des troubles allergiques. D'autres maladies provoquées par des toxines encore mal définies et d'origine incertaine (par exemple le clupéotoxisme, l'intoxication hallucinatoire par certains poissons) ne sont pas traitées. Les aspects hygiéniques des poissons et des fruits de mer en général ont été examinés dans trois autres publications de l'OMS (OMS, 1974, 1979, 1983), ainsi que dans l'article de Wood (1976). Le terme "biotoxines aquatiques" est utilisé ici, conformément à l'exemple du Groupe de travail sur les biotoxines aquatiques de la Commission de chimie alimentaire de l'IUPAC, qui a étudié les méthodes d'analyse des biotoxines marines (toxines de dinoflagellés) et des biotoxines d'eau douce (toxines de cyanophycées) (Krogh, 1983).

Aux fins du présent document, sont considérés comme algues les organismes unicellulaires ou multicellulaires capables d'effectuer la synthèse photochimique au moyen des chloroplastes, organites cellulaires contenant de la chlorophylle, des carotènes et des xanthines. Comme il s'agit de cellules eucaryotes, les algues font partie des protistes, l'un des 5 règnes (Margulis & Schwartz, 1982). Les algues marines unicellulaires examinées dans le présent document appartiennent toutes aux dinoflagellés ou péridiniens. A l'intérieur de plusieurs des genres de dinoflagellés, il existe des espèces dont les cellules ne contiennent pas de chloroplastes et, de ce fait, ne sont pas des algues véritables. Cependant, dans le présent contexte, tous les dinoflagellés sont considérés comme des algues et l'on s'est basé sur la monographie de Dodge (1982), ouvrage de référence en taxonomie des dinoflagellés. Contrairement aux dinoflagellés eucaryotes, les algues bleu-vert (cyanophycées) sont constituées de cellules plus primitives (du point de vue morphologique), les procaryotes, et, dans le système ci-dessus, sont rangées parmi les monera et souvent qualifiées de cyanobactéries. Il s'agit d'organismes unicellulaires, coloniaux ou filamenteux que l'on rencontre dans l'eau douce comme dans l'eau de mer. Dans le présent document, l'ouvrage de référence utilisé pour la taxonomie des cyanophycées est celui de Komarek (1958).

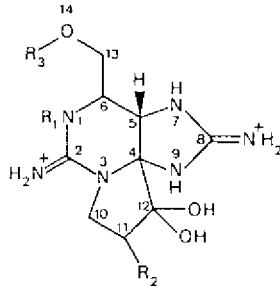
1. TOXINES RESPONSABLES D'UNE INTOXICATION PARALYTIQUE PAR LES FRUITS DE MER

Les intoxications aiguës consécutives à la consommation de fruits de mer constituent un syndrome connu depuis plusieurs siècles. L'étiologie en a été élucidée pour la première fois au cours de notre siècle, après les investigations qui ont eu lieu en Californie au cours des années 20, après plusieurs épisodes d'intoxications mortelles associées à la consommation de moules (Meyer et al., 1928; Sommer & Meyer, 1937). Un document traitant des intoxications paralytiques par les fruits de mer a récemment été publié (Halstead & Schantz, 1984).

1.1 Propriétés et méthodes d'analyse

1.1.1 Propriétés chimiques

La chimie des toxines responsables des intoxications paralytiques par les fruits de mer (IPIA) a fait l'objet de mises au point par Shimizu (1978) et par Schantz (1980). Les toxines IPIA sont un groupe de toxines produites par des dinoflagellés du genre Gonyaulax. Le premier agent caractérisé sur le plan chimique a été la saxitoxine, d'abord découverte dans les fruits de mer de Californie, mais dont on sait aujourd'hui qu'elle est particulièrement abondante chez la palourde jaune d'Alaska, Saxidomus giganteus, qui lui a donné son nom. On sait que la saxitoxine est un dérivé de la tétrahydropurine (Fig. 1) (Bordner et al., 1975; Schantz et al., 1975). Il s'agit d'une substance solide blanche fortement hygroscopique, soluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol mais pratiquement insoluble dans la plupart des solvants organiques non polaires. C'est une substance fortement basique qui comporte deux groupes titrables de pK_a respectivement égal à 8,2 et à 11,5, de masse moléculaire relative 299 (Schantz et al., 1961). Par la suite, on a caractérisé sur le plan chimique plusieurs autres toxines du groupe IPIA, à savoir l'hydroxy-1 saxitoxine (néosaxitoxine) (Shimizu et al., 1978), le sulfate d'hydroxy-11 saxitoxine et son épimère-bêta en 11 (Boyer et al., 1978), le sulfate d'hydroxy-11 néosaxitoxine et son épimère-bêta en 11 (Wichmann et al., 1981; Genenah & Shimizu, 1981) (Fig. 1). Les quatre derniers composés, désignés sous le nom de gonyautoxines II, III I et IV, par Shimizu et al. (1976) ainsi que par Alam et al. (1982), sont légèrement basiques mais ne se distinguent pratiquement pas de la saxitoxine par leurs autres propriétés. De façon générale, les toxines IPIA sont thermostables en milieu acide, mais extrêmement instables et facilement oxydées en milieu alcalin.



WVO 84534

	R ₁	R ₂	R ₃
1) saxitoxine	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{-C-NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$
2) néosaxitoxine	-OH	-H	$\begin{array}{c} \text{-C-NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$
3) gonyautoxine I	-OH	$-\alpha\text{OSO}_3^-$	$\begin{array}{c} \text{-C-NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$
4) gonyautoxine II	-H	$-\alpha\text{OSO}_3^-$	$\begin{array}{c} \text{-C-NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$
5) gonyautoxine III	-H	$-\beta\text{OSO}_3^-$	$\begin{array}{c} \text{-C-NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$
6) gonyautoxine IV	-H	$-\beta\text{OSO}_3^-$	$\begin{array}{c} \text{-C-NH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$
7) gonyautoxine V	-H	-H	$\begin{array}{c} \text{-C-N-SO}_3^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$
8) gonyautoxine VI	-OH	-H	$\begin{array}{c} \text{-C-N-SO}_3^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$
9) gonyautoxine VIII	-H	$-\beta\text{OSO}_3^-$	$\begin{array}{c} \text{-C-N-SO}_3^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$
10) épimère de la gonyautoxine VIII	-H	$-\alpha\text{OSO}_3^-$	$\begin{array}{c} \text{-C-N-SO}_3^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$
11) sulfocarbamoyle gonyautoxine I	-OH	$-\beta\text{OSO}_3^-$	$\begin{array}{c} \text{-C-N-SO}_3^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$
12) sulfocarbamoyle gonyautoxine IV	-OH	$-\alpha\text{OSO}_3^-$	$\begin{array}{c} \text{-C-N-SO}_3^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$
13) dècarbamoyle saxitoxine	-H	-H	-H

Fig. 1 Structure des toxines déterminant une intoxication paralytique par les fruits de mer. Adapté d'après Genenah & Shimizu (1981), Wichmann et al. (1981), Hall (1982), Harada et al. (1982) et Harada et al. (1983).

Récemment, on a isolé, à la fois chez des dinoflagellés et des fruits de mer, un nouveau groupe de composés IPIA possédant un groupement sulfocarbamoyle (Kobayashi & Shimizu, 1981; Hall, 1982; Harada et al., 1982a). Ces toxines n'ont qu'une faible toxicité tant qu'elles ne sont pas hydrolysées en forme plus active (N°7-12, Fig. 1). En outre, la décarbamoysaxitoxine, que l'on avait autrefois synthétisée au laboratoire, a été découverte dans la nature (Harada et al., 1983; Sullivan et al., 1983a). Ainsi, on connaît aujourd'hui 13 toxines IPIA.

1.1.2 Méthodes d'analyse bromatologique des IPIA

La question a fait l'objet d'une mise au point de la part de Krogh (1979). La méthode la plus couramment utilisée pour doser les IPIA est une épreuve biologique sur la souris qui ne donne pas parfaitement satisfaction car elle manque de sensibilité et donne des résultats extrêmement variables. Mais il existe d'autres méthodes chimiques de remplacement qui sont en cours de mise au point et dont certaines pourront être utilisées dans les programmes de surveillance des IPIA. Malgré ces insuffisances, l'épreuve sur la souris est la seule qui convienne aux fins des contrôles, les inconvénients de la méthode ayant alors moins d'importance.

1.1.2.1 Méthodes biologiques

a) Epreuve sur la souris

A l'occasion des études qui ont permis d'établir un lien entre les fruits de mer toxiques et les dinoflagellés producteurs de toxines (Gonyaulax catenella), Sommer & Meyer (1937) ont mis au point une épreuve biologique permettant de doser les toxines IPIA. Cette épreuve consiste dans l'injection intrapéritonéale à la souris d'un extrait acidifié de tissu de fruits de mer et dans la mesure du délai qui intervient avant la mort de l'animal. En normalisant les conditions de l'épreuve (poids de la souris, pH de l'extrait et teneur en sel) et en utilisant un étalon de saxitoxine purifiée (Schantz et al., 1958), on a pu mettre au point une méthode relativement fiable pour les titrages en routine. Lors d'essais comparatifs (McFarren, 1959), on a observé une erreur-type d'environ 20%. Cette technique est reconnue par l'Association of Official Analytical Chemists, qui lui a accordé en 1980 le statut officiel de méthode pratique et définitive de sorte qu'elle constitue jusqu'ici l'unique méthode d'analyse des IPIA qui soit couramment utilisée par les organismes de contrôle du monde entier (Adams & Miescier, 1980).

Etant donné que différentes souches de souris peuvent avoir une sensibilité inégale aux toxines IPIA, il faut établir la sensibilité des souris constituant la colonie utilisée pour l'épreuve en calculant un facteur correctif d'après l'effet d'une injection, par voie intrapéritonéale, d'une dose donnée de saxitoxine étalon. Les extraits acidifiés de fruits de mer sont essayés sur quelques animaux de façon à déterminer la dilution de l'extrait qui tue en 5-7 min des souris pesant 19-21 g, conditions dans lesquelles l'épreuve a sa sensibilité maximale. Dans l'épreuve proprement dite, la durée nécessaire pour observer la mort des animaux est transformée en unités souris (US) à partir desquelles on peut calculer la concentration de la toxine en appliquant le facteur correctif, à supposer que les toxines IPIA en cause sont la saxitoxine ou ses dérivés. Cette méthode permet de déceler des concentrations de saxitoxine ne dépassant pas 400 µg/kg, la sensibilité étant abaissée lorsque la teneur en sel (NaCl) de l'extrait augmente. Au voisinage du seuil de détection, la concentration trouvée pour la toxine peut être sous-estimée dans une proportion allant jusqu'à 60% (Schantz et al., 1958).

Bien que Sommer & Meyer (1937) aient estimé que les symptômes IPIA caractéristiques, par exemple la dyspnée, pourraient être utilisés dans l'épreuve sur la souris, ces symptômes sont variables selon les individus et selon différents facteurs tels que la vitesse d'absorption, le point d'injection, etc. (Kao, 1966). Le principe de l'épreuve sur la souris est de mesurer le temps qui s'écoule entre l'injection et la dernière inspiration de l'animal qui constitue un repère final plus clair. Les résultats de cette épreuve ne sont pas spécifiques : d'autres agents peuvent également déterminer la mort de l'animal dans un délai de 5-10 min après administration par voie intrapéritonéale. C'est ainsi que l'épreuve sur la souris ne permet pas de distinguer les toxines IPIA de la tétrodotoxine (Johnson & Mulberry, 1966, section 3), encore qu'une confusion entre les toxines IPIA et d'autres toxines soit improbable lorsqu'on connaît l'origine de l'échantillon.

b) Epreuve immunologique

Johnson & Mulberry (1966) ont mis au point une épreuve qui consiste à préparer un conjugué de toxine IPIA purifiée (saxitoxine) et de protéine, par condensation au formaldéhyde, puis à produire l'antitoxine correspondante sur le lapin. Les immunosérums ont été utilisés dans une épreuve d'hémagglutination et une épreuve de floculation en présence de bentonite au moyen de toxines IPIA extraites d'échantillons concentrés de palourde jaune, et ont provoqué une inhibition plus ou

moins importante. L'épreuve d'inhibition de l'hémagglutination s'est montrée légèrement plus sensible que l'épreuve sur souris tandis que le seuil de détection de l'épreuve d'inhibition de la floculation en présence de bentonite s'est montré comparable à celui de l'épreuve sur souris. La toxine du poisson-lune (tétrodotoxine), qui est décelable par l'épreuve sur souris n'a donné aucune réaction dans les autres épreuves. La méthode est perturbée par un phénomène de saturation et ne convient pas pour le dosage des toxines IPIA dans les fruits de mer puisqu'on a obtenu des réactions pratiquement identiques avec des extraits de teneur croissante en toxines.

1.1.2.2 Méthodes chimiques

Plusieurs techniques spectrophotométriques faisant appel à diverses réactions colorées ont été mises au point. La méthode la plus ancienne (McFarren et al., 1958, 1959) était fondée sur la réaction de Jaffe (colorimétrie du reste guanidine). Cette méthode est peu satisfaisante, avec un seuil de détection de 1000-1500 µg/kg; en outre, la présence d'autres dérivés de la guanidine présents à l'état naturel est gênante.

Une méthode fluorimétrique a été mise au point pour le dosage de la saxitoxine (Bates & Rapoport, 1975; Gershey et al., 1977; Bates et al., 1978); elle comporte une extraction en milieu acide, une purification sur colonne échangeuse faiblement acide et l'oxydation de l'éluat, en milieu alcalin, par le peroxyde d'hydrogène. Le dérivé purinique fluorescent ainsi obtenu est dosé par spectrophotométrie. On peut ainsi mesurer dans des fruits de mer contaminés des concentrations ne dépassant pas 4,0 µg de saxitoxine par kg. Des essais ultérieurs en vue d'appliquer cette méthode en associant à une séparation chromatographique des diverses toxines IPIA ont échoué car des composés hydroxylés en N-1, tels que la néo-saxitoxine et les gonyautoxines I et IV, n'ont pas donné de produit fluorescent (Bates et al., 1978; Buckley et al., 1978). Dans certains fruits de mer contaminés, ces derniers composés peuvent représenter l'essentiel des produits toxiques. Dans une étude où l'on comparait l'épreuve biologique sur souris à une technique Bates-Rapoport modifiée, cette dernière a donné des résultats supérieurs de 11-22% par rapport à ceux de l'épreuve sur souris (Shoptaugh et al., 1981).

Récemment, on a publié une technique de chromatographie en phase liquide sous haute pression dans laquelle on sépare les toxines sur colonne à éléments cyanurés et à phase greffée avant de procéder à une détection par fluorescence après oxydation, en milieu alcalin, par le periodate (Sullivan &

Iwaoka, 1983). On a ainsi pu identifier et mesurer la teneur de six toxines du groupe IPIA (saxitoxine, néosaxitoxine, gonyautoxines I-IV), les résultats étant correctement corrélés avec ceux fournis par l'épreuve sur souris (Sullivan et al., 1983b).

1.2 Sources et présence dans l'environnement

1.2.1 Phycotoxines

On trouve des toxines IPIA dans certaines algues marines unicellulaires connues sous le nom de dinoflagellés et appartenant au phylum Dinophyta. La plupart des dinoflagellés producteurs de toxines IPIA font partie du genre Gonyaulax; il s'agit des espèces G. tamarensis, G. catenella, G. acatenella, G. monilata et G. polyedra (Prakash, 1967; Schmidt & Loeblich, 1979). On considère que G. excavata est une variété de G. tamarensis (Taylor, 1975). D'autres végétaux à thèques producteurs de toxines existent dans le genre Pyrodinium, par exemple P. bahamense (Wall, 1975; Harada et al., 1982a) et P. phoneus, encore que ce dernier organisme soit probablement identique à G. tamarensis (Taylor, 1975). Les membres toxiques de l'espèce P. bahamense se sont vus attribuer le statut de variété, sous le nom de P. bahamense var. compressa, par opposition aux membres non toxiques, désignés sous le nom de P. bahamense var. bahamense (Steidinger et al., 1980).

Les dinoflagellés comptent parmi les principaux constituants du phytoplancton marin. Il s'agit d'organismes unicellulaires de 40 à 50 µm de diamètre, qui sont propulsés par deux flagelles; certains sont bioluminescents. En plus de la forme mobile, certains dinoflagellés, par exemple G. excavata, produisent des kystes quiescents (zygotes) par suite de leur reproduction sexuée (Dale, 1977). Dépourvus de flagelles, ces kystes s'enfoncent dans l'eau et s'accumulent à l'interface entre les sédiments et l'eau où ils passent l'hiver. Dans les conditions du laboratoire, on observe la transformation des cellules mobiles en un autre type de kyste (kyste temporaire) sous l'influence des contraintes de l'environnement, par exemple une basse température (Fig. 2). Les cellules mobiles se reproduisent par voie non sexuée, par scissiparité.

Les espèces du genre Gonyaulax produisent des toxines de toxicité variable, comme l'indique le tableau 1.

La toxicité varie non seulement d'une espèce à l'autre mais également selon les souches d'une même espèce (Schmidt & Loeblich, 1979). On a rencontré, parfois dans un même lieu, des souches toxiques et non toxiques de G. tamarensis (Yentsch et al., 1978). Du point de vue biochimique, ces observations pourraient indiquer que les toxines IPIA sont des métabolites

Environ 50 % des fluorures contenus dans les effluents sont éliminés par le traitement biologique (Masuda, 1964), tandis que le traitement chimique par des sels d'aluminium, de fer ou de calcium entraîne la précipitation de vastes quantités de fluorures. De ce fait, les effluents provenant de régions où l'on pratique la fluoration de l'eau n'ont que peu d'influence sur la teneur finale en fluorures des eaux douces où sont rejetés ces effluents (Singer & Armstrong, 1977).

3.3 Fluorures dans l'air

La présence de traces de fluorures dans l'atmosphère des collectivités rurales et des villes s'explique à la fois par les activités humaines et par l'existence de sources naturelles. La dispersion naturelle des fluorures dans l'air constitue un phénomène connu de longue date dans les régions d'activité volcanique. La contribution de cette source à la présence de fluorures dans l'atmosphère terrestre est de 1 à 7 millions de tonnes par an (Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980). Les autres sources naturelles de fluorures atmosphériques sont les poussières arrachées aux sols et les gouttelettes d'eau de mer entraînées dans l'atmosphère par les vents. Cependant, la majeure partie des fluorures qu'on trouve dans l'atmosphère au voisinage des agglomérations urbaines provient des activités humaines. Aux Etats-Unis d'Amérique, on a estimé que, en 1968, plus de 155 000 tonnes de fluorures avaient été rejetées dans l'atmosphère par les centrales électriques et les principales industries (Smith & Hodge, 1979). L'industrie de l'aluminium y a contribué à concurrence d'environ 10 %. Les autres sources industrielles sont les aciéries, les usines de production de superphosphates ou de céramique, les centrales électriques alimentées au charbon, les briqueteries, les verreries et les raffineries de pétrole. Dans ces industries, l'exposition professionnelle est souvent de l'ordre de 1 mg/m^3 .

La quantité de fluorures atmosphériques augmente en même temps que l'urbanisation du fait de l'utilisation de combustibles contenant des fluorures (houille, bois, pétrole et tourbe) et par suite de la pollution provoquée par les sources industrielles. Dans les différents types de houille, on trouve des fluorures à une concentration allant de 4 à 30 g/kg (MacDonald & Berkeley, 1969; Robinson et al., 1972). La consommation accrue de combustible pendant les mois d'hiver se traduit par l'augmentation de la teneur de l'air en fluorures. Cependant, dans les zones fortement peuplées, ce n'est qu'occasionnellement que cette concentration atteint $2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Dans une étude de 3 ans, Thompson et al. (1971) ont constaté que la concentration des fluorures ne dépassait $1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ que dans 0,2 % seulement des échantillons

recueillis en zone urbaine. Le maximum était de $1,89 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Aux Etats-Unis d'Amérique, l'étude de la concentration atmosphérique des fluorures dans certaines collectivités a montré que cette concentration variait de $0,02$ à $2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980). Les données recueillies dans ce pays sont en accord avec les observations faites en Europe par Lee et al. (1974). En République fédérale d'Allemagne, à proximité du gros centre industriel de Duisburg, Schneider (1968) a trouvé une concentration moyenne de $1,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 90 % des valeurs mesurées tombant dans l'intervalle $0,5-3,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Au voisinage immédiat d'usines produisant des fluorures ou traitant des matières brutes contenant des fluorures, ces sels peuvent atteindre une concentration nettement plus élevée dans l'air ambiant mais pendant une courte période. Les valeurs signalées relativement récemment pour la concentration atmosphérique des fluorures à proximité d'usines émettrices de fluorures sont généralement plus faibles que les valeurs anciennes, par suite des progrès techniques de limitation des émissions.

Les fluorures déversés dans l'air existent à la fois sous forme gazeuse et sous forme de particules. Les fluorures particulaires présents dans l'air à proximité des fonderies d'aluminium sont de granulométrie variée, allant de $0,1$ à environ $10 \mu\text{m}$ (Less et al., 1975; Davison, sous presse).

3.4 Fluorures dans les produits alimentaires et les boissons

Il existe plusieurs mises au point approfondies sur la teneur des aliments en fluorures, par exemple celles de McClure (1949), Truhaut (1955), Kumpulainen & Koivistonon (1977) et Becker & Bruce (1981). Des dosages très complets ont été effectués en Finlande (Koivistonon, 1980), en République fédérale d'Allemagne (Oelschläger, 1970) et en Hongrie (Toth & Sugar, 1978; Toth et al., 1978). Becker & Bruce (1981) ont compilé les données provenant d'études effectuées avant 1956 et d'études effectuées depuis une vingtaine d'années (Tableau 1). A l'exception du poisson, les valeurs les plus récentes sont en général légèrement plus faibles; pour la viande et les céréales et produits dérivés, l'écart est parfois considérable. On relève d'autres différences importantes entre les valeurs indiquées dans certaines des communications.

Tableau 1. Teneur en fluorures des aliments, selon diverses études^a

Produits alimentaires	Avant 1956 ^b	Gelschlager (1970)	Toth & Sugar Toth et al. (1978)	Koivistoinen (1980)
		(mg/kg de substance fraîche)		
Produits à base d'oeufs	0,3 - 1,4	-	-	0,3 - 1,7
Froment complet	0,1 - 3,1	0,1 - 0,2	0,1 - 0,4	0,2 - 1,4
Froment blanc	0,2 - 0,9	-	-	0,1 - 0,9
Autres produits céréaliers	0,1 - 4,7	(riz 0,1 - 10,7)	-	0,1 - 2,5
Légumineuses	0,1 - 1,3	0,1 - 14,1 ^c	0,1 - 0,2	0,1 - 1,3
Légumes-racines	0,1 - 1,2	0,1 - 0,2	0,1 - 0,5	0,1 - 0,2
Légumes-feuilles	0,1 - 2,0	0,1 - 1,1	0,1 - 1,0	0,1 - 0,8
Autres légumes	0,1 - 0,6	0,1 - 0,3	0,1 - 0,4	0,1 - 0,3
Fruits	0,1 - 1,3	0,1 - 0,7	0,1 - 0,4	0,1 - 0,5
Margarine	0,1	-	-	-
Lait	0,1 - 0,1	<0,1	0,1	0,1
Beurre	1,5	-	-	-
Fromage	0,1 - 1,3	0,3	-	0,3 - 0,9
Porc, frais	0,2 - 1,2	0,3	0,2 - 0,3	0,1 - 0,3
Porc, salé	1,1 - 3,3	-	0,1 - 0,2	-
Boeuf	0,2 - 2,0	0,2	0,2 - 0,3	0,1 - 0,3
Autres viandes	0,1 - 1,2	-	0,2 - 0,7	0,1 - 0,2
Abats	0,1 - 2,6	0,3 - 0,5	0,2 - 0,6	0,1 - 0,3
Sang	<0,1	-	-	<0,2
Saucisses	1,7	0,3	0,1 - 0,6	0,1 - 0,4
Filets de poisson	0,2 - 1,5	1,3 - 5,2	1,3 - 2,5	0,2 - 3,0
Poisson en conserve	4,0 - 16,1	-	3,8 - 9,4	0,9 - 8,0
Fruits de mer	0,9 - 2,0	-	-	0,3 - 1,5
Oeufs	0,1 - 1,2	<0,1	0,1 - 0,2	0,3
Thé, feuilles	3,2 - 178,8	100,8 - 143,6	-	-
Thé, boisson	1,2	1,6 - 1,8	-	0,5

^a D'après Becker & Bruce (1981)

^b Danielsen & Gaarder (1955); Nömmik (1953); Truhaut (1955); Von Fellenberg (1948)

^c Produit séché

On a rapporté diverses valeurs pour la concentration des fluorures dans les légumes. Des valeurs pouvant atteindre 1-7 mg/kg de substance fraîche ont parfois été indiquées pour les épinards, le chou, la laitue et le persil, tandis que, pour les autres légumes, la concentration de 0,2-0,3 mg/kg est rarement dépassée. Il est probable que, dans certains cas, la concentration élevée des fluorures s'explique par une contamination à partir de l'air, du sol, de pesticides, etc. Il semble également probable qu'une contamination d'un genre ou d'un autre soit responsable des valeurs extrêmement élevées indiquées par Oelschläger (1970) et par Ohno et al. (1973) pour le riz poli, soit respectivement 10,7 et 11 mg/kg, car ces résultats n'ont pas été confirmés depuis.

D'après McClure (1949), la teneur en fluorures du porc frais et du boeuf frais varie de 0,2 à 2 mg/kg et, pour le boeuf salé, de 1,3 à 3,3 mg/kg de substance fraîche. Pour les animaux en bonne santé, aucune des études plus récentes n'a fait apparaître de valeurs dépassant 0,6 mg/kg de substance fraîche. En revanche, Szulc et al. (1974) ont observé une teneur en fluorures égale à 0,9 mg/kg de substance fraîche chez du bétail présentant des symptômes de fluorose. Le caractère incomplet du désossage explique peut-être en partie les valeurs élevées parfois indiquées pour le porc, le boeuf et le poulet. Kruggel et Fiels (1977) ainsi que Dolan et al. (1978) ont montré que la présence dans la viande de fragment d'os oubliés peut augmenter considérablement la teneur en fluorures, par exemple, des saucisses de Francfort. Les os sont très riches en fluorures : c'est ainsi qu'une teneur de 376-540 mg/kg de farine d'os a été signalée par Manson & Rahemtulla (1978) contre 260-920 mg/kg dans l'étude de Capar & Gould (1979). Cependant, la disponibilité des fluorures contenus dans les fragments d'os ingérés est plus faible que dans la viande.

Les valeurs indiquées pour la concentration des fluorures dans les filets de poisson sont très variables, allant de 0,1 à 5 mg/kg de substance fraîche. Cependant, comme les arêtes de poisson sont extrêmement riches en fluorures, il se peut que les valeurs élevées signalées s'expliquent par une préparation incomplète. Il est extrêmement probable que les fluorures contenus dans les arêtes expliquent les valeurs élevées trouvées dans les concentrés de protéines de poisson, par exemple 21-761 mg/kg de produit désséché selon Ke et al. (1970). Le poisson en conserve contient des quantités assez abondantes de fluorures, provenant principalement du squelette. Dans les études de Koivistonon (1980) aucune différence importante n'a été constatée entre la teneur en fluorures des filets de poisson selon qu'ils avaient été préparés à partir de poisson d'eau douce ou de poisson d'eau de mer.

La teneur en fluorures des eaux utilisées dans la production industrielle des aliments et dans la cuisson domestique influe sur la concentration de ces sels dans les produits prêts à la consommation. Ce phénomène est illustré au tableau 2. Martin (1951) a observé que la fixation, par les légumes, de fluorures à partir de l'eau de cuisson était proportionnelle à la teneur de l'eau en fluorures, pour des concentrations allant de 1 à 5 mg/litre. La teneur en fluorures des légumes était supérieure d'environ 0,7 mg/kg quand l'eau de cuisson contenait des fluorures au lieu d'être pratiquement exempte (Martin, 1951). De façon générale, la teneur en fluorures des produits alimentaires et des boissons traitées est supérieure d'environ 0,5 mg/kg quand l'eau servant à leur préparation contient des fluorures à la dose de 1 mg/litre au lieu d'être non fluorée (Marier & Rose, 1966; Auermann, 1973; Becker & Bruce, 1981). Il peut donc se faire que les produits alimentaires traités au moyen d'une eau fluorée aient une teneur en fluorures de 0,6-1,0 mg/kg au lieu de la valeur normale de 0,2-0,3 mg/kg (Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980).

Tableau 2. Influence de la teneur de l'eau en fluorures sur la concentration des fluorures dans les aliments

Produits alimentaires (mg/kg de substance fraîche)	Teneur de l'eau		Références
	0 - 0,2 mg/litre	1,0 mg/litre	
Produits panifiés	0,3 - 0,6	0,8 - 1,7	Auermann (1973)
Margarine	0,4	1,0 - 1,2	
Saucisses	0,4 - 1,8	0,7 - 3,3	
bière	0,3	0,7	Marier & Rose (1966)
Légumes (en conserve)	0,3 (0,1 - 0,4)	0,8 (0,6 - 1,1)	
Haricots et porc (en conserve)	0,3	0,8	
Fromage	0,2 - 0,3	1,3 - 2,2	Elgersma & Klomp (1975)

De façon générale, les substituts du lait de femme sont relativement plus riches en fluorures. Les aliments pour nourrissons, les bouillies, sirops et jus préparés avec une eau fluorée contiennent de 0,9 à 1,3 mg de fluorures par litre contre 0,2-0,5 mg/litre quand la préparation se fait au moyen d'une eau pauvre en fluor, c'est-à-dire en contenant moins de 0,2 mg/litre (Becker & Bruce, 1981). Des résultats similaires ont été obtenus par Singer & Ophaug (1979) qui ont aussi comparé la teneur en fluorures des jus de fruits préparés par dilution d'un concentré dans une eau fluorée ou non fluorée.

Les feuilles de thé sont en général très riches en fluorures avec des teneurs allant de 3,2-400 mg/kg de substance sèche (Association canadienne de santé publique, 1979). Environ 40-90 % des fluorures contenus dans ses feuilles sont entraînés par élution lors de l'infusion. La concentration des fluorures dans le thé préparé avec une eau contenant 0,1 mg de fluorures par litre est en moyenne de 0,85 mg/litre, avec une valeur supérieure de 3,4 mg/litre (Anderberg & Magnusson, 1977). De leur côté, Duckworth & Duckworth (1978) ont indiqué que la teneur en fluorures du thé préparé à partir de 12 marques différentes était comprise entre 0,4 et 2,8 mg/litre. Les auteurs ont estimé à 0,04-2,7 mg par jour la quantité de fluorures consommée par les buveurs de thé, tous âges confondus, du Royaume-Uni.

Les autres boissons sont généralement pauvres en fluorures. Cependant, il arrive que l'eau minérale contienne du fluor à une concentration supérieure à 1 mg/litre. Il est souhaitable que cette concentration soit indiquée sur la bouteille d'eau minérale ou tout autre récipient.

3.5 Apport total de fluorures pour l'homme

La quantité totale de fluorures ingérée par l'homme peut être déterminée à partir de la concentration de ces sels dans l'air, l'eau et les aliments. Comme on l'a indiqué plus haut, la concentration des fluorures présente des variations considérables de sorte qu'il faut s'attendre à une dispersion appréciable des quantités de fluorures ingérées par l'homme.

Chez un adulte, le volume gazeux mobilisé par jour est de l'ordre de 20 m³. Par suite, même si la concentration des fluorures dans l'air des villes atteignait parfois 2 µg/m³, la quantité de fluorures inhalée serait seulement de 0,04 mg/jour. Martin & Jones (1971) ont estimé qu'un habitant du centre de Londres inhalait chaque jour 0,001-0,004 mg de fluorures. D'après eux, cette quantité peut être multipliée par cinq à dix un jour de brouillard exceptionnel. Dans les villes d'Angleterre fortement industrialisées, ils ont estimé que la quantité maximale de fluorures inhalée chaque jour était de l'ordre de

0,01-0,04 mg. En République fédérale d'Allemagne, au voisinage immédiat d'une usine de production d'aluminium, la quantité de fluorures absorbée par inhalation a été estimée à 0,025 mg par jour (Erdmann & Kettner, 1975). Biersteker et al. (1977) ont estimé que des personnes vivant à proximité de deux sources industrielles de fluorures pouvaient inhaler 0,06 mg de fluorures un jour de pollution maximale. Des chiffres comparables ont été rapportés dans le cas des industries suédoises émettrices de fluorures (SOU, -1981). Comme une partie seulement des fluorures inhalés est fixée par l'organisme, l'apport effectif est inférieur à l'estimation ci-dessus.

L'exposition professionnelle a beaucoup augmenté l'apport total de fluorures. C'est le cas notamment dans l'extraction et le traitement de la fluorine, de la cryolithe et de l'apatite (dans les phosphates naturels sédimentaires). D'après le NIOSH (1977), les fluorures ont de nombreuses utilisations dans l'industrie : fondants dans la métallurgie, catalyseurs dans les réactions organiques, inhibiteurs de fermentation, agents de conservation du bois, agents de fluoration de l'eau de boisson, agents de blanchiment, anesthésique, pesticides, dentifrices et autres produits. En outre, ils sont utilisés ou libérés dans la fabrication de l'acier, du fer, du verre, de la céramique, de la poterie et des émaux, dans la coagulation du latex, dans l'enrobage des baguettes de soudage et dans le nettoyage du graphite, des métaux, des fenêtres et de la verrerie. A supposer que la quantité d'air mobilisée au cours d'une journée de travail soit de 10 m³, la quantité d'air inhalée pourrait atteindre le chiffre élevé de 10-25 mg par jour si la concentration atmosphérique des fluorures est comprise entre les limites d'exposition les plus fréquentes, à savoir 1-2,5 mg/m³ (BIT, 1980). Selon les conditions d'hygiène, l'apport oral de fluorures peut en outre être augmenté du fait de la contamination par des poussières en milieu industriel.

Les besoins en eau augmentent dans les climats chauds. Sur la base de la température moyenne maximale t_M (en degré Fahrenheit), Galagan & Vermillion (1957) ont donné une formule, très utilisée, pour le calcul de la concentration "optimale" des fluorures (en mg/litre) dans l'eau de boisson, dans les différentes zones climatiques : $0,34/(-0,038 + 0,0062 \times t_M)$. Dans les régions tempérées, la concentration "optimale" a été fixée à environ 1 mg/litre (section 6.1).

— Quand on estime l'apport de fluorures au cours des six premiers mois de la vie, il faut tenir compte du mode d'allaitement du nourrisson, au biberon ou au sein, car le lait maternel est très pauvre en fluorures. Les différentes

méthodes de préparation des substituts du lait maternel conduisent à des produits de teneur inégale en fluorures. Aux Etats-Unis d'Amérique, l'apport moyen quotidien de fluorures pendant les six premiers mois de vie des enfants nourris au biberon a été estimé à 0,09-0,13 mg/kg de poids corporel dans les régions où l'eau est fluorée et à une valeur minimale de 0,01-0,02 mg/kg dans les autres (Singer & Ophaug, 1979). En Suède, les estimations correspondantes sont de 0,13-0,20 mg/kg de poids corporel dans les régions où l'eau de boisson contient la quantité optimale de fluorures et de 0,05-0,06 mg/kg dans les régions pauvres en fluorures (Becker & Bruce, 1981). En revanche, les enfants nourris au sein reçoivent seulement 0,003-0,004 mg de fluorures par kilogramme de poids corporel en supposant que le lait maternel ait une teneur en fluorures de 0,025 mg/litre (Ericsson, 1969). La teneur en fluorures du lait de femme est pratiquement identique qu'il y ait ou non fluoration de l'eau (Backer Dirks et al., 1974).

De l'âge de 6 mois à 12 mois, l'apport de fluorures découle principalement de la proportion d'eau du robinet utilisée pour la préparation des aliments du nourrisson. De 1 à 12 ans, environ la moitié de l'apport de liquides nécessaire peut consister en lait de vache ayant une teneur en fluorures de 0,10 mg/litre (Backer Dirks et al., 1974) ou légèrement plus.

La consommation d'eau dans un climat tempéré, soit directement, soit par l'intermédiaire des aliments, a été estimée à 0,5-1,1 litre par jour pour les enfants de 1 à 12 ans (McClure, 1953). McPhail & Zacherl (1965) ont calculé que la quantité totale d'eau nécessaire pour les enfants de 1 à 10 ans était de 0,7-1,1 litre par jour.

La quantité de fluorures ingérée par les adultes avec les aliments et l'eau de boisson a été évaluée dans plusieurs études. Le tableau 3 réunit des données pour des régions où l'eau de boisson est pauvre en fluorures, avec une concentration inférieure à 0,4 mg/litre. On voit que l'apport quotidien de fluorures ne dépasse pas 1,0 mg. Cependant, certaines habitudes nationales, par exemple la consommation de thé en Asie et celle de fruits de mer dans d'autres parties du monde, peut avoir de l'importance. Les diverses estimations diffèrent sensiblement, peut-être par suite de la méthode d'analyse appliquée. Il se peut aussi que ces différences tiennent au calcul du poids ou de la proportion des différents éléments entrant dans la constitution du régime alimentaire caractéristique. La ration totale peut contenir en moyenne 2,7 mg de fluorures par jour dans les collectivités où l'eau est fluorée contre 0,9 mg/jour dans les autres (Kumpulainen & Koivistoinen, 1977). Les estimations de l'apport quotidien de fluorures dans les régions où l'eau est fluorée varient, selon

Tableau 3. Apport quotidien de fluorures chez les adultes de régions où l'eau de boisson est pauvre en fluorures (<0,4 mg/litre)^a

Référence	Quantité de fluorures dans les aliments	Quantité de fluorures dans les boissons (mg par jour)	Apport total	Observations
Armstrong & Knowlton (1942)	0,27-0,32	-	-	Analyse de 3 repas du personnel hospitalier, pas d'eau
Machle et al. (1942)	0,16 0,54 max	0,30 ^b 0,75	0,46	Analyse de l'apport quotidien d'une personne pendant 40 semaines
McClure et al. (1944)	0,3-0,5	-	-	Analyse du régime alimentaire normal d'hommes jeunes
Haw & Smith (1954b)	0,43-0,76	0,0-0,03	0,43-0,79	Analyse du régime alimentaire de 3 jeunes femmes évitant la consommation des produits riches en fluorures (thé, poisson)
Danielsen & Gaarder (1955)	0,56-0,57	-	-	Apport calculé pour des sujets âgés de plus de 14 ans
Cholak (1960)	0,3-0,8	-	-	A l'exclusion des fluorures contenus dans l'eau de boisson
Karmer et al. (1974)	0,8-1,0 ^b	-	-	Analyse du régime alimentaire dans les hôpitaux généraux de 4 villes, 3 repas, ni boisson ni alimentation entre les repas
Osis et al. (1974)	0,7-0,9 ^b	-	-	Voir Kramer et al. (1974)
Singer et al. (1980)	0,37	0,54	0,91	
Becker & Bruce (1981)	0,41	0,20	0,61	Calcul effectué d'après l'analyse du panier de la ménagère et les statistiques sur la consommation alimentaire

^a D'après Becker & Bruce (1981).

^b y compris thé/café.

les études, de 1,0 à 5,4 mg (Tableau 4). Ces chiffres correspondent aux valeurs indiquées dans un certain nombre de publications relatives à l'U.R.S.S. (Gabovich & Ovrutskiy, 1969). Compte tenu de la teneur inégale en fluorures des diverses denrées alimentaires, l'apport individuel de fluorures peut présenter des variations considérables. On peut donc rencontrer des sous-groupes dont l'exposition aux fluorures du fait du régime alimentaire est très forte ou très faible.

A proximité d'un établissement industriel rejetant des fluorures dans l'environnement, une contamination limitée des légumes et fruits peut augmenter l'apport total de fluorures d'environ 1,0 % et 1,7 % selon que, dans la localité, l'eau est ou non fluorée (Jones et al., 1971). La quantité de fluorures ingérée avec les produits d'origine animale est pratiquement inchangée par la pollution industrielle de l'air (Etats-Unis d'Amérique NAS, 1971; Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980). De ce fait, on n'a pu observer aucune augmentation de la concentration des fluorures dans les tissus mous de bovins qui avaient un apport élevé de fluorures, étaient atteints de fluorose dentaire grave et présentaient une très forte concentration de fluorures au niveau des os (Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980). Backer Dirks et al. (1974) ont indiqué que la concentration normale des fluorures dans le lait de vache était de 0,10 mg/litre mais de 0,8 mg/litre dans le cas des animaux mis aux pâturages à proximité d'une fabrique d'aluminium. La pollution industrielle par les fluorures s'est révélée sans effet sur les oeufs de volaille (Balazowa & Huchan, 1969; Ripper, 1972).

Des dangers pour la santé ont été associés à la pollution par les fluorures à proximité des sources industrielles. Une fluorose "de voisinage" a été décrite dès 1912 chez les bovins. Des études de dépistage des cas à proximité d'installations émettrices de fluorures, en République fédérale allemande, a révélé plusieurs cas de fluorose osseuse humaine. Le nombre total de cas indiqué était d'une cinquantaine, pour la plupart des cas bénins d'ostéosclérose et d'épaississement périostique, mais un examen clinique détaillé n'a été effectué que pour quelques patients (Schmidt, 1976a,b; Franke et al., 1978). La plupart de ces patients résidaient depuis au moins 20 ans dans un rayon de 2 km autour de la source. Quelques cas complémentaires ont été étudiés par Smith & Hodge (1979). Moller & Poulsen (1975) ont incriminé les poussières rejetées par une mine de phosphates pour expliquer une fluorose dentaire étendue frappant plusieurs centaines d'enfants qui habitaient à 1-1,5 km de l'exploitation minière. Ainsi, plusieurs cas d'anomalies squelettiques ont été observés dans les rares études de dépistage conduites à proximité d'établissements de production rejetant

Tableau 4. Apport quotidien de fluorures chez les adultes de régions où l'eau de boisson est fluorée (environ 1 mg/litre)

Référence	Quantité de fluorures dans les aliments	Quantité de fluorures dans les boissons (mg par jour)	Apport total	Observations
San Filippo & Battistone (1971)	0,75-0,90	1,3-1,5	2,1-2,4	Analyse de 4 échantillons du panier de la ménagère
Harier & Rose (1966)	1,0-2,1	1,0-3,2	1,9-5,0	Calcul effectué d'après la ration alimentaire de 4 employés de laboratoire
Spencer et al. (1969)	1,2-2,7	1,6-3,2	3,6-5,4	Analyse de la ration alimentaire de 9 patients soumis à un régime hypocalcique
Kramer et al. (1974)	1,7-3,4 ^a			Analyse de la ration alimentaire dans les hôpitaux de 12 villes, 3 repas par jour, sans boisson ni alimentation entre les repas
Osis et al. (1974)	2,0 ^a			Analyse de la ration alimentaire dans les hôpitaux de 6 villes, 3 repas, sans boisson ni alimentation entre les repas
Osis et al. (1974)	1,6-1,8 ^b			Analyse d'un régime métabolique, 3 repas sans alimentation ni boisson entre les repas
Singer et al. (1980)	0,33-0,59	0,61-1,1	0,99-1,7	Calcul effectué d'après l'analyse d'échantillons du panier de la ménagère et d'après les statistiques de consommation alimentaire
Koivistoinen (1980)	0,50 ^b			
Becker & Bruce (1981)	0,41	1,6-1,9	2,0-2,3	Calcul effectué sur la base d'analyses et d'après les statistiques de consommation alimentaire

^a y compris thé/café.

^b y compris les liquides, à l'exclusion de l'eau de boisson.

des fluorures. Dans tous ces cas, les techniques mises en oeuvre pour limiter les émissions étaient anciennes, voire dépassées.

Chez l'homme, il peut aussi y avoir un apport iatrogène. On admet fréquemment que l'emploi de dentifrice et de bains de bouche fluorés se traduit par un apport quotidien d'environ 0,25 mg de fluorures (Ericsson & Forsman, 1969), bien que l'apport individuel puisse à priori être plus élevé. La prise accidentelle de comprimés de fluorure de sodium n'a qu'occasionnellement provoqué l'intoxication d'enfants (Spoerke et al., 1980; Duxbury et al., 1982). Des effets indésirables ont été attribués à l'ingestion quotidienne de quantités considérables de fluorures pour le traitement de l'ostéoporose (Grennan et al., 1978). Certains anesthésiques gazeux sont des dérivés fluorés et, après inhalation, des ions fluorures peuvent être libérés, d'où une exposition interne considérable (Marier, 1982).

4. CHIMIOBIOCINETIQUE ET METABOLISME

4.1 Absorption

L'absorption de fluorures après pénétration dans les voies digestives est conditionnée par un certain nombre de facteurs tels que la nature physico-chimique des fluorures en cause et les caractéristiques et le volume des autres ingesta (Etats-Unis d'Amérique NAS, 1971). Les fluorures en solution sont rapidement et presque entièrement absorbés dans les voies digestives, probablement par simple diffusion (Carlson et al., 1960a). Les fluorures provenant de substances insolubles ou faiblement solubles, par exemple le fluorure de calcium et la cryolithe, sont moins facilement absorbés. Cependant, certains fluorures peuvent se dissoudre plus facilement dans l'estomac par suite du faible pH qui y règne, et il y a alors formation d'acide fluorhydrique. Ce composé traverse très facilement les membranes biologiques et sa réactivité chimique constitue probablement la cause des symptômes qu'on observe au niveau gastro-intestinal après l'ingestion de quantités élevées. De récentes études de bilan montrent que moins de 10 % des fluorures ingérés sont excrétés dans les fèces, la proportion exacte dépendant des circonstances (Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980) (section 4.3.2). La présence simultanée d'ions fixant énergiquement les fluorures, spécialement d'ions calcium, diminue l'absorption des fluorures (Ekstrand & Ehrnebo, 1979). Par comparaison avec le calcium, le phosphate et le magnésium, l'aluminium réduit beaucoup plus efficacement l'absorption des fluorures. C'est ainsi que chez des patients traités par des anti-acides contenant de l'aluminium, l'absorption des fluorures a été ramenée à environ 40 % de sa valeur tandis que le taux de rétention revenait à zéro (Spencer et al., 1980).

En milieu industriel, les voies respiratoires constituent la principale voie d'absorption des fluorures, tant gazeux que particulaires. Le fluorure d'hydrogène étant très soluble dans l'eau, il se fixe rapidement au niveau des voies respiratoires supérieures (Dinman et al., 1976a). Selon leurs caractéristiques aérodynamiques, les particules contenant des fluorures se déposent au niveau du rhinopharynx, de l'arbre trachéo-bronchique et des alvéoles (Task Group on Lung Dynamics, 1966).

L'absorption percutanée de fluorures n'a été rapportée que dans le cas de brûlures consécutives à une exposition à l'acide fluorhydrique (Burke et al., 1973).

4.2 Rétention et distribution

4.2.1 Le bilan des fluorures

Les fluorures absorbés par l'organisme humain circulent et se fixent dans les tissus principalement au niveau du squelette, ou sont excrétés, essentiellement dans les urines. La fixation dans les tissus calcifiés et l'excrétion urinaire semblent s'effectuer rapidement (Charkes et al., 1978). La libération lente qui se produit à partir du squelette fait augmenter la concentration des fluorures dans le sang et les urines. Compte tenu de ce facteur, les récentes études de bilan (Maheswari et al., 1981; Spencer et al., 1981) effectuées sur un certain nombre de sujets gardés en observation pendant plusieurs semaines conduisent à fixer le taux de rétention à 35-48 %. Ainsi, ces résultats confirment en gros les observations antérieures de Largent & Heyroth (1949) selon qui la rétention des fluorures, en cas d'ingestion excessive, serait d'environ 50 %. Des études métaboliques complémentaires ont été effectuées à l'aide de fluorures radioactifs (marqués au fluor-18) chez des sujets bien portants et chez des malades (Charkes et al., 1978). En utilisant les données déjà publiées, ces auteurs ont effectué une simulation sur ordinateur d'un modèle compartimental applicable à la cinétique des fluorures. D'après les résultats, il semble que les os fixent environ 60 % des fluorures injectés par voie intraveineuse, la durée de demi-fixation étant seulement dans ce cas d'environ 13 min; par suite, les concentrations diminuent rapidement dans le sang et dans les liquides extracellulaires. Après ingestion de fluorure de sodium, la concentration plasmatique évolue beaucoup plus lentement, l'hémikrèse étant de l'ordre de 3 h (Ekstrand et al., 1977a). Cette évolution plus lente s'explique peut-être par une durée d'absorption supérieure. Environ 99 % des fluorures présents dans l'organisme se situent au niveau du squelette. Le reste se répartit entre le sang et les tissus mous.

4.2.2 Sang

Le sang constitue le moyen de transport des fluorures. Environ 75 % des fluorures sanguins sont contenus dans le plasma, le reste se situant principalement à la surface ou à l'intérieur des globules rouges (Carlson et al., 1960b; Hosking & Chamberlain, 1977). La concentration plasmatique totale des fluorures indiquée dans les publications diffère de plusieurs ordres de grandeur selon qu'il s'agit d'une publication antérieure à 1965 ou d'une publication plus récente. Ces écarts importants s'expliquent peut-être par la qualité

inégale des analyses. On admet aujourd'hui en général que les fluorures présents dans le sérum humain le sont à la fois sous forme ionisée et non ionisée. Cette conclusion tire son origine d'une observation de Taves (1968a) qui a indiqué que la concentration sérique des fluorures totaux était plus élevée quand le dosage se faisait au moyen d'une électrode spécifique, après incinération, que lorsqu'on se servait de la méthode dosant les fluorures ionisés, sans incinération de l'échantillon. Taves (1968a,b) a constaté que la fraction non ionisée n'était pas échangeable avec les fluorures radioactifs et qu'il était impossible de l'extraire du sérum humain par ultrafiltration. L'électrophèse du plasma humain à pH 9,0 a permis de séparer nettement les fluorures organiques du fluor non ionisé qui migrait avec l'albumine (Taves 1968c). Guy et al. (1976) ont isolé et caractérisé les composés qui constituent la principale partie de la fraction fluorée non ionisée du sérum humain et ils ont constaté qu'il s'agissait principalement de dérivés d'acides gras perfluorés à 6-8 carbones. Ils ont indiqué que le sérum humain contient aussi d'autres fluorocarbures organiques non caractérisés, mais en quantités plus faibles. Dans le sérum humain, le fluor non ionisé constitue normalement au moins 50 % du fluor total. Cependant, quand l'apport de fluorures est important, la forme ionisée peut prédominer (Guy et al., 1976). Chez un groupe de ruraux chinois, les fluorures organiques constituaient environ 17 % des fluorures sériques (Belisle, 1981). L'origine du fluor non ionisé présent dans le sérum est encore inconnue. (Singer & Ophaug, 1982).

Pour la population générale et dans des conditions d'exposition stabilisées, la concentration plasmatique des ions fluorures varie dans le même sens que la teneur de l'eau de boisson en fluorures. Ce lien étroit a été clairement démontré par plusieurs auteurs (Guy et al., 1976; Ekstrand et al., 1978; Singer & Ophaug, 1979). On a constaté que l'hémikrèse plasmatique des fluorures augmentait avec la dose, allant de 2 à 9 h (Ekstrand, 1977; Ekstrand et al., 1977b), ce qui tient peut-être au temps plus long nécessaire à l'absorption des fortes doses. Pour un même apport, la concentration plasmatique des ions fluorures augmente notablement avec l'âge (Carlson et al., 1960a, Ekstrand, 1977; Singer & Ophaug, 1979). Chez les enfants, ce phénomène s'explique peut-être par le fait que la fixation est plus rapide dans les os jeunes, moins saturés en fluorures (Wheathrell, 1966). En outre, comme les fluorures s'accablent au niveau du squelette, des quantités plus importantes peuvent être libérées dans le plasma, chez les sujets plus âgés, du fait des phénomènes de remaniement osseux.

Plusieurs études ont été consacrées à la concentration sérique ou plasmatique des fluorures, et il convient d'en

mentionner quelques-unes pour illustrer l'importance de ces concentrations. Chez 16 jeunes adultes (non soumis à un jeûne) d'une région où l'eau était fluorée, Taves (1966) a relevé une concentration sérique moyenne des fluorures égale à 13 µg/litre. Chez 20 adultes d'une région où l'eau de boisson contenait 0,18 mg de fluorures par litre, Fuchs et al. (1975) ont trouvé dans le plasma une concentration moyenne des ions fluorures égale à 10,4 µg/litre. Schiffel & Sinswanger (1980) ont relevé une concentration sérique moyenne des ions fluorures égale à 9,8 µg/litre chez 8 sujets bien portants habitant une région où l'eau avait une teneur en fluorures égale à 0,06 mg/litre. Chez cinq personnes habitant une région où l'eau de boisson contenait 0,15 mg de fluorures par litre, la concentration plasmatique des ions fluorures allait de 27 à 99 µg/litre, tandis que cette même concentration se situait entre 57 et 277 µg/litre dans une région où la teneur de l'eau de boisson en fluorures pouvait atteindre 3,8 mg/litre (Jardillier & Desmet, 1973). Ekstrand (1977) a mesuré la concentration plasmatique des fluorures chez 13 ouvriers exposés à des sels. Les valeurs relevées étaient élevées, par comparaison avec une fourchette normale de 10-15 µg/litre, et dépassaient 50 µg/litre chez plusieurs ouvriers. La concentration maximale a été de 91 µg/litre, 2 h après la fin de l'exposition. Ces variations sensibles constatées dans différentes études soulignent l'importance, pour les études futures, des taux sanguins de fluorures ainsi que celle de programmes de comparaison interlaboratoire des analyses.

4.2.3 Os

Les ions fluorures sont rapidement fixés par l'os, où ils déplacent les ions hydroxydes de l'apatite. Pour expliquer l'entrée dans le cristal d'apatite des fluorures contenus dans les liquides extracellulaires, on a avancé l'hypothèse d'un phénomène d'échange d'ions en trois étapes : l'hydroxyapatite de la partie osseuse minéralisée se présente sous forme de cristaux de très faibles dimensions entourés d'une coque d'hydratation. Les fluorures pénètrent tout d'abord à l'intérieur de cette coque où les ions sont en équilibre avec ceux des liquides tissulaires environnants et ceux de la surface du cristal d'apatite; la seconde étape consiste dans un échange entre les fluorures de la coque d'hydratation et les groupements hydroxyles à la surface du cristal, les fluorures se trouvant alors plus solidement fixés. Lors de la troisième étape, certains des fluorures peuvent migrer plus profondément à l'intérieur du cristal par suite d'une recristallisation. De l'avis général, les fluorures absorbés sont fixés dans les tissus durs principalement par un

mécanisme d'échange et par incorporation dans le réseau cristallin de l'apatite au cours de la minéralisation (Neuman & Neuman, 1958; Etats-Unis d'Amérique NAS, 1971).

La quantité de fluorures contenue dans les os dépend de plusieurs facteurs, à savoir l'apport de fluorures, l'âge, le sexe, le type osseux ou la partie considérée de l'os. Environ la moitié des fluorures absorbés se dépose dans le squelette (section 4.2.1) où ils s'accumulent par suite de la valeur élevée de leur hémikrèse à ce niveau. Les jeunes animaux stockent une plus grande partie de leur apport quotidien que les autres, ce qui s'explique peut-être par la croissance du squelette; cette observation pourrait expliquer en partie l'élimination plus rapide des ions fluorures du plasma chez les jeunes sujets et la valeur plus faible de la concentration plasmatique de ces ions. Dans l'os, la concentration des fluorures augmente avec l'âge (Smith et al., 1953; Jackson & Weidmann, 1958). C'est ainsi que dans le cortex de la partie médiane de la diaphyse de fémur humain, dans les régions où l'eau de boisson contient moins de 0,5 mg de fluorures par litre, Weatherell (1966) a relevé des concentrations de fluorures allant de 200 à 800 mg (cendres) dans le groupe d'âges 20-30 ans, et de 1000-2500 mg/kg (cendres) dans le groupe d'âges 70-80 ans, respectivement. L'os trabéculaire contient davantage de fluorures que l'os compact, et les surfaces biologiquement actives de l'os absorbent davantage de fluorures que la partie interne (Armstrong et al., 1970). Des fluorures peuvent être libérés par l'os, comme le prouve le fait qu'ils continuent à apparaître dans les urines, en quantités croissantes, après que l'exposition a pris fin. Hodge & Smith (1970) ont émis l'idée, en se fondant sur les données publiées, que cette élimination comporterait deux phases : un mécanisme rapide prenant plusieurs semaines et faisant probablement intervenir un échange ionique dans la coque d'hydratation et une phase plus lente, correspondant à une hémikrèse d'environ 8 ans, peut-être due à la résorption ostéoclastique de l'os. Les observations sur l'homme semblent indiquer que 2-8 % des fluorures fixés sont excrétés au cours des 18 jours suivant la rétention initiale (Spencer et al., 1975, 1981). Du fait d'un remaniement plus lent, les fluorures seraient libérés encore plus lentement à partir de l'os compact qu'à partir de l'os trabéculaire. Les quelques renseignements qu'on possède au sujet de 43 cas de fluorose squelettique semblent indiquer que la teneur en fluorures des biopsies de la crête iliaque peut être abaissée de moitié en 20 ans après l'arrêt de l'exposition (Baud et al., 1978).

4.2.4 Dents

Les facteurs qui régissent l'incorporation des fluorures

dans les structures dentaires ont été passés en revue par Weidemann & Weatherell (1970); il s'agit pour l'essentiel des mêmes que dans le cas des os.

Le ciment se rapproche davantage des os que l'émail et la dentine mais il a une teneur en fluorures plus élevée (Singer & Armstrong, 1962). Quand, du fait du retrait des gencives, le ciment est exposé aux liquides qui passent par la bouche, il peut accumuler des quantités considérable de fluorures.

Une fois formés, l'émail et la dentine diffèrent des os en ce sens qu'ils ne font pas l'objet d'un remaniement perpétuel. Les fluorures présents dans l'émail proviennent en partie de la période du développement dentaire et en partie de l'environnement buccal après la poussée dentaire. La concentration des fluorures contenus dans l'émail décroît exponentiellement à mesure qu'on s'éloigne de la surface, mais les valeurs effectives dépendent également de la localisation, de l'âge, de l'érosion superficielle et elle augmente avec l'exposition, générale et locale, aux fluorures (Weatherell et al., 1977; Schamschula et al., 1982): Chez l'adulte, la concentration des fluorures dans la couche superficielle de l'émail (sur une épaisseur de 10 µm) serait de 900-1000 mg/kg dans les régions où l'eau est pauvre en fluor et d'environ 1500 mg/kg dans les eaux riches en fluor, atteignant quelques 2700 mg/kg quand la concentration des fluorures dans l'eau de boisson atteint 3 mg/litre (Berndt & Sterns, 1979). Une teneur élevée de l'émail en fluorures est associée à une plus faible solubilité (Isaac et al., 1958) et, probablement, à une résistance accrue à la carie (Schamschula et al., 1979).

Dans la dentine, la concentration moyenne des fluorures est 2 à 3 fois plus élevée que dans l'émail et elle dépend de la croissance et de la minéralisation. Comme dans le cas de l'os et de l'émail, la concentration des fluorures dans la dentine est plus élevée en surface (à la périphérie de la pulpe) qu'en profondeur (Etats-Unis d'Amérique NAS, 1971).

4.2.5 Tissus mous

La concentration des fluorures dans les tissus mous humains est extrêmement variable, selon les auteurs. Cependant, on estime de façon générale que cette concentration est faible dans les tissus mous normaux, en règle moins de 1 mg/kg de substance fraîche (Etats-Unis d'Amérique EPA, 1983). A ce niveau, les fluorures ont une demi-vie biologique relativement courte de sorte que, en pratique, les concentrations dans les tissus mous et dans le plasma sont en équilibre. Contrairement au cas des fluorures contenus dans les os, leur concentration n'augmente pas avec l'âge ni avec la durée d'exposition (Underwood, 1971). Cependant, il peut y

avoir accumulation de fluorures dans certains tissus au niveau de centres ectopiques de calcification, par exemple dans l'aorte, les tendons, les cartilages et le placenta (Hodge & Smith, 1970).

4.3 Excrétion

La principale voie d'excrétion des fluorures est la voie urinaire. Une certaine quantité est également excrétée dans la sueur et les matières et l'on observe aussi la présence de fluorures dans la salive. Les fluorures traversent la barrière placentaire; ils sont rarement excrétés dans le lait en quantités appréciables.

4.3.1 Urines

Chez l'adulte, environ la moitié des fluorures absorbés sont excrétés dans les urines (section 4.2.1). L'excrétion des ions fluorures rénaux comporte une filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption tubulaire fonction du pH. La clairance des fluorures est plus faible que celle de la créatinine (classiquement de l'ordre de 0,15 l/h par kg de poids corporel, selon Ekstrand et al. (1977b)). Après absorption, les fluorures apparaissent rapidement dans les urines. La vitesse d'excrétion atteint son maximum 2-4 h après l'ingestion d'une dose unique de fluorures solubles; l'hémikrèse dans le compartiment rapide après absorption gastro-intestinal est en moyenne de 3 h (Ekstrand et al., 1977b), alors que les fluorures injectés sont excrétés encore plus vite (Charke et al., 1978). Plusieurs facteurs peuvent influencer sur l'excrétion urinaire des fluorures, par exemple l'apport total à l'instant considéré, l'exposition antérieure aux fluorures, l'âge, la diurèse, le pH urinaire et l'état rénal (Whitford et al., 1976; Ekstrand et al., 1978, 1982; Schiffel & Binswanger, 1980). Dans les urines, les fluorures existent à la fois sous forme d'ion (F^-) et, dans une moindre mesure, sous forme de HF. L'équilibre entre les ions et le fluorure d'hydrogène dépend du pH. La réabsorption tubulaire des fluorures s'effectue principalement sous forme de HF de sorte qu'elle est plus importante dans des urines acides (Whitford et al., 1976). Par suite, on peut accroître l'excrétion des fluorures en alcalinisant constamment les urines chez un sujet intoxiqué. Dans une étude où l'on a obtenu l'alcalinisation des urines grâce à un régime végétarien ou leur acidification grâce à un régime riche en protéines, la clairance rénale des fluorures s'est révélée étroitement liée au pH urinaire ainsi qu'à la diurèse (Ekstrand et al., 1982). En pratique, l'exposition constitue le facteur le plus important, et l'on considère que la concentration urinaire des

fluorures est l'un des meilleurs indices de l'apport de ces sels.

Au niveau d'un groupe, la corrélation entre la concentration des fluorures dans les urines et la concentration dans l'eau de boisson est excellente. Cette observation implique qu'au cours d'une période où l'apport de fluorures est relativement constant, il doit exister un équilibre dynamique presque parfait entre les fluorures absorbés et les fluorures excrétés dans les urines. Cependant, une partie des fluorures excrétés provient des fluorures libérés au cours du remaniement osseux. Par suite, la vitesse d'excrétion peut légèrement augmenter avec l'âge, tandis qu'on n'a observé aucune différence entre les deux sexes (Vandeputte et al., 1977; Toth & Sugar, 1976). Chez les patients atteints de fluorose squelettique dans une région où cette maladie était endémique, on a noté un lien entre l'excrétion urinaire des fluorures et la sévérité de l'atteinte et, dans une certaine mesure, la durée d'exposition (Rao et al., 1979). L'excrétion peut demeurer excessive plusieurs années après l'arrêt de l'exposition à des concentrations élevées (Linkins et al., 1962; Grandjean & Thomsen, 1983).

Les jeunes chez qui il y a formation active de constituants minéraux de l'os excrètent moins de fluorures, c'est-à-dire une plus faible proportion de la dose absorbée, que les adultes. Zipkin et al. (1956) ont étudié la concentration urinaire des fluorures chez des enfants et des adultes avant et après la mise en route d'un programme de fluoration de l'eau de boisson. Dès la fin de la première semaine, la concentration urinaire des fluorures avait atteint 1 mg/litre chez les adultes. En revanche, il a fallu plusieurs années pour que cette même concentration soit atteinte chez les enfants. Chez les insuffisants rénaux chroniques, l'excrétion urinaire de fluorures est abaissée quand la clairance de la créatinine tombe au-dessous de 25 mg/min (Schiffl & Binswager, 1980). En pareil cas, cet affaiblissement de l'excrétion urinaire des fluorures se traduit par une augmentation de la teneur des os en fluorures (Parsons et al., 1975). L'importance médicale des fluorures contenus dans les liquides de dialyse est étudiée à la section 7.3.4. En cas de teneur plasmatique extrêmement élevée, par exemple après anesthésie par le méthoxyflurane, une insuffisance rénale aiguë peut apparaître, entraînant une diminution de la clairance des fluorures.

4.3.2 Matières fécales

La proportion des fluorures ingérée qui est éliminée dans les matières varie selon les circonstances (Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980; Maheshwari et al., 1981; Spencer et al.,

1981). Les fluorures contenus dans les matières proviennent de deux sources : la partie ingérée qui n'a pas été absorbée et la partie qui, après absorption, est de nouveau excrétée dans les voies digestives. Chez les sujets qui ne sont pas professionnellement exposés au fluorures et qui ne consomment pas une eau fluorée, l'élimination fécale de fluorures est en général inférieure à 0,2 mg/jour (Etats-Unis d'Amérique NAS, 1971).

4.3.3 Sueur

En règle générale, les fluorures ingérés ne sont excrétés dans la sueur qu'à concurrence de quelques pour cents. Cependant, en cas de forte sudation, la proportion des fluorures totaux excrétée par cette voie peut atteindre 50 % (Crosby & Shepherd, 1957).

4.3.4 Salive

Moins de 1 % des fluorures absorbés se retrouverait dans la salive (Carlson et al., 1960a; Ericsson, 1969). D'après une étude, la concentration des fluorures dans la salive atteint environ 65 % de la concentration plasmatique (Ekstrand et al., 1977a). En fait, la salive ne représente pas une véritable voie d'excrétion car les fluorures qui y sont présents sont recyclés en majeure partie dans l'organisme. Cependant, la teneur de la salive en fluorures est déterminante pour le maintien de ses sels dans la cavité buccale.

4.3.5 Lait

La concentration des fluorures dans le lait de femme est sensiblement égale à la concentration plasmatique (Ekstrand et al., 1981b), de sorte qu'il est tout à fait improbable que le lait maternel puisse être à l'origine d'une exposition importante aux fluorures. En fait, cette concentration est plus faible dans le lait maternel que dans ses substituts (Backer Dirks et al., 1974).

4.3.6 Passage transplacentaire

Les fluorures peuvent traverser la barrière placentaire. Une étude d'Armstrong et al. (1970) a permis de mesurer la concentration des fluorures dans les vaisseaux de l'utérus ainsi que dans la veine et l'artère ombilicales lors d'une césarienne et n'a pas révélé de gradient significatif entre le sang maternel et le sang foetal. Aux concentrations plus élevées, il peut y avoir une barrière partielle (Gedalia, 1970). La teneur en fluorures du squelette et des dents du

foetus augmente avec l'âge de ce dernier ainsi qu'avec la concentration des fluorures dans l'eau de boisson consommée par la mère (Cedalia, 1970).

4.4 Milieux indicateurs

Dans des conditions d'exposition stabilisées, la concentration plasmatique des fluorures reflète l'équilibre qui s'établit entre leur absorption, leur excrétion, leur entrée dans les sites de stockage et leur libération à partir de ces sites. Plusieurs auteurs ont relevé l'existence d'une relation entre la concentration plasmatique des ions fluorures et leur apport (sections 4.2.1 et 4.2.2). Autrefois, le dosage des fluorures nécessitait le prélèvement d'un échantillon de sang veineux mais il est désormais possible, grâce à des micro-méthodes utilisant une électrode spécifique, de prélever du sang capillaire quand on est certain qu'il n'y a pas contamination au niveau de la surface cutanée. Ainsi, le plasma (ou le sérum) pourra à l'avenir devenir un milieu indicateur utile.

En général, on se sert des fluorures urinaires pour estimer la quantité absorbée (Kaltreider et al., 1972; Pantchek, 1975; Dinman et al., 1976a,b). Chez des sujets non exposés aux fluorures du fait de leur profession, la concentration urinaire de ces sels est presque la même que dans l'eau de boisson. En cas d'exposition professionnelle, il semble, d'après une étude rétrospective de Dinman et al. (1976a) que la concentration urinaire des fluorures en fin de poste, estimée en moyenne à moins de 8 mg/litre sur une longue période, n'ait pas entraîné de risques accrus de fluorose squelettique, la même conclusion s'appliquant apparemment quand la concentration urinaire des fluorures en début de poste est inférieure à 4 mg/litre. Cependant, la présence de fluorose squelettique chez 43 ouvriers travaillant dans le hall d'électrolyse d'usines de production d'aluminium, dont 37 présentaient une excrétion urinaire inférieure à 4 mg par 24 h au cours d'une période sans exposition (Boillat et al., 1979) jette un doute sur la validité de cette limite car l'exposition à l'origine de la maladie était probablement beaucoup plus élevée plusieurs années auparavant. Quand l'exposition se fait principalement par voie respiratoire, une concentration urinaire moyenne de 8 mg de fluorures par litre, dans les échantillons recueillis en fin de poste, chez les ouvriers de l'industrie de l'aluminium, correspond à une exposition de 2 mg/m³ (Dinman, 1976b). Cependant, étant donné la rapidité de l'excrétion, le moment choisi pour le prélèvement d'urine est capital. Comme en général, on dispose uniquement d'échantillons recueillis à un instant déterminé, il est conseillé de procéder à des corrections pour tenir

compte de la valeur extrêmement variable du débit urinaire. On pratique en outre une correction pour se ramener à une masse spécifique type, ainsi qu'à une quantité de créatinine ou à une osmolalité bien définies. En outre, l'observation d'une valeur inférieure à une certaine limite, un jour donné, en fin de poste de travail, n'exclut pas que cette limite soit dépassée les jours suivants, si les conditions d'exposition ne sont pas parfaitement régulières. De plus, vu qu'un certain nombre de facteurs, notamment la valeur de la diurèse et celle du pH, influent sur la concentration urinaire des fluorures, il n'est pas possible de faire un bilan rigoureux dans un cas d'espèce en se fondant sur la concentration des fluorures dans un unique échantillon d'urine.

En outre, les ongles et les cheveux peuvent constituer des indicateurs utiles de l'exposition aux fluorures sur une longue période, dans les cas où l'on peut exclure le risque d'une contamination extérieure.

5. EFFETS SUR LES PLANTES ET LES ANIMAUX

5.1 Plantes

Les plantes sont exposées aux fluorures contenus dans le sol ainsi que dans l'air, par suite de l'activité volcanique, des feux naturels, des poussières entraînées par le vent, des pesticides ou des rejets d'industries où l'on brûle, fabrique, manipule ou utilise des matériaux fluorés (Etats-Unis d'Amérique NAS, 1971). La principale voie de pénétration des fluorures dans l'organisme des animaux est l'ingestion, de sorte que les plantes constituent des vecteurs importants du fluor dans tous les écosystèmes.

Les fluorures sont extraits du sol par diffusion passive, puis transmis au plant par transpiration. Dans les climats tempérés et dans la plupart des sols, la quantité accumulée de cette façon est faible de sorte que la teneur moyenne des feuilles en fluorures, dans une atmosphère non polluée, est en général inférieure à 10 mg de fluor par kg de poids sec. Quand les sols sont salins ou enrichis de minéraux fluorés ou encore quand l'atmosphère est riche en fluorures, la concentration peut être beaucoup plus élevée. Dans ces régions, la fixation de fluorures par les végétaux peut être suffisante pour tenir une place importante dans l'apport de fluorures par la voie alimentaire, chez l'homme comme chez les animaux. C'est un facteur dont il faut tenir compte dans les régions où la fluorose est endémique. Un certain nombre d'espèces accumule les fluorures par suite de la formation de complexes avec l'aluminium, de sorte que les fluorures y atteignent une concentration élevée, même quand ces plantes poussent sur un sol pauvre en fluorures (Davison, 1984). Les plantes de la famille du thé, les théacées, sont les plus connues à cet égard, mais il existe plusieurs autres espèces capables d'accumuler les fluorures et qui méritent des études complémentaires (Davison, 1984).

Les fluorures présents dans l'atmosphère sous forme de gaz ou de particules se déposent sur les surfaces exposées des plantes et les fluorures gazeux peuvent pénétrer à l'intérieur des feuilles par les stomates. Il y a, par ailleurs, perte constante de fluorures à partir des plantes, selon toute une série de mécanismes mal connus (Davison, 1982, 1984). Les dépôts superficiels peuvent être tenaces et représentent parfois plus de 60 % de la quantité totale de fluorures contenus dans la feuille. Si ces dépôts ont une toxicité négligeable pour la plante, ils peuvent constituer un danger pour les animaux au pâturage. Les fluorures qui pénètrent à l'intérieur des tissus internes de la feuille ou qui se déposent sur les surfaces actives, par exemple sur les

stigmates, peuvent influencer sur divers mécanismes métaboliques et, partant, sur l'aspect, la croissance ou la reproduction des végétaux. Bonte (1982) ainsi que Weinstein & Alscher-Herman (1982) ont récemment publié des mises au point sur les effets métaboliques des fluorures.

Les effets visibles des fluorures sur les végétaux, à des conditions toxiques, sont bien connus (Jacobson & Hill, 1970; Weinstein, 1977). C'est ainsi qu'il peut y avoir une chlorose, une nécrose périphérique, une distorsion ou des malformations des feuilles et un développement anormal des fruits. Aucun de ces symptômes n'est spécifique des fluorures, de sorte que de nombreuses autres agressions peuvent se manifester par des effets très semblables. Le diagnostic des lésions imputables aux fluorures se fait normalement sur la base de constatations visuelles et d'analyses chimiques et par comparaison d'un certain nombre d'espèces de tolérance connue et poussant à proximité de la source. Il faut également tenir compte des facteurs relatifs à la fréquence de l'exposition.

La sensibilité des diverses espèces végétales à une concentration excessive des fluorures dans l'atmosphère est extrêmement variable (Jacobson & Hill, 1970; Etats-Unis d'Amérique NAS, 1971). De nombreux conifères sont très sensibles pendant la brève période de croissance des aiguilles mais ils deviennent ensuite beaucoup plus résistants. Certains monocotylédones, par exemple le glaïeul et la tulipe, sont également sensibles, encore que de façon très inégale selon la variété. Chez certaines espèces, il existe une nette différence de sensibilité entre les feuilles et les fruits. C'est ainsi que la pêche est extrêmement sensible à de très faibles concentrations de fluorures tandis que les feuilles de pêcher sont au moins dix fois plus résistantes.

Les données disponibles (Weinstein, 1977; Davison, 1982) montrent que les lésions visibles sont largement indépendantes des effets exercés sur la croissance ou le rendement. On connaît de nombreux cas où l'appareil foliaire présentait des lésions visibles sans qu'il y ait eu d'effet sur la croissance. On connaît même des cas où des symptômes visibles étaient associés à la stimulation de certains paramètres de la croissance, probablement par suite d'une modification de la répartition des ressources nutritives. Mais un aspect particulièrement intéressant est que, d'après certaines études, il peut y avoir une perte sensible de rendement du point de vue économique sans que les feuilles ne présentent de symptômes visibles (MacLean & Schneider, 1971; Pack & Sulzbach, 1976; Unsworth & Ormrod, 1982). Ce dernier aspect des effets exercés sur les plantes devra être éclairci.

On a tenté de définir des critères de qualité de l'air assurant la protection des plantes : il faut spécialement

citer McCune (1969) qui a établi des courbes dose-réponse pour un certain nombre d'espèces. D'une façon générale, la concentration et la durée d'exposition nécessaires pour déterminer un effet varie en sens contraire, de façon non linéaire, de sorte que les critères de qualité de l'air doivent être exprimés en terme de concentration pour une durée donnée. Les concentrations tissulaires constituent un élément annexe utile pour le diagnostic et pour les critères de qualité, mais leur interprétation est difficile par suite des dépôts superficiels de fluorures et du compartimentage à l'intérieur de la feuille.

L'IPAI (1981) a établi une récapitulation intéressante des critères de qualité de l'air adoptés par les différents organismes en vue d'assurer la protection des plantes. Ces critères peuvent être adaptés selon le lieu et l'époque pour tenir compte des points suivants : a) nature différente de la végétation et, par conséquent, de sa sensibilité dans les différentes régions; b) évolution de la sensibilité de la végétation aux fluorures pendant l'année; et c) destination de la végétation (MacLean, 1982).

En général, les lésions seront pratiquement inexistantes si les espèces les plus sensibles sont exposées aux fluorures à une concentration d'environ $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. La plupart des espèces tolèrent des concentrations dépassant cette valeur de plusieurs fois. Il est difficile de définir la concentration tissulaire minimale des fluorures qui s'accompagne de lésions; cependant, selon certains rapports, des effets apparaîtraient dans certaines espèces à des concentrations ne dépassant pas $20 \text{ mg}/\text{kg}$ de substance desséchée (Weinstein, 1977).

Les fluorures prélevés par les plantes dans le sol ou dans l'air passent dans l'organisme des animaux lorsque ces derniers ingèrent des liquides cellulaires végétaux, du nectar, du pollen, des tissus ou organes végétaux entiers. Comme la concentration des fluorures varie beaucoup selon la partie considérée de la plante, la quantité ingérée par un animal dépend de la façon dont il se nourrit. C'est ainsi que les animaux qui consomment le plant tout entier absorbent de plus grandes quantités de fluorures que les invertébrés qui se contentent d'aspirer le suc. Dans le cas de l'homme, la préparation des aliments réduit la quantité de fluorures ingérée avec des légumes contaminés car les feuilles externes sont éliminées et le légume lavé avant consommation.

Vu l'importance économique potentielle de l'accumulation des fluorures chez le bétail et le rôle des plantes dans le transfert de fluorures aux animaux, les critères de qualité de l'air visant à protéger le bétail contre les lésions imputables aux fluorures sont généralement fondés sur la concentration de ces sels dans le fourrage, encore qu'il faille également tenir compte du rôle des fluorures dans les aliments de complément (section 5.5.3).

5.2 Insectes

Depuis de longues années, on se sert de fluorures organiques ou minéraux comme insecticide. A des doses sublétales, les fluorures minéraux réduisent la croissance et affaiblissent la reproduction chez de nombreuses espèces d'invertébrés (Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980). On a tenté d'expliquer par des interactions entre fluorures et insectes les dégâts importants causés aux forêts par les insectes au voisinage des fonderies d'aluminium, encore que le mode d'interaction ne soit pas clair (Weinstein, 1977; Alcan Surveillance Committee, 1979).

Les abeilles sont connues pour leur sensibilité aux fluorures et les apiculteurs ont subi de lourdes pertes économiques dans les régions situées à proximité d'une source d'émission de fluorures.

La concentration des fluorures est plus élevée chez les insectes capturés dans une région où ces sels constituent un polluant, ce qu'on a tenté d'expliquer en partie par une concentration le long de la chaîne alimentaire (Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980). Cependant, cette amplification biologique n'est pas véritablement démontrée.

Les effets génotoxiques sont examinés à la section 5.6.

5.3 Animaux aquatiques

Plusieurs études ont été consacrées aux réactions des animaux aquatiques aux fluorures, principalement dans le cas des poissons, en vue de réunir une base sur laquelle appuyer la réglementation de la quantité admissible de fluorures dans les eaux usées qui sont rejetées en mer ou dans des eaux douces réceptrices.

Les poissons exposés à des quantités toxiques de fluorure de sodium (tableaux 5, 6) deviennent apathiques, perdent du poids, ont des périodes d'agitation extrême et circulent sans but. Finalement, on observe une perte d'équilibre accompagnée de tétanisation puis de la mort de l'animal. La sécrétion muqueuse augmente, accompagnée d'une prolifération des cellules à mucus dans l'épithélium respiratoire et tégumentaire (Neuhold & Sigler, 1960.)

L'étude des effets exercés par les fluorures sur les animaux aquatiques (certains résultats sont indiqués aux tableaux 5 et 6) montre que la sensibilité et les doses létales dépendent de nombreux facteurs : taille des poissons, densité des poissons dans l'aquarium (nombre d'animaux par mètre cube), température de l'eau, teneur de l'eau en calcium et en chlorures et maintien d'une bonne circulation de l'eau. Les crustacés tolèrent peut-être mieux les fluorures que les

Tableau 5. Influence d'un excès de fluorures sur les poissons d'eau douce

Espèce	Fluorures (mg/litre)	Durée d'exposition	Effet	Références
Poisson rouge	1000	60 h	Aucun survivant	Ellis (1937)
Carpe	75 - 91	480 h	50 % de survivants	Neuhold & Sigler (1960)
Frai de gardon rouge	<25	5-6 jours	Aucun	Vallin (1968)
Laitance de gardon rouge	<25	7 jours	Aucun	Vallin (1968)
Saumon juvénile	100	5 jours	Présence de survivants	Vallin (1968)
Truite juvénile	200 (eaux saumâtres)	5 jours	Présence de survivants	Vallin (1968)
Frai de truite saumonée	15	240 h	50 % de survivants	Wright (1977)
Frai de truite saumonée	2,0	240 jours	Résultats incertains	Wright (1977)
Frai de truite saumonée	0,9	240 jours	Aucun	Wright (1977)
Truite arc-en-ciel	2 - 4	10 jours	Résultats incertains	Angelovic et al. (1961)
Truite arc-en-ciel	5,9 - 7,5	10 jours	50 % de survie	Angelovic et al. (1961)
Truite arc-en-ciel	8,5	504 h	95 % de survivants	Herbert & Shurben (1964)
Truite arc-en-ciel	4,0	504 h	50 % de survivants	Herbert & Shurben (1964)
Oeufs de truite arc-en-ciel	222 - 273	424 h	50 % de survivants	Neuhold & Sigler (1960)
Frai de truite arc-en-ciel	61 - 85	825 h	50 % de survivants	Neuhold & Sigler (1960)

1
5
1

Tableau 6. Influence d'un excès de fluorure sur des animaux marins

Espèce	Fluorures (µg/litre)	Durée d'exposition	Effet	Références
<u>Mugil cephalus</u> (muge)	100	96 h	Aucun	Hemens & Warwick (1972)
<u>Mugil cephalus</u>	5,5	113 jours	Aucun	Hemens et al. (1975)
<u>Mugil cephalus</u>	52	72 jours	Mortalité accrue	Hemens & Warwick (1972)
<u>Arbassia safgna</u> (petit poisson)	100	96 h	Aucun	Hemens & Warwick (1972)
<u>Therapon jarbua</u> (petit poisson)	100	96 h	Aucun	Hemens & Warwick (1972)
<u>Penaeus indicus</u> (crevette grise)	5,5	113 jours	Aucun	Hemens et al. (1975)
<u>Penaeus indicus</u>	100	96 h	Aucun	Hemens & Warwick (1972)
<u>Penaeus monodon</u>	100	96 h	Aucun	Hemens & Warwick (1972)
<u>Tyodiplax blephariskios</u> (crabe)	52	72 jours	Mortalité accrue	Hemens & Warwick (1972)
<u>Tyodiplax blephariskios</u>	100	96 h	Aucun	Hemens et al. (1975)
<u>Palaeomon pacificus</u>	52	72 jours	Reproduction altérée	Hemens & Warwick (1972)
<u>Pinnax pinnax</u> (pinnac de mer)	7,2	5 jours	Signe d'effets toxiques	Hemens & Warwick (1972)

poissons (Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980). Cependant, les études ne fournissent que des données éparses au sujet des effets exercés par les fluorures sur les poissons dans diverses conditions de vie. Il serait donc nécessaire d'effectuer de nouvelles études, plus systématiques et détaillées, sur l'influence à long terme des fluorures sur les animaux aquatiques.

5.4 Oiseaux

Les os des oiseaux capturés à proximité de sources d'émission ont une teneur élevée en fluorures mais aucun autre effet n'a été signalé. La plupart des études consacrées aux effets des fluorures sur les oiseaux concernent des espèces domestiques, tels que poulets, dindes, cailles, etc. La rareté des rapports concernant les oiseaux sauvages tient peut-être à leur plus faible valeur économique. En outre, la mobilité des oiseaux fait qu'il est difficile de définir l'exposition. L'ingestion massive de fluorures par l'oiseau peut se traduire par un ralentissement de la croissance, une faiblesse au niveau des pattes et des lésions osseuses. La tolérance aux fluorures est variable selon les espèces et, à l'intérieur d'une même espèce, selon les individus (Etats-Unis d'Amérique NAS, 1971, 1974; Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980).

5.4.1 Effets aigus

Les symptômes typiques d'une toxicité aiguë sont la baisse ou la perte d'appétit, une congestion locale ou générale et des hémorragies sous la muqueuse des voies digestives (Cass, 1961; Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980). Des réponses aiguës de ce type ont été obtenues chez des poulets nourris pendant 10 jours à l'aide de produits contenant 6,786 mg de F⁻ (sous forme de fluorure de sodium) par kilogramme. Des coqs recevant du fluorure de sodium à la dose de 200 mg/kg de poids corporel, 2 fois par 24 h, ont contracté une gastro-entérite accompagnée d'oedème de la muqueuse au niveau de l'estomac et des premiers segments de l'intestin, d'oedèmes sous-cutanés, d'hépatomégalie et d'atrophie du pancréas.

5.4.2 Effets chroniques

La fluorose chronique peut être difficile à diagnostiquer chez les oiseaux, en partie parce que ces animaux n'ont pas de dents, lesquelles constituent un indicateur diagnostique important chez les autres animaux (Etats-Unis d'Amérique NAS, 1974). Il est indispensable d'établir la présence de lésions caractéristiques, de faire la preuve d'une exposition à l'instant convenable et à des concentrations suffisamment

élevées pour être toxiques et de faire la preuve, par des analyses, que les os contiennent des fluorures à des concentrations systématiquement associées aux lésions de la fluorose chronique, avant de pouvoir poser un diagnostic définitif (Cass, 1961).

Chez les oiseaux, la fluorose chronique se constitue lentement et se manifeste essentiellement par des altérations macroscopiques et microscopiques au niveau des os. Si l'apport de fluorures reste durablement élevé, l'état de santé général des animaux se détériore progressivement. La croissance se ralentit; il peut y avoir apparition d'une paralysie et, en général, les oiseaux perdent l'appétit (Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980). La quantité de fluorures tolérable dans la ration serait de 300 mg/kg pour les poulets en cours de croissance et de 400 mg/kg pour les poules et les dindes pondeuses (Etats-Unis d'Amérique NAS, 1974).

Chez la caille du Japon, l'incorporation de fluorure de sodium dans l'eau de boisson à raison de 50 mg/litre n'a pas eu d'effets sur le poids corporel ni le poids du tibia de l'animal, ni sur l'épaisseur de la coquille d'oeuf et la quantité de cendres fournie par l'incinération des os (Vohra, 1973).

5.5 Mammifères

La toxicité de divers fluorures a été étudiée chez deux catégories d'animaux principalement, à savoir les animaux de laboratoire (rat, souris, cobaye, lapin, chien et chat) et les bovins. Les effets aigus et chroniques ont généralement été étudiés chez les animaux de laboratoire, spécialement chez le rat. Les effets chroniques ont, de leur côté, été très étudiés chez les mammifères domestiques, dans le cadre d'études prolongées de grande ampleur.

5.5.1 Effets aigus

5.5.1.1 Exposition au fluorure de sodium

Pour les animaux de laboratoire, la dose létale de F⁻, en cas d'administration unique par voie orale sous forme de fluorures facilement solubles, se situe entre 20 et 100 mg/kg de poids corporel (Davis, 1961; Eagers, 1969). Par voie intraveineuse, intrapéritonéale ou subcutanée, la dose létale de fluorure de sodium est deux fois plus faible que par voie orale (Muehlburger, 1930). Une intoxication aiguë mortelle peut survenir chez des animaux de laboratoire après administration orale répétée de doses sublétales de fluorures solubles.

Une intoxication générale aiguë par les fluorures se traduit par les signes suivants : hypersialorrhée, larmoiements, vomissements, diarrhées, fibrillation musculaire et dépression respiratoire, cardiaque et générale. La rapidité de survenue et la progression de l'intoxication dépendent directement de l'importance de la dose initiale (Davis, 1961). Les lésions anatomiques observées en cas d'intoxication aiguë fatale ne sont pas spécifiques, mais l'irritation des voies digestives est plus générale et plus intense que dans la plupart des autres formes de gastro-entérite.

Plusieurs auteurs ont déterminé la concentration plasmatique de fluorures ionisés qui suffit à entraîner une intoxication aiguë et, en fin de compte, la mort chez l'animal de laboratoire. De Lopez et al. (1976) ont étudié la DL₅₀ du NaF administré par tubage gastrique à des ratte, pesant 80, 150 ou 250 g. Elle était pratiquement identique (54 et 52 mg/kg de poids corporel, respectivement) pour les ratte de 80 g ou de 150 g mais nettement plus élevée que chez les ratte de 200 g (31 mg/kg de poids corporel). La faible valeur de la DL₅₀ observée chez les ratte les plus âgées (les plus lourdes) a été attribuée à la plus forte saturation de leur squelette en fluorures. La concentration plasmatique des ions fluorures associée aux DL₅₀ allait de 8 à 10 mg/litre et, à ces concentrations, on a observé dans les trois groupes des cas de mortalité spontanée. Le pic de concentration plasmatique était atteint dans les 15 min suivant l'administration du fluorure, et une concentration d'au moins 4 mg/litre a persisté pendant au moins 4 h ou plus.

Singer et al. (1978) ont étudié la concentration plasmatique des ions fluorures après administration intrapéritonéale de 15, 20 ou 25 mg de fluorures par kg de poids corporel à des rats de 200 g. Chez les animaux recevant 25 mg/kg, la concentration moyenne des ions fluorures était de 38 mg/litre au bout de 10 mn, les animaux succombant systématiquement dans l'heure suivante. Tous les animaux recevant 15 ou 20 mg/kg ont survécu, en dépit d'une concentration plasmatique des ions fluorures atteignant en moyenne 22,9 et 29,2 mg/litre respectivement. Ces chiffres sont nettement plus élevés que les concentrations ayant entraîné la mort des animaux exposés dans l'étude citée plus haut de De Lopez et al. (1976). Singer & Ophaug (1982) ont expliqué comme suit cette contradiction apparente : "L'administration des fluorures par tubage gastrique s'accompagne d'une vitesse d'absorption plus faible, la concentration plasmatique de pointe étant plus basse mais persistant plus longtemps. Il semble, sur la base de ces études, qu'une concentration plasmatique des fluorures de 4-10 ppm pendant une longue durée

soit plus toxique que des concentrations nettement plus élevées mais persistant moins longtemps."

Une concentration plasmatique des ions fluorures égale à 12-41 mg/litre a été observée chez les lapins par Hall et al. (1972b) 1 h après administration par tubage gastrique de 100-140 mg de fluorure de sodium par kg de poids corporel. Ces auteurs ont indiqué qu'une concentration plasmatique dépassant 28 mg/litre 1 h après l'administration des fluorures, était létale. Les lapins qui présentaient après ce délai une concentration de fluorures ne dépassant pas 24 mg/litre ont survécu au moins 24 h.

La néphrotoxicité des fluorures a été étudiée en détail. L'administration par voie intraveineuse de doses de 5-20 mg de fluorures par kg de poids corporel a déterminé chez des chiens une augmentation de la diurèse et une réduction de l'excrétion de l'urée (Gottlieb & Grant, 1932). Administré par voie orale à des rats, le fluorure de sodium (50 mg/kg de poids corporel) a accru l'excrétion urinaire de phosphate minéral, de calcium, de magnésium, de potassium et de sodium associée à une polyurie (Suketa & Mikami, 1977). Des effets semblables ont été relevés chez l'homme après anesthésie à l'aide de dérivés fluorés (section 7.3.4). Une baisse d'activité rénale de la $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)\text{-ATPase}$ a été observée parallèlement à une augmentation de la diurèse et de l'excrétion de sodium urinaire ainsi qu'à une réduction simultanée de la concentration sérique du sodium (Suketa & Mikami, 1977; Suketa & Terui, 1980). Après administration intrapéritonéale d'une dose unique élevée de fluorure (NaF , 35 mg/kg de poids corporel), la concentration du calcium dans les zones corticale et médullaire du rein a été multipliée par 33 et 10, respectivement, chez des rats ainsi intoxiqués (Suketa et al., 1977).

5.5.1.2 Exposition au fluor, au fluorure d'hydrogène ou au tétrafluorure de silicium

Une intoxication aiguë peut également découler d'épisodes uniques ou répétés d'exposition, par voie respiratoire, au fluor élémentaire ainsi qu'au fluorure d'hydrogène et au tétrafluorure de silicium gazeux. Ces gaz agissent principalement en déterminant une grave irritation respiratoire. Le fluor réagit énergiquement sur la quasi-totalité des éléments chimiques et des matériaux, déterminant ainsi de graves lésions au niveau de l'appareil respiratoire. Quant au fluorure d'hydrogène et au tétrafluorure de silicium, ils déterminent aussi des lésions respiratoires. Si ces lésions ne sont pas létales en soi, elles peuvent entraîner une intoxication générale.

DiPasquale & Davis (1971) ont estimé à 14 400 et 5000 mg

de fluor par mètre cube, respectivement, la concentration médiane létale en cas d'exposition pendant 5 min (CL₅₀-5 min) au fluorure d'hydrogène chez le rat et la souris. Chez ces mêmes animaux, la CL₅₀-60 min ont été respectivement évaluées à 1100 et 270 mg de fluor par mètre cube (Wohlschläger et al., 1976).

En faisant respirer du fluorure d'hydrogène à des rats pendant 5, 15, 30 ou 60 min, on a obtenu CL₅₀ respectivement égale à 4060, 2200, 1670, et 1070 mg/m³; chez des cobayes exposés pendant 15 min, la CL₅₀ a été de 3540 mg/m³. Chez les animaux intoxiqués, on a observé une irritation des muqueuses des yeux et du nez, une asthénie et un amaigrissement. L'examen histologique a révélé une inflammation aiguë et une nécrose focale de la muqueuse nasale, une irritation cutanée, une nécrose de l'épithélium tubulaire rénal, une congestion du foie et une vacuolisation des hépatocytes, ainsi qu'une hyperplasie myéloïde de la moelle osseuse. Chez des rats, des chiens et des lapins exposés au fluorure d'hydrogène à une concentration égale à 6-50 % de la CL₅₀ pour le rat, on a observé une trachéo-bronchite ainsi qu'une irritation de la conjonctivite et de la muqueuse nasale, qui ont duré environ 4 jours (Rosenholtz et al., 1963).

Grâce à un travail récent de Morris & Smith (1982), on commence à comprendre pourquoi il faut des doses élevées d'un gaz réactif tel que le fluorure d'hydrogène pour déterminer des lésions pulmonaires chez certaines espèces. En isolant chez des rats la partie supérieure de la partie inférieure des voies respiratoires, ces auteurs ont en effet constaté que 99,8 % du fluorure d'hydrogène étaient absorbés dans les voies aériennes supérieures, à des concentrations allant de 30 à 176 mg de fluor par mètre cube. La concentration plasmatique des fluorures était notablement élevée en cas d'exposition des voies respiratoires supérieures au fluorure d'hydrogène et elle était étroitement corrélée à la concentration atmosphérique de ce fluorure.

5.5.2 Effets chroniques sur les petits animaux de laboratoire

Chez les animaux de laboratoire, le premier signe visible d'une intoxication chronique par les fluorures est la fluorose dentaire. Il n'est pas possible d'indiquer une valeur-seuil. Cependant, on observe une perte de la pigmentation brun-orangé des incisives chez des rats soumis à un régime alimentaire pauvre en fluorures (0,1-0,3 mg/kg de poids sec) et ayant à boire une eau contenant 25 mg de fluorures par litre (Taylor et al., 1961). Quand la teneur de l'eau de boisson était portée à 50-100 mg/litre, les incisives devenaient blanches et craquelées, se fracturant facilement à leur extrémité.

L'accumulation des fluorures dans les os des animaux de laboratoire a fait l'objet de nombreuses études (mise au point de Davis, 1961; Singer & Ophaug, 1982). Chez des rats recevant une alimentation pauvre en fluorures (0,1-0,3 mg/kg), l'accumulation est devenue décelable par analyse chimique à partir d'une teneur de l'eau de boisson en fluorures égale à 1 mg/litre et à la radiographie au bout de 6 mois de consommation d'une eau renfermant 50 mg de fluorures par litre (Taylor et al., 1961). Pour un apport plus élevé de fluorures, on observe généralement une hypertrophie des os plats et, ultérieurement, un dysfonctionnement articulaire (Davis, 1961). Cependant, il ne semble pas que les publications fassent état de valeurs-seuils pour l'apparition de ces signes d'ostéofluorose clinique chez les animaux de laboratoire.

Un effet toxique consistant en un retard de croissance a été relevé chez des souris recevant pendant 8 semaines des aliments pauvres en fluorures mais de l'eau de boisson qui en contenait 100 mg/litre (Messer et al., 1973). Ce même apport de fluorures pendant 6 mois n'a pas freiné la croissance chez des rats (Taylor et al., 1961). En revanche, la croissance a été retardée chez ces animaux quand on leur a donné à manger pendant 6 mois une nourriture contenant 3 mg de fluorures par kg et de l'eau de boisson contenant 100 mg de fluorures par litre (Büttner & Karle, 1974).

L'adjonction de fluorures dans l'eau de boisson à raison de 100 mg/litre a perturbé la reproduction de souris (Messer et al., 1973).

Des rats ayant une nourriture pauvre en fluorures (0,1-0,3 mg/kg) ont pu supporter pendant 6 mois une eau de boisson contenant 50 mg de fluorures par litre sans manifester d'altérations histologiques ni d'atteinte fonctionnelle rénale (Taylor et al., 1961). Chez certains de ces animaux, on a observé une dilatation des tubules rénaux pour une teneur de l'eau de boisson égale à 100 mg de fluorures par litre. Cette altération anatomo-pathologique s'accompagnait d'une augmentation de la diurèse et de la quantité d'eau consommée par les animaux atteints. Selon Spira (1956), les fluorures peuvent provoquer la formation de calculs urinaires. Des études plus récentes conduites sur le rat semblent indiquer que les fluorures, à fortes doses (23 mg/kg de nourriture), constituent l'un des divers facteurs qui accroissent le risque de formation de calculs, d'apparition de cristaux dans les urines et de lithase urinaire (Anasuya, 1982).

5.5.3 Effets chroniques sur le bétail

Aux Etats-Unis d'Amérique, l'EPA (1980) considère que les sources les plus fréquentes d'un apport excessif de fluorures

sont les suivantes dans le cas du bétail :

- a) plantes fourragères, qui constituent généralement la principale source d'alimentation pour le bétail, lorsqu'elles ont été contaminées par des émissions de fluorures ou par des particules de sol riche en fluorures qui sont entraînées par le vent ou par les éclaboussures de la pluie;
- b) eau riche en fluorures;
- c) aliments de complément et mélanges minéraux qui n'ont pas été correctement défluorés;
- d) plantes fourragères poussant sur un sol riche en fluorures.

Les effets d'une exposition prolongée du bétail à divers aliments plus ou moins riches en fluorures, ainsi que la tolérance de ces animaux, ont fait l'objet de mises au point dans Etats-Unis d'Amérique NAS (1974), Suttie (1977) et Etats-Unis d'Amérique EPA (1980).

Chez le bétail, les manifestations chroniques d'un excès de fluorures sont sensiblement les mêmes que chez l'homme, à savoir une fluorose dentaire et une ostéofluorose. Les animaux atteints d'ostéofluorose modérée à sévère présentent parfois un état de raideur ou de paralysie atypique, intermittente et non spécifique, qui peut être associé à des calcifications au niveau des structures périarticulaires et des points d'insertion des tendons. Cette paralysie ou raideur est souvent transitoire mais limite le temps consacré par l'animal à se nourrir (aux pâturages ou à l'étable), d'où une baisse de rendement de l'animal. Parfois, l'intoxication chronique par les fluorures se traduit par d'autres signes ou symptômes généraux, non spécifiques, notamment par un épaississement de la peau qui se dessèche et perd son élasticité et par un mauvais rendement.

Les études consacrées aux effets sur le bétail des fluorures contenus dans leur nourriture et qui ont fait l'objet d'une étude critique dans Etats-Unis d'Amérique NAS (1974) sont récapitulés au tableau 7. Les signes ou symptômes apparaissent progressivement à partir d'une concentration totale des fluorures dans la nourriture dépassant 20-30 mg/kg.

Les valeurs indiquées au tableau 8 pour la tolérance de plusieurs animaux domestiques courants montrent que la tolérance est maximale chez les jeunes vaches laitières et minimale chez la volaille.

Le diagnostic de fluorose repose sur le dosage des fluorures dans la ration totale, les observations cliniques (spécialement au niveau des dents), la biopsie des os de la

Tableau 7. Rapport entre la concentration des fluorures dans la nourriture des animaux et l'apparition de diverses altérations chez le bétail^a

Altération	Quantité totale de fluor dans la nourriture (mg/kg) ^b			
	20 - 30	30 - 40	40 - 50	>50
Aspect moucheté visible des dents ^c	oui	oui	oui	oui
Hypoplasie de l'émail (score égal à 4) ^c	non	non	oui	oui
Légère hyperostose périostée macroscopique	non	oui	oui	oui
Hyperostose périostée macroscopique modérée	non	non	oui	oui
Incidence notable des cas de paralysie	non	non	non	oui
Baisse de la production laitière	non	non	non	oui
Quantité de fluorures dans le squelette équivalent à 5000 mg/kg à 5 ans ^d	non	non	non	oui
Teneur des urines en fluorures égale à 25 mg/litre ^e	non	non	oui	oui

^a D'après Etats-Unis d'Amérique NAS (1974).

^b L'indication "oui" ou "non" indique que la présence du symptôme considéré est ou non constante à ce niveau.

^c Uniquement quand l'exposition aux fluorures intervient pendant la dentition.

^d Métacarpes ou métatarses, substance osseuse desséchée et dégraissée.

^e Sur la base de mesures effectuées après 2 - 3 ans d'exposition; masse volumique = 1,04

Tableau 8. Tolérance des animaux domestiques aux fluorures contenus dans leur nourriture^a; ^b

Animal	Rendement ^c (mg/kg)	Anatomo-pathologie ^d (mg/kg)
Boeuf ou jeune vache laitière	40	SO
Boeuf adulte ou bétail laitier ^e	50	SO
Bétail d'embouche	100	SO ^f
Agneau d'engraissement	150	DI ^g
Brebis gestante	60	DI
Cheval	60	SO
Porc d'engraissement	150	SO
Truie gestante	150	SO
Poulet d'engraissement ou poulet de chair	300	DI
Poule pondeuse ou couveuse	400	DI
Dindon	400	DI
Chien en période de croissance	100	SO

^a D'après Etats-Unis d'Amérique NAS (1974).

^b Les valeurs indiquées correspondent à la concentration de fluor (mg/kg) dans la nourriture desséchée et suppose que le fluor est apporté sous forme de fluorure soluble, par exemple de fluorure de sodium. Quand les fluorures contenus dans la nourriture sont présents sous forme de phosphate naturel défluoré, on peut accroître cette tolérance de 50 %.

^c Niveaux qui, sur la base des valeurs publiées pour cette espèce, peuvent être atteints dans la nourriture sans perturbation clinique du rendement normal.

^d Pour un tel apport, il y a apparition d'altérations anatomo-pathologiques. L'influence de ces altérations sur le rendement ne sont pas très bien connues.

^e Animaux exposés pour la première fois à cette concentration à l'âge d'au moins 3 ans.

^f SO = sans objet.

^g DI = données insuffisantes.

^h On a montré que cette concentration est sans danger pour la femelle en période de croissance. Dans le cas du mâle, les quelques données dont on dispose semblent indiquer que la tolérance est plus faible.

queue et, le cas échéant, un examen nécroptique.

Pour supprimer chez les animaux domestiques le risque de lésions imputables aux fluorures, il faut : a) limiter les rejets de fluorures; b) surveiller régulièrement la ration totale des animaux; c) employer des suppléments minéraux correctement défluorés; et d) faire régulièrement passer aux animaux un examen vétérinaire.

De nombreux organismes réglementaires (IPAI, 1981) ont fixé des limites à la teneur en fluorures des aliments, sur la base des normes proposées par Suttie (1969) pour la prévention de la fluorose. Comme il est difficile de contrôler la nourriture du bétail, il est essentiel d'appliquer un protocole tel que ceux de Suttie (1969) ou Davison et al. (1979).

5.6 Génotoxicité et cancérogénicité

5.6.1 Effets génétiques et autres points critiques connexes dans les épreuves de courte durée

Chez Salmonella typhimurium, le fluorure de sodium n'a pas provoqué de mutation réverse, ni en l'absence ni en présence d'un système d'activation métabolique provenant de rats soumis à l'effet inducteur de l'Aroclor. Dans la même étude, le fluorure de sodium n'a pas non plus provoqué de conversion génique chez Saccharomyces cerevisiae (Martin et al., 1979).

A la concentration de 0,4-1,0 mg/litre, des fluorures ont inhibé la réparation de l'ADN après irradiation de cellules spléniques murines in vitro (Klein et al., 1974). En culture cellulaire de leucocytes humains, le fluorure de sodium ne s'est pas montré mutagène aux concentrations de 18 et 54 mg/litre (Voroshilin et al., 1973) et de 18 mg/litre (Obe & Slacik-Erben, 1973). L'exposition in vitro d'oocytes de souris à des fluorures à une concentration de 200 mg/litre dans le milieu de culture, pendant une durée pouvant atteindre 14 h, n'a exercé pratiquement aucun effet sur les chromosomes. Des oocytes de mouton et de vache n'ont manifesté aucun effet en présence d'une concentration de 100 mg/litre de milieu de culture pendant 24 h (Jagiello & Lin, 1974).

Le fluorure de sodium, le fluorure d'hydrogène et le fluorure d'étain (II) auraient augmenté la fréquence des mutations létales récessives liées au sexe chez Drosophila melanogaster après exposition des mouches adultes, par l'intermédiaire de l'air respiré ou de la nourriture (Gerdes, 1971; Gerdes et al., 1971; Mitchell & Gerdes, 1973). Dans d'autres études (Mukherjee & Sobels, 1968; Mendelson, 1976), aucune mutation létale récessive liée au sexe n'a été obtenue chez Drosophila après injection de fluorure de sodium ou incorporation de ce sel à la nourriture. Le monofluorophosphate de sodium n'a pas provoqué de mutation létale

dominante dans le spermatozoïde mature ni dans les oocytes de Drosophila (Bucchi, 1977). Mohamed & Chandler (1977) ont indiqué que le nombre de cellules médullaires ou de spermatocytes présentant des anomalies chromosomiques augmentait chez la souris quand la concentration des fluorures dans l'eau de boisson de l'animal était égale ou supérieure à 1 mg/litre. Mais diverses incohérences et le fait que l'étude n'ait pas été conduite en double aveugle ont amené à mettre en doute les résultats de Mohamed & Chandler (1977) (Victoria Committee, 1980). En utilisant le même montage expérimental, Martin et al., (1979) n'ont pas réussi à reproduire les effets indiqués même quand la concentration des fluorures dans l'eau de boisson atteignait la valeur élevée de 100 mg/litre.

L'incorporation, pendant 7 générations, de fluorure de sodium à la nourriture de la souris, à des concentrations atteignant 50 mg/kg de nourriture, n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques ni d'échanges entre chromatides-sœurs dans la moelle osseuse (Kram et al., 1978). Aucune altération cytogénétique n'a été constatée dans les oocytes de souris soumises à un traitement unique ou répété par le fluorure de sodium (Jagiello & Lin, 1974).

Certains auteurs ont indiqué que le fluorure de sodium annulait ou renforçait les effets mutagènes radio- ou chimio-induits chez Drosophila melanogaster (Mukherjee & Sobels, 1968; Vogel, 1973; Burki & Bucchi, 1975a,b). Les effets inhibiteurs s'expliquent peut-être par une diminution de la fixation de l'agent mutagène (MacDonald & Luker, 1980), tandis que la potentialisation des effets mutagènes de l'irradiation résulte peut-être de l'action des fluorures sur les enzymes intervenant dans la réparation de l'ADN (Mukherjee & Sobels, 1968).

Des effets cytogénétiques non spécifiques - retard à l'anaphase, ponts, tétraploïdie, anaphases multipolaires et augmentation de la fréquence des mitoses anormales ont été induits par le fluorure de sodium chez plusieurs espèces végétales (Hakeem & Shehab, 1970; Mouftah & Smith, 1971; Bale & Hart, 1973a,b; Galal & Abd-Alla, 1976). Au contraire, Temple & Weinstein (1978) n'ont observé aucune aberration chromosomique dans des plantes traitées par le fluorure d'hydrogène ou de sodium.

5.6.2 Cancérogénicité chez les animaux d'expérience

Il n'existe pas d'étude convenable sur la cancérogénicité à terme des composés fluorés. Deux études de longue durée sont en cours avec administration de fluorure de sodium dans l'eau de boisson de souris et de rat (CIRC, 1982).

Le CIRC (1982) a passé en revue les données fournies par trois études dans lesquelles on a administré du fluorure de

sodium à des souris, par incorporation de ce sel dans leur eau de boisson ou leur nourriture (Tannenbaum & Silverstone, 1949; Taylor, 1954; Kanisawa & Schroeder, 1969), et il est arrivé à la conclusion que les données disponibles sont insuffisantes pour qu'on puisse évaluer le pouvoir cancérigène du fluorure de sodium chez l'animal d'expérience.

5.7 Carie expérimentale

A l'occasion de plusieurs centaines d'études, on a pu déterminer des caries chez des animaux, spécialement des rats et des hamsters, en leur donnant une nourriture contenant du sacchrose (des mises au point sont indiquées par Larson, 1977). L'adjonction de fluorures, en général du fluorure de sodium, à la nourriture et/ou à l'eau de boisson des animaux a notablement réduit la fréquence des caries expérimentales. Ce même résultat a été obtenu expérimentalement par l'application locale de fluorures.

5.8 Fonctions essentielles possibles des fluorures

Vu qu'on observe la présence de fluorures en quantités mesurables dans tous les tissus et liquides animaux et humains et qu'il s'agit en outre de produits extrêmement réactifs, on a mis sur pied des études en vue d'établir si ces fluorures sont ou non essentiels à la vie animale. La difficulté de ces études tient au fait qu'il est pratiquement impossible de défluorer entièrement la nourriture administrée aux animaux étudiés.

Des études récentes comportant un régime alimentaire pauvre en fluorures montrent que ces sels favorisent la croissance chez le rat (Schwarz & Milne, 1972); en outre, ils augmentent la fécondité et font régresser les symptômes d'anémie chez des souris gestantes recevant une nourriture tout juste assez riche en fer (Messer et al., 1972, 1973). Ainsi, les fluorures peuvent jouer un rôle d'appoint, en favorisant l'utilisation plus efficace du fer, et peut-être d'autres oligo-éléments aux concentrations contenues dans la nourriture des animaux.

Sur la base d'observations cristallographiques, Newesely (1961) a émis l'idée que les fluorures étaient essentiels à la formation des noyaux qui amorcent la précipitation et la cristallisation de l'apatite du squelette.

Un Comité OMS d'experts (OMS, 1973) a rangé le fluor parmi les 14 éléments jugés essentiels à la vie animale.

6. EFFETS BENEFIQUES SUR L'HOMME

Le pouvoir carioprotecteur des ions fluorures a été découvert dans les années 30 et a donné lieu à d'importantes études, en clinique et dans la collectivité, dont il est abondamment rendu compte dans les publications scientifiques. De nombreux programmes de prévention par les fluorures ont également été mis en oeuvre au niveau individuel et au niveau communautaire. Plus récemment, on a étudié les effets bénéfiques éventuels des fluorures sur l'ostéoporose. Quant au caractère essentiel éventuel des fluorures, il a été étudié chez les animaux de laboratoire (section 5.8).

6.1 Effets des fluorures contenus dans l'eau de boisson

Dans les premières études, on avait indiqué que la prévalence des caries dentaires présentait une corrélation négative par rapport à la teneur de l'eau de boisson en fluorures. Les personnes approvisionnées en eau contenant au moins 1 mg de fluorures par litre étaient environ deux fois moins souvent atteintes de caries dentaires que celles dont l'eau de boisson contenait 0,1-0,3 mg de fluorures par litre (Dean et al., 1941a,b; Dean, 1942). Aucune fluorose dentaire "intolérable" n'a été observée en présence d'une concentration de 1 mg/litre (Dean, 1938, 1942; McClure, 1944; McClure & Kinser, 1944) niveau qui a d'ailleurs été qualifié d'"optimal" puisqu'il était également associé à une faible prévalence des caries. A la suite de ces observations, on a proposé l'adjonction, au niveau des installations de traitement de l'eau, de fluorures aux eaux trop pauvres de façon à amener leur teneur au niveau "optimal". Dans les climats chauds, la concentration "optimale" est inférieure à 1 mg/litre tandis que, dans les climats froids, elle peut atteindre 1,2 mg/litre (Galagan & Vermillion, 1957) (section 3.5). La technique d'adjonction des fluorures à l'eau ne soulève pas de sérieuses difficultés (Maier, 1972).

En 1945-47, quatre études contrôlées ont été consacrées aux effets de la fluoration de l'eau de boisson trop pauvre en fluorures. Ces études, conduites à Brantford (Canada), Evanston, Newburgh et Grand Rapids (Etats-Unis d'Amérique), ont fourni les résultats escomptés, à savoir une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des caries qui s'est ainsi trouvée ramenée au même niveau que dans les régions où la teneur naturelle de l'eau en fluorures se situe au niveau optimal (Ast et al., 1956; Brown et al., 1956, 1960; Blayney & Hill, 1967; Arnold & Russell, 1962; Brown & Poplove, 1965). Les résultats de l'étude de Brantford sont illustrés sur la figure 1.

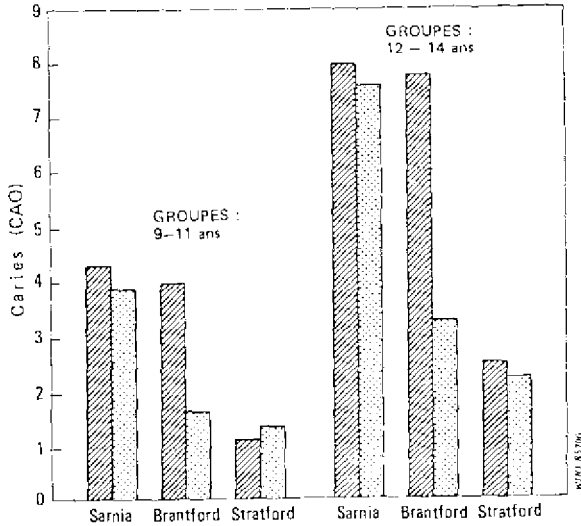


Fig. 1. Etude de fluoruration dans les villes de Brantford, Sarnia, Stratford. Nombre moyen de dents permanentes présentant des caries (CAO : dents cariées, absentes ou obturées par enfant) au début de l'étude et après 14 années de fluoruration. Sarnia : Ville témoin dans laquelle l'eau de boisson était pauvre en fluorures à l'époque de l'étude. Brantford : Fluoruration à partir du début de l'étude, amenant la concentration à 1,2 mg de fluorures par litre alors que, auparavant, l'apport de fluorures était faible dans cette ville. Stratford : Ville témoin bénéficiant d'une fluoruration naturelle avec une concentration égale à 1,6 mg de fluorures par litre pendant l'étude (présentation des données de Brown et al. (1956, 1960) sous une forme condensée par SOU (1981)).

La compilation de 120 études consacrées à la fluoruration dans la totalité des continents (Murray & Rugg-Gunn, 1979) a montré que la fréquence des caries était réduite de 50 à 75 % pour les dents permanentes et de 50 % pour les premières dents, chez les enfants de 5 à 15 ans, lorsqu'ils avaient consommé, depuis leur naissance, de l'eau fluorée. De façon générale, les études sur la fluoruration de l'eau montrent que la réduction du nombre de caries et le ralentissement de l'évolution des lésions correspondantes sont d'autant plus sensibles qu'il s'agit de personnes habitant une région fluorée depuis leur jeune âge. L'accentuation de l'effet obtenu avec la durée d'utilisation d'une eau fluorée est illustrée par la figure 2. Lorsqu'on interrompt la fluoruration de l'eau de boisson dans une région donnée, la carioprotection acquise par les résidents disparaît progressivement pour une bonne part (Jordan, 1962; Committee on Research into Fluoridation, 1969; Lemke et al., 1970; Künzel, 1980). Il importe de bien voir que des réductions aussi élevées de la prévalence des caries et de la vitesse de progression des lésions ont été obtenues en l'absence quasi totale de toute autre méthode d'administration des fluorures, et cela que la prévalence des caries soit élevée ou faible dans la population. Il ne faut pas s'attendre à un succès aussi spectaculaire dans le cas de population où les caries ont une prévalence faible mais en augmentation; dans ce type de population, le principal effet consiste dans un plafonnement du taux atteint. C'est également le cas dans les pays, principalement de pays industriels, où on a obtenu une réduction de la fréquence des caries par l'application générale d'autres méthodes préventives faisant appel aux fluorures (Glass, 1982; Leverett, 1982; Thylstrup et al., 1982) (Figure 3). On peut certes s'attendre à ce que l'adjonction de fluorures à l'eau ou au sel de cuisine exerce un effet préventif supplémentaire, mais le pourcentage de réduction ainsi obtenu ne saurait être aussi élevé que dans les populations où aucune autre méthode préventive n'a été appliquée.

En général, l'effet de la fluoruration de l'eau de boisson a été étudié chez les enfants ou de jeunes adultes. Cependant, plusieurs publications démontrent que l'exposition constante aux ions fluorures a un effet carioprotecteur chez l'adulte également (Deatherage, 1943; Adler, 1951; Forrest et al., 1951; Russell & Elvove, 1951; Russell, 1953; Englander & Wallace, 1962; Gabovich & Ovrutskiy, 1969; Hallett & Porteous, 1970; Keene et al., 1971; Murray, 1971a,b; Jackson et al., 1973; Shiller & Fries, 1980). Outre qu'ils réduisent le nombre de caries intéressant l'émail, les ions fluorures entraînent une baisse importante de la prévalence des caries au niveau du cément (Stamm & Banting, 1980). C'est un point important pour les personnes d'un certain âge et les personnes

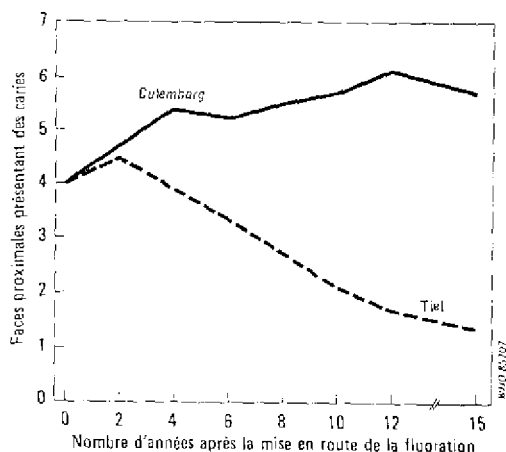


Fig. 2. Nombre moyen de faces proximales des dents permanentes présentant des caries chez les enfants de 11 à 15 ans, en fonction du nombre d'années de consommation d'une eau de boisson fluorée. Culemborg : région témoin où l'eau était pauvre en fluorures. Tiel : région fluorée (d'après Kwant et al., 1973).

âgées dont la racine est souvent découverte du fait du retrait de la gencive.

D'après des rapports fondés sur des études épidémiologiques conduites aux Etats-Unis (Bernstein et al., 1966; Taves, 1978) et en Finlande (Luoma et al., 1973), il semble que les cardiopathies soient moins fréquentes dans les populations consommant une eau de boisson fluorée. Cependant, dans deux des trois études citées, il n'est pas possible d'exclure une éventuelle influence d'autres produits chimiques. Il convient d'encourager de nouvelles études dans ce domaine.

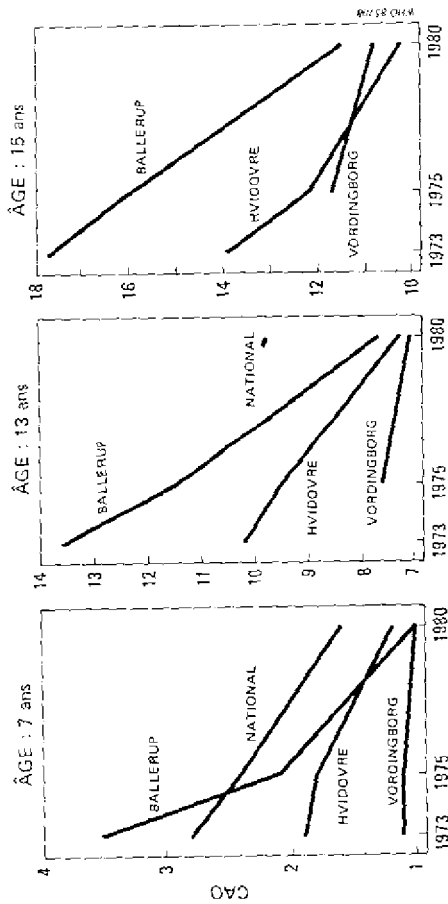


Fig. 3. Etat de la denture chez des enfants de trois âges différents habitant dans une ville où l'eau de boisson était riche en fluorures (cas de Ballerup et Hvidovre avec 0,9-1,6 mg/litre) ou pauvre en fluorures (cas de Vordingborg avec 0,3-0,6 mg/litre) (D'après Thystrup et al., 1982). L'échelle correspondant à l'indice CAO est différente dans les trois graphiques.

6.2 Mécanismes carioprotecteurs

Un grand nombre d'études cliniques et de travaux de recherche fondamentale ont éclairé les mécanismes qui interviennent dans la réduction du nombre de caries sous l'effet des fluorures. La compilation de ces données permet d'en donner l'explication suivante (Jenkins, 1967; Brown & König, 1977; Cate ten, 1979; Ericsson, 1978).

De façon générale, on pense que les fluorures diminuent le nombre de caries en agissant sur la morphologie dentaire - diminution de la solubilité de l'émail et facilitation de la reminéralisation - ainsi que sur la plaque bactérienne. Une carie peut être considérée comme le résultat d'un déséquilibre local entre les facteurs de déminéralisation et de reminéralisation, dont les premiers dissolvent et les seconds reminéralisent l'apatite. La déminéralisation est assurée par les acides produits, à partir des glucides, spécialement du saccharose, par les micro-organismes contenus dans la plaque dentaire à la surface de la dent. La reminéralisation intervient au cours de périodes où le milieu ambiant est relativement neutre, sous l'influence des ions fluorures présents dans le biosystème que constituent la plaque dentaire, la salive et la surface de l'émail. L'augmentation de la teneur de ce système en fluorures facilite la formation de l'apatite, et par conséquent, stabilise les cristaux déjà précipités, contrebalançant ainsi les phénomènes de dissolution qui sont à l'origine des cavités associées aux caries. Outre qu'ils influent sur la formation de l'apatite, les fluorures auraient également une influence sur la composition et la vitesse de croissance, rendue plus faible, de la plaque bactérienne et de la production à son niveau, sous l'effet d'enzymes, d'acides et de polysides. Plus récemment, on a émis l'idée que le mécanisme le plus important consiste dans la précipitation, facilitée par les fluorures, de phosphate de calcium à la surface de l'émail (Fejerskov et al., 1981).

6.3 Prévention des caries par les fluorures

Les fluorures sont connus pour être l'agent carioprotecteur le plus efficace. Environ 260 millions de personnes bénéficient d'une eau de boisson fluorée. Dans certaines régions où il n'existe pas de distribution collective d'eau de boisson ou dans lesquelles la fluoration de l'eau est irréalisable ou interdite, on utilise d'autres systèmes pour assurer la fluoration de l'eau. Les méthodes couramment employées à cette fin sont l'incorporation de

fluorures dans les aliments, spécialement le sel de table et le lait, et la consommation de comprimés de fluorures.

6.3.1 Sel (NaCl) fluoré

Le sel fluoré a été expérimenté en Suisse dès 1955 (Marthaler & Schenardi, 1962), en Hongrie en 1966 (Toth, 1976) et en Colombie vers 1965 (Mejia et al., 1976). Les résultats sont indiqués au tableau 9. La production de sel fluoré est peu coûteuse et relativement simple sur le plan technique. C'est une méthode recommandée par l'Organisation panaméricaine de la Santé (OPS, 1983) à titre de solution de remplacement provisoire destinée à compléter les programmes de fluoration de l'eau.

Tableau 9. Résultats des études relatives à l'effet du sel fluoré sur la carie dentaire^a

Pays	Quantité de fluorures dans le sel	Durée de l'expérience (ans)	Groupe d'âges (ans)	Indice de carie	Réduction des caries (%)
Colombie	200	8	6 - 14	CAO	60 - 65
Hongrie	250	8	2 - 6	cao	41
Hongrie	250	8	7 - 11	CAO	58
Hongrie	250	8	12 - 14	CAO	36
Suisse	90	5 1/2	8 - 9	CAO	18 - 22

^a D'après Marthaler & Schenardi (1962), Toth (1976) et Mejia et al. (1976).

CAO = bilan de la carie pour les dents permanentes (dents cariées, absentes ou obturées).

cao = bilan de la carie pour les dents temporaires.

Cependant, la consommation très inégale de sel de table interdit qu'on puisse ainsi administrer la même quantité de fluorures à tous. Comme le sel de table a peut-être un effet hypertenseur et pourrait favoriser les maladies cardio-vasculaires, ces différences individuelles devraient encore se

renforcer à l'avenir (Berglund et al., 1976; Freis, 1976; Waern, 1977; Kesteloot et al., 1978; Page et al., 1978). Ces considérations pourraient avoir une influence sur les indications futures de l'enrichissement du sel de table en fluorures en vue de la prévention des caries. Elles auront en outre un effet sur la concentration des fluorures dans le sel de table enrichi.

6.3.2 Lait fluoré

La fluoration du lait permettrait de réduire les caries (Ziegler, 1956; Rusoff et al., 1962; Wirtz, 1964; Stephen & Campbell, 1980). Elle peut présenter un intérêt dans des cas particuliers, par exemple comme ingrédient dans les collations prises à l'école. Mais comme la consommation du lait varie dans des proportions considérables selon les groupes d'âges et les régions géographiques, la fluoration du lait n'est pas appelée à constituer la source générale de fluorures utilisée comme carioprotecteur.

6.3.3 Comprimés de fluorures

La prescription de ces comprimés vise à fournir une dose quotidienne de fluorures correspondant à la quantité de fluorures ingérée avec une eau de boisson de teneur optimale en fluorures. Quand ils sont correctement pris, les comprimés de fluorures assurent apparemment le même effet carioprotecteur que l'eau de boisson fluorée, comme cela ressort des mises au point de Driscoll (1974) et de Binder et al. (1978). Mais en général, les comprimés de fluorures ne sont pas un substitut efficace à la fluoration de l'eau de boisson car quelques familles seulement sont capables de prendre régulièrement les comprimés prescrits, jour après jour, année après année (Arnold et al., 1960; Richardson, 1967; Prichard, 1969; Hennon & al., 1972; Plasschaert & König, 1973; Fanning et al., 1975; Newbrun, 1978; McEniery & Davies, 1979; Thystrup et al., 1979).

6.3.4 Application locale de fluorures

Dans les régions où l'eau de boisson ne contient pas la quantité requise de fluorures pour assurer la prévention des caries, l'OMS a recommandé l'application locale de fluorures sur les dents (1979^a, Résolution WHA31.50). Il ressort de

^a Recueil des Résolutions et Décisions de l'Assemblée mondiale de la Santé et du Conseil exécutif, Vol. II 1973-78, p. 108.

centaines d'études, conduites pour la plupart chez des enfants d'âge scolaire, que l'application locale de fluorures a un net effet carioprotecteur. Les préparations les plus couramment utilisées en auto-administration, sont des dentifrices et bains de bouche à base de fluorures. L'emploi quotidien d'un dentifrice fluoré contenant environ 1 g d'ion fluor par Kg entraînerait une réduction du nombre de caries dans la proportion de 20-30 % (Heifetz & Horowitz, 1975; Fehr, von der & Moller, 1978). L'expérimentation clinique de bains de bouche, contenant généralement 0,2-1 g d'ion fluor par litre, a été faite dans une bonne quinzaine de pays. La fréquence des bains de bouche allait d'une fois par jour à une fois par semaine ou quinzaine. On a rapporté une réduction du nombre de caries atteignant 20-35 % (Birkeland & Torrelli, 1978; OMS, sous presse). D'autres études ont démontré l'effet carioprotecteur d'un vernis de fluorures ou de gels fluorés, appliqués par un professionnel.

L'application locale n'est pas aussi efficace contre les caries que la fluoration de l'eau (Künzel & Soto Padron, 1984). L'association des deux méthodes renforce l'efficacité de la seconde, sans toutefois que l'effet soit cumulatif.

Certains avancent qu'en complétant les bains de bouche effectués à l'école par l'application locale de fluorure de sodium à 2 % chez les enfants présentant de nombreuses caries, on pouvait ramener leur nombre sensiblement à la même valeur que dans les régions où l'eau de boisson est fluorée (Thylstrup et al., 1982) (Figure 3). Mais dans cette étude, les enfants soumis à ce traitement buvaient également une eau contenant 0,3-0,6 mg de fluorures par litre, ce qui, en soi, devrait avoir un effet carioprotecteur notable, même si cette concentration n'est pas optimale. On notera aussi que la fréquence des caries dans une ville où l'eau de boisson contenait 0,9-1,6 g d'ion fluorure par litre était plus élevée que dans d'autres communautés où la fluoration était du même ordre (OMM, sous presse).

6.4 Traitement de l'ostéoporose

On peut définir l'ostéoporose comme une perte de tissu osseux plus rapide que la perte "physiologique" (Dixon, 1983). Il peut s'agir d'une infection primitive ou d'une complication d'autres maladies. Le diagnostic précoce est délicat car l'ostéoporose reste asymptomatique tant qu'elle n'a pas suffisamment progressé pour déterminer une défaillance structurale de l'os. Chez la plupart des adultes, il y a déminéralisation de l'os tout au long de la vie. Chez la femme, le phénomène s'accélère un an ou deux après la ménopause, avant de ralentir pour retrouver la vitesse antérieure, la perte de masse osseuse pouvant en fin de compte représenter

plus de la moitié de la masse correspondant à l'adulte jeune. Chez les hommes, il peut y avoir une accélération similaire à 60-65 ans. L'ostéoporose a de graves manifestations cliniques : une perte osseuse au niveau des corticales qui est une cause de fracture des os longs, et une raréfaction des travées du tissu osseux qui peut provoquer des fractures du rachis. On a constaté qu'un apport excessif de fluorures avec l'eau et les aliments ou à partir des poussières industrielles pouvait entraîner un accroissement de la masse osseuse. Ce phénomène pourrait expliquer que l'ostéoporose s'observe moins fréquemment dans les régions où l'eau de boisson contient des fluorures à la concentration de 4-8 mg/litre que dans celles où l'eau est pauvre en fluorures (Leone et al., 1960; Bernstein et al., 1966).

La première utilisation du fluorure de sodium dans le traitement de l'ostéoporose est à mettre au crédit de Rich & Ensinnck (1961). Ce traitement a permis d'améliorer la minéralisation de l'os mais n'a pas diminué le nombre de fractures. Les autres études remontant à cette époque ont donné, selon le cas, des résultats douteux, dans le sens d'une amélioration ou d'une aggravation, le tableau clinique pouvant également rester inchangé (Purves, 1962; Higgins et al., 1965; Cass et al., 1966; Inkovaara et al., 1975). Dans les études ultérieures, on s'est aperçu qu'il fallait associer au traitement par les fluorures l'administration de suppléments de calcium pour combattre l'ostéomalacie provoquée par les fluorures. Ces associations, avec ou sans adjonction de vitamine D, ont donné de bons résultats (Jowsey et al., 1972; Hansson & Roos, 1978; Riggs et al., 1980, 1982), encore que la contribution des fluorures puisse être contestée car les conditions requises pour un essai clinique contrôlé étaient rarement remplies. Différentes associations contenant des fluorures ont été expérimentées par Riggs et al. (1982) pour le traitement de l'ostéoporose. L'association apparemment la plus efficace contre l'ostéoporose post-ménopausique réunit le calcium, les fluorures, la vitamine D et les oestrogènes. On a constaté que l'effet bénéfique était maximal au cours de la seconde année de traitement. Cette observation est peut-être en rapport avec le fait, connu, qu'il faut environ un an de traitement par les fluorures avant qu'une diminution de la transparence de l'os soit décelable radiologiquement (El-Khoury et al., 1982). La plupart des patients sous fluorures reçoivent de fortes doses de fluorure de sodium (40-100 mg par jour). Des réactions indésirables ont été notées chez certains patients du fait de ces doses élevées en particulier des symptômes rhumatismaux et digestifs (Riggs et al., 1982; Dixon, 1983). Pour éviter les troubles gastriques, on a mis au point des comprimés à délitement intestinal. La dose active minimale a récemment été fixée à 100 mg de

fluorure de sodium par jour, en cas d'administration simultanée de calcium à raison de 1 g par jour (Dixon, 1983).

Des cas de fluorose squelettique ont été rapportés (Grennan et al., 1978). Dans un cas mortel, une femme âgée présentant une atteinte de la fonction rénale a été traitée pour ostéoporose par le fluorure de sodium à fortes doses (44 mg/jour).

Une déshydratation et une insuffisance rénale se sont installées dès le début du traitement. La patiente a succombé, en dépit d'un traitement intensif visant à rétablir l'équilibre liquidien (McQuenn, 1977). Il est impossible d'évaluer la signification d'observations isolées de ce type.

On utilise également le fluorure de sodium dans le traitement de l'ostéospongiose. Shambaugh & Causse (1974) ont prescrit 40-60 mg de fluorures par jour pendant une durée pouvant atteindre 8 ans. Ces auteurs ont jugé le traitement très efficace, n'entraînant des effets secondaires que dans de rares cas (Causse et al., 1980).

Les effets bénéfiques sur l'ostéoporose à attendre d'une fluoration optimale de l'eau de boisson ont été examinés dans quelques études. Les résultats ne permettent pas de conclure (Royal College of Physicians, 1976). Cependant, pour certaines de ces études, la fluoration remontait peut-être à trop peu de temps pour permettre une évaluation valable. A Kuopio (Finlande), après 20 années de fluoration, on a noté une élévation significative de la résistance de l'os spongieux (mesurée à l'aide d'un transducteur) chez des femmes immobilisées par une maladie chronique, par comparaison à celles d'un groupe correspondant habitant une région pauvre en fluorures (Alhava et al., 1980). Bien qu'il semble probable que les fluorures aient des effets bénéfiques, des recherches complémentaires sont nécessaires pour découvrir la fourchette thérapeutique utile.

7. EFFETS TOXIQUES CHEZ L'HOMME

7.1 Effets toxiques aigus des fluorures

La plupart des cas d'intoxication aiguë chez l'homme décrits dans la littérature sont associés à l'ingestion accidentelle ou délibérée, à des fins de suicide, d'insecticides et d'autres produits fluorés à usage domestique. Les cas d'intoxication sont le plus souvent à imputer au fluorure et au fluorosilicate de sodium, à l'acide fluorhydrique ou à l'acide fluorosilicique.

Des cas d'intoxication aiguë par les fluorures ont été décrits chez l'homme par plusieurs auteurs. Dans la mise au point la plus détaillée, Roholm (1937) fait le bilan de 1211 cas survenus de 1873 à 1935. Sur ce total, on a relevé 60 cas mortels. Dans ce type d'intoxication aiguë, pratiquement tous les organes, appareils et systèmes sont touchés. Les manifestations comprennent des vomissements (parfois sanglants), une douleur abdominale diffuse de type spasmodique, une diarrhée, une cyanose, une asthénie sévère, une dyspnée, des spasmes musculaires, des parésies et paralysies, des troubles cardio-vasculaires, des convulsions et le coma. Hodge & Smith (1965) ont récapitulé les effets aigus de l'intoxication par les fluorures. Hodge (1969) les regroupe pour la plupart en quatre catégories selon la principale perturbation fonctionnelle : a) inhibition enzymatique, b) formation de complexes calciques, c) état de choc et d) lésions organiques spécifiques.

Dans l'intoxication aiguë par les fluorures, la mort survient par suite du blocage du métabolisme cellulaire normal. Les fluorures inhibent les enzymes, en particulier les métallo-enzymes intervenant dans les processus essentiels, d'où l'arrêt de fonctions vitales telles que la génération et la transmission des impulsions nerveuses. La perturbation de fonctions organiques essentielles régulées par le calcium a peut-être encore plus d'importance. La forte affinité des fluorures pour le calcium se traduit par une hypocalcémie, peut-être due à la précipitation de fluorapatite (Simpson et al., 1980). Le cas d'hypocalcémie le plus sévère qu'on n'ait jamais observé chez un être humain résultait d'une intoxication par les fluorures (Rabinowitch, 1945). Les fluorures peuvent aussi se combiner à d'autres ions métalliques, bloquant ainsi divers mécanismes biochimiques. En outre, il peut y avoir hyperkaliémie ou fibrillation ventriculaire avec apparition sur l'EKG d'ondes T pointues (Baltazar et al., 1980). L'atteinte fonctionnelle massive d'organes vitaux entraîne des lésions et des nécroses cellulaires. Finalement, on observe un syndrome de choc caractéristique.

D'après les données publiées, Hodge & Smith (1965) ont estimé que les premiers signes d'intoxication (nausées, vomissements et autres symptômes gastro-intestinaux) se manifestent après ingestion de 140-210 mg de fluorures (F^-) chez un adulte de 70 kg. Chez des enfants âgés de 1 à 3 ans, l'ingestion de 5 mg/kg de poids corporel peut suffire à entraîner des manifestations toxiques (Spoerke et al., 1980). Hodge & Smith (1965) ont fixé à 5-10 g la dose létale de fluorure de sodium pour un homme de 70 kg, ce qui correspond à 2,2-4,5 g de (F^-) (ou 32-64 mg de F^- par kg de poids corporel).

L'intoxication par les fluorures ne présente pas de signe particulier mais ressemble aux intoxications secondaires à l'ingestion d'autres substances irritantes pour les voies digestives, tout particulièrement l'arsenic, le mercure, le baryum et l'acide oxalique (Polson & Tattersall, 1979). Quand on ignore la nature de la préparation avalée, il peut donc être difficile d'identifier immédiatement un cas d'intoxication par les fluorures. L'apparition rapide de symptômes ayant leur point de départ au niveau de l'estomac est peut-être en rapport avec la formation de fluorure d'hydrogène à faible pH. Dans le cadre domestique, les cas d'intoxication par les fluorures correspondent en général à l'ingestion d'insecticides ou de rodenticides contenant des fluorures extrêmement solubles. C'est ainsi que le fluorure de sodium employé pour la destruction des blattes peut être confondu avec de la farine ou du sucre si bien que, dans de nombreux pays, on a interdit ces préparations ou exigé qu'elles soient colorées pour éviter toute confusion. Bien que les comprimés de suppléments fluorés soient parfois stockés au domicile en grandes quantités, les cas d'intoxication (nausées, vomissements, diarrhées) signalés chez des enfants après l'ingestion de comprimés de fluorures sont rares (Spoerke et al., 1980).

Les composés minéraux du fluor ne sont pas tous également toxiques. La toxicité dépend du mode de pénétration dans l'organisme et des propriétés physico-chimiques du composé. Une caractéristique particulièrement importante est la solubilité : les composés très solubles sont plus toxiques, une fois avalés, que les composés peu solubles ou insolubles. Les fluorures très solubles, par exemple NaF, KF, Na_2SiF_6 et $BaSiF_6$, ont des effets toxiques similaires (Muehlberger, 1930). Ces fluorures très solubles produisent le même effet que la cryolithe à des doses 3 fois plus faibles (Deeds & Thomas, 1933-1934; Evans & Phillips, 1938) et que le fluorure de calcium à des doses 6 fois plus faibles (Smith & Leverton, 1933). D'ailleurs une étude comparative sur le degré de toxicité de divers fluorures - NaF, Na_2SiF_6 , CaF_2 , $CaSiF_6$, MgF_2 , ZnF_2 , AlF_3 et CuF_2 - a montré que le

fluorure de calcium et le fluorure d'aluminium étaient moins toxiques que les autres, le fluorure de cuivre occupant une position intermédiaire (Marcovitch, 1928; McClure & Mitchell, 1931).

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'intoxication par les fluorures, si ce n'est l'administration de sels de calcium. Les vomissements sont en général spontanés. Dans le cas contraire, il faut administrer un émétique. On donnera en outre du lait ou du chlorure de calcium. Un lavage gastrique à l'eau de chaux est efficace. Un sel soluble de calcium, en général le gluconate, peut être injecté par voie intraveineuse. Il faut limiter le potassium. Sauf en présence d'effets néphrotoxiques, l'excrétion est suffisante et peut être accélérée par alcalinisation des urines. Si le sujet intoxiqué ne succombe pas dans les premières heures, ses chances de survie sont bonnes. La récupération se fait sans séquelles connues. C'est généralement le cas après intoxication par prise orale de fluorures. En revanche, les fluorures gazeux (section 7.2) peuvent déterminer des brûlures et une nécrose irréversibles.

7.2 Effets caustiques du fluor et du fluorure d'hydrogène

Le fluor et les fluorures gazeux peuvent provoquer des lésions considérables au niveau de la peau et des voies respiratoires. Largent (1952) a placé, par ordre d'intensité croissante, les effets aigus qui se manifestent à la suite de l'exposition à des concentrations de plus en plus élevées de fluorures gazeux, sur la base d'études contrôlées chez des volontaires ($1 \text{ ppm} \approx 0,7 \text{ mg/m}^3$ pour HF) :

$2,1 \text{ mg/m}^3$ (3 ppm) : aucun effet immédiat, ni local, ni général;

7 mg/m^3 (10 ppm) : de nombreux sujets ont éprouvé une sensation de gêne;

21 mg/m^3 (30 ppm) : tous les sujets se sont plaints ou se sont montrés très réticents avant la poursuite de l'expérience;

42 mg/m^3 (60 ppm) : une brève exposition a suffi à déterminer une nette irritation de la conjonctive et des voies nasales ainsi que des picotements et une oppression au niveau du pharynx et de la trachée;

84 mg/m^3 (120 ppm) : à cette concentration, la plus élevée qui ait été tolérée (moins de 1 min par 2 sujets de

sexe masculin), on a noté, en plus des effets ci-dessus, une irritation cutanée.

Aux Etats-unis d'Amérique, les concentrations admises sur les lieux de travail sont au maximum de 2,5 mg/m³ pour le fluorure d'hydrogène et de 2,0 mg/m³ pour le fluor (ACGIH, 1983-84).

L'exposition des poumons, soit au fluor élémentaire soit au fluorure d'hydrogène, peut intervenir indépendamment de l'exposition cutanée, ou simultanément. L'inhalation continue de fluorure d'hydrogène ou de fluor à des concentrations élevées se traduit par de la toux, une suffocation et des frissons, qui durent 1-2 h après l'exposition; par la suite, pendant 1 jour ou 2, on peut voir apparaître de la fièvre, de la toux, une oppression thoracique, des râles et une cyanose, témoignant d'un oedème pulmonaire tardif (Dreisbach, 1971). Les signes et symptômes progressent pendant encore 1 jour ou deux puis régressent lentement, sur une durée totale de quelques semaines. En cas d'exposition plus intense, la réaction violente du fluor gazeux sur la peau détermine une brûlure thermique; au contraire, les solutions de fluorure d'hydrogène provoquent des brûlures qui cicatrisent lentement et évoluent vers la formation d'abcès. Au niveau des délicats tissus pulmonaires, l'irritation provoquée par de fortes concentrations de fluor ou de fluorure d'hydrogène est intense et peut même être fatale.

Les composés gazeux du fluor attaquent les tissus beaucoup plus vigoureusement que les fluorures salins. La toxicité de certains dérivés minéraux du fluor diminue dans l'ordre suivant : F₂O, F₂, HF, BF₃ et H₂SiF₆.

7.3 Toxicité chronique

7.3.1 Fluorose squelettique professionnelle

Un apport élevé de fluorures pendant une longue durée peut aboutir à une fluorose squelettique, c'est-à-dire à l'accumulation de fluorures dans les tissus osseux, déterminant des formations pathologiques. Cette maladie a été découverte à Copenhague, en 1931, lors d'un examen médical systématique du personnel d'usines de cryolithe (Moller & Gudjonsson, 1933). Elle a été décrite plus en détail dans une étude ultérieure approfondie, rapportée par Roholm (1937).

La fluorose squelettique frappe principalement les ouvriers travaillant à la production de l'aluminium, dans les fonderies de magnésium, dans les ateliers de traitement de la fluorine et de fabrication des superphosphates (Hodge & Smith, 1977).

Le premier stade de l'ostéofluorose est parfois asymptomatique et peut être mis en évidence à la radiographie par la densité accrue de divers os, notamment les vertèbres et le bassin. Dans l'industrie de la cryolithe, on a noté ce type d'altération au bout de 4 années environ d'absorption quotidienne de 20-80 mg de fluorures (Roholm, 1937). D'après des rapports plus récents, ces altérations ostéosclérotiques apparaissent pour une concentration des fluorures dans l'os égale à 5000-6000 mg/kg d'os desséché et délipidisé (Smith & Hodge, 1959; Weidmann et al., 1963; Zipkin et al., 1958). Franke & Anermann (1972) ont observé des altérations anatomo-pathologiques pour des teneurs en fluorures de l'ordre de 4000 mg/kg et, plus récemment, une étude approfondie de biopsies osseuses a révélé des altérations histologiques pour des teneurs en fluorures ne dépassant pas environ 2000 mg/kg (Baud et al., 1978; Boillat et al., 1979). Ces effets histologiques associés à des teneurs en fluorures apparemment très basses s'expliquent peut-être par une exposition intense de nombreuses années avant l'examen clinique, qui auraient été suivies d'une défluoration pendant la période suivant l'arrêt de l'exposition. Il se peut que la concentration des fluorures soit extrêmement variable à l'intérieur de l'os, si bien que les effets histologiques seraient associés à des concentrations élevées, mais uniquement au niveau local. Ainsi, des teneurs relativement élevées peuvent apparaître par suite de l'accumulation des fluorures au cours d'une exposition régulière et prolongée à de faibles concentrations, n'entraînant pas d'effets apparents. A mesure que l'accumulation des fluorures augmente, on note les effets radiologiques suivants : opacité croissante des os, aspect irrégulier et flou du contour osseux et des travées, épaissement de l'os compact et croissance périostique irrégulière dans les os des extrémités (exostoses et ostéophytes), enfin, signes de plus en plus nets d'une calcification des ligaments, des tendons et des insertions musculaires (Roholm, 1937).

Les modifications de densité osseuses sont parfois difficiles à identifier, particulièrement au stade précoce de la fluorose squelettique. En outre, des modifications identiques peuvent avoir pour cause d'autres maladies comme celle de Paget ou des métastases ostéoblastiques. De même, l'arthrose peut provenir d'une exposition aux fluorures mais aussi être secondaire à de nombreuses autres affections. Des études réalisées en Suisse chez des ouvriers de l'industrie de l'aluminium qui travaillaient dans le hall d'électrolyse semblent indiquer que la calcification des ligaments, des tendons et des insertions musculaires, en particulier les exostoses au niveau du calcanéum, constituent peut-être des signes plus utiles pour le diagnostic (Boillat et al., 1981). Souvent une biopsie osseuse est nécessaire et fait apparaître

des altérations caractéristiques : défauts linéaires d'aposition, lacunes périostéocytaires avec aspect d'os tacheté, porosité des corticales, augmentation du volume trabéculaire osseux et néoformation d'os périosté (Baud et al., 1978; Boillat et al., 1979). Aux stades précoces, une polyarthralgie est caractéristique (Boillat et al., 1979). A mesure que les opacités aux rayons X se développent, les signes et symptômes cliniques peuvent s'aggraver, spécialement les arthralgies au niveau des mains, des pieds, des genoux et du rachis. L'aggravation de l'atteinte se traduit par des douleurs plus intenses et une limitation des mouvements de la colonne et des membres inférieurs (Roholm, 1937). Pour finir, l'ossification des ligaments et la présence d'ostéophytes au niveau des articulations peut entraîner une soudure complète de la colonne ("dos raide") et des contractures au niveau des hanches et des genoux. Ce stade grave, correspondant à une ostéorose fluorée invalidante, a été observé dans des régions tempérées dans le contexte d'une exposition industrielle intense aux fluorures (Roholm, 1937).

Dans une étude portant sur 1242 personnes employées dans une fonderie d'aluminium utilisant le procédé Soderburg, Carnow & Conibear (1981) ont noté que des effets musculo-squelettiques cliniques sont possibles avant que la fluorose squelettique devienne décelable radiologiquement. Les réponses à un questionnaire donnent à penser que l'incidence des maladies musculo-squelettiques augmente en même temps que l'exposition totale aux fluorures au cours de la vie professionnelle. D'un autre côté, la radiographie du thorax et de la colonne lombaire n'ont révélé aucune différence quel que soit l'indice d'exposition. Comme l'ont reconnu les auteurs, le groupe de travailleurs en question était hétérogène, il y avait simultanément exposition à plusieurs produits chimiques et il se peut qu'il y ait eu des problèmes ergonomiques. Malheureusement, la concentration des fluorures et la durée d'exposition n'ont pas été indiqués, ce qui rend impossible la recherche d'une relation dose-réponse. Le personnel de la même fonderie a été revu 4 ans plus tard par Chan-Yeung et al. (1983). Les niveaux d'exposition ont alors été déterminés et l'on a examiné deux groupes témoins. Dans le hall d'électrolyse, la concentration des fluorures était d'environ $0,5 \text{ mg/m}^3$ pour le sous-groupe le plus exposé. Les auteurs n'ont pas pu confirmer les observations de Carnow & Conibear (1981), selon qui les effets musculo-squelettiques cliniques peuvent précéder l'apparition de signes radiologiques de fluorose squelettique. Selon certains, aucun signe clinique ou radiologique nettement perceptible n'apparaît tant que la concentration atmosphérique des fluorures minéraux reste inférieure à $2,5 \text{ mg/m}^3$ sur les lieux de travail et que la teneur des urines en fluorures ne dépasse pas 4 mg/litre avant

le poste de travail (recueil des urines au moins 48 h après la dernière exposition professionnelle) et 8 mg/litre en fin de poste, sur une longue durée (Dinman et al., 1976b; Hodge & Smith, 1977). Aux Etats-Unis d'Amérique, on a recommandé sur cette base des valeurs-seuils de la concentration atmosphérique des fluorures (NIOSH, 1977). Cependant, des valeurs plus faibles sont recommandées dans certains pays. En URSS, le seuil est fixé à 1,0 mg/m³ pour la concentration atmosphérique des fluorures, exprimée en HF (Gabovich & Ovrutskiy, 1969; OIT, 1980; Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980). La corrélation entre, d'une part, la concentration des fluorures dans l'air ambiant et dans les urines, et d'autre part, l'apparition d'anomalies squelettiques mérite des études complémentaires.

7.3.2 Fluorose squelettique endémique

Pandit et al., (1940) ont signalé en 1937 des cas de fluorose squelettique s'accompagnant de signes radiologiques et cliniques graves à la suite de la consommation, à Madras (Inde), d'une eau de boisson contenant plus de 10 mg de fluorures par litre. Des observations analogues ont été faites peu après dans d'autres régions tropicales de l'Inde, ainsi qu'en Chine et en Afrique du Sud et dans d'autres pays de climat chaud où l'eau de boisson était riche en fluorures (Singh & Jolly, 1970). Sur la base d'une vaste enquête épidémiologique, Singh & Jolly (1970) ont indiqué que l'ostéose fluorée invalidante résultait d'un apport quotidien de 20-80 mg de fluorures pendant 10-20 ans. Dans certaines études passées en revue par le Royal College of Physicians (1976) et concernant des pays tropicaux (Pandit et al., 1940; Singh et al., 1961b; Jolly et al., 1969), des symptômes d'ostéofluorose relativement marqués ont été associés à une teneur de l'eau de boisson en fluorures ne dépassant pas 1-3 mg/litre. Mais le Royal College of Physicians a fait remarquer que, dans ces études, il n'avait pas été tenu compte de l'apport de fluorures provenant d'autres sources que l'eau de boisson, à savoir les sédiments déposés au fond des puits, les produits alimentaires, l'utilisation de meules fluorées pour le broyage des aliments et l'emploi pour la cuisine d'eau saumâtre de teneur en fluorures inconnue. Des études de bilan plus récentes portant sur des patients atteints de fluorose endémique ont montré que l'apport quotidien de fluorures était en moyenne de 9,88 mg ce qui a conduit Jolly (1976) à indiquer qu'un apport quotidien dépassant 8 mg chez l'adulte est nocif.

Dans les régions tropicales où la fluorose est endémique, il semble que la teneur élevée de l'eau de boisson en fluorures soit un facteur important d'après une étude étiologique multifactorielle (Reddy, 1979). Une nutrition

médiocre, notamment une carence en calcium et un travail manuel pénible semblent jouer un rôle complémentaire (Siddiqui, 1955; Singh et al., 1961a). Le déficit calcique peut aboutir à une hyperparathyroïdie secondaire. En outre, une carence protéique peut augmenter la sensibilité individuelle à la fluorose.

Des séquelles neurologiques généralement sous forme de radiculomyélopathie cervicale résultent de la compression mécanique de la moelle épinière et des racines nerveuses du fait de la formation d'ostéophytes et d'excroissances sous-périostées (Singh et al., 1961b). Ces complications surviennent à un stade tardif de la maladie : dans une région, on les a notées chez environ 10 % des cas, après consommation pendant 30-40 ans d'une eau de boisson contenant 2-10 mg de fluorures par litre (Reddy, 1979).

Dans les pays non tropicaux aucun cas de fluorose squelettique n'a été décelé à la suite de la consommation d'une eau contenant moins de 4 mg de fluorures par litre (Victoria Committee, 1980). A Bartlett (Texas) où la concentration des fluorures était (autrefois) de 8 mg/litre, on a observé des signes radiologiques de fluorose, sous forme d'une ostéosclérose, chez 10-15 % des intéressés (Leone et al., 1955). On a également relevé des anomalies radiologiques chez quelques habitants de l'Oklahoma et du Texas dans des localités où l'eau de boisson contenait 4-8 mg de fluorures par litre (Stevenson & Watson, 1957). Dans d'autres études, aucun signe ni symptôme d'ostéofluorose n'a été noté dans des régions où la concentration des fluorures pouvait atteindre 6 mg/litre dans l'eau de distribution (McClure, 1946; Eley et al., 1957; Knishnikov, 1958).

Une fluorose squelettique prononcée est également possible chez les enfants très exposés aux fluorures, par l'intermédiaire de l'eau de boisson; c'est ainsi qu'en Tanzanie, après l'installation d'une collectivité dans une nouvelle région, où l'eau puisée dans des puits forés avait une teneur en fluorures de 21 mg/litre, on a vu apparaître au cours des années des difformités invalidantes chez les enfants : sur 251 sujets de moins de 16 ans, 58 avaient les genoux cagneux, 43 les jambes torsées et 30 les tibias en sabre (Christie, 1980). L'examen radiographique de 15 patients a révélé (Christie, 1980) plusieurs graves anomalies, notamment une activité et une hauteur accrue des côtes postérieures, un diamètre antéropostérieur plus élevé du thorax, la présence de corps vertébraux de largeur augmentée et de hauteur diminuée, une exagération considérable des dentelures normales le long de la crête iliaque, une forme anormale du bassin, des déformations articulaires et une angulation latérale des fémurs. Si l'on a observé le tableau typique de la sclérose et de la fluorose squelettique, ces altérations n'ont pas

nécessairement évolué vers le tableau pathologique caractéristique chez l'adulte. Bien que l'on n'ait pas tenu compte de l'hyperparathyroïdie dans cette étude et malgré le rôle possible des carences alimentaires, il semble que l'exposition intense aux fluorures ait constitué le principal facteur étiologique. Autrefois, des cas graves de genu valgum observés chez les enfants sud-africains ont reçu le nom de maladie osseuse de Kenhardt, d'après le nom d'un village où cette atteinte était très répandue, et l'on a signalé des cas similaires en Inde, chez les enfants exposés aux fluorures depuis leur naissance (Teotia et al., 1971; Krishnamāchari & Krishnaswamy, 1973). En pareille situation, on a observé à la fois des signes d'ostéosclérose et d'ostéomalacie. Il semble, au vu de ces études, que le squelette soit plus sensible à la toxicité des fluorures au cours de son développement qu'au stade de la maturité.

7.3.3 Fluorose dentaire

Pendant la première moitié de ce siècle, l'étiologie d'une atteinte particulière de l'émail dentaire, lui donnant un aspect moucheté, a été discutée. Cette atteinte était endémique dans certaines zones géographiquement bien délimitées. Eager (1901) a décrit "une atteinte étrange de la denture chez les habitants d'un petit village proche de Naples". Sous sa forme la plus bénigne, cette atteinte consistait dans l'apparition de zones blanchâtres, opaques et très peu marquées sur certaines dents postérieures. "Quand l'atteinte devient plus grave, la défectuosité de l'émail se généralise, avec des changements de coloration passant du blanc à diverses nuances de gris et de marron allant presque jusqu'au noir. Dans les zones où l'atteinte est particulièrement intense, la surface de la dent peut en outre présenter des petites cavités isolées ou confluentes". Eager a attribué ces défectuosités dentaires aux fumées volcaniques souillant l'atmosphère ou formant une solution dans l'eau de boisson. Dans d'autres régions où l'on a observé cet aspect moucheté des dents, l'eau de boisson a été plus directement mise en cause (McKay, 1926) et l'intérêt s'est porté sur la présence de fluorures (Churchill, 1931). Ces derniers ont été définitivement reconnus comme l'agent causal quand on a constaté que l'administration de fluorures à des rats et des moutons, par incorporation dans leur nourriture, se traduisait par le même type d'atteinte dentaire (Smith et al., 1931; Velu & Belozet, 1931). Par la suite, ce type de mouchetage de l'émail a été désigné sous le nom de fluorose dentaire ou fluorose de l'émail.

Dans des études de grande envergure, Dean et son équipe (Dean & Elvove, 1935, 1937; Dean, 1942) ont établi un lien entre l'apparition et la gravité de la fluorose dentaire et

les diverses concentrations de fluorures dans l'eau de boisson, en s'aidant d'une classification spéciale qui attribuait une pondération à la gravité des diverses lésions (Dean, 1934, 1942) (Tableau 10). Leurs résultats sont représentés graphiquement sur la figure 4.

Les altérations "douteuses" sont de plus en plus fréquentes à mesure que l'exposition aux fluorures s'intensifie. Leur rapport avec l'exposition aux fluorures dans les études de population n'est donc pas douteux, même si leur importance n'est pas très nette sur le plan esthétique. Par conséquent, en tant qu'effets des fluorures sur l'émail, les altérations "douteuses" mériteraient sans doute d'être affectées d'une pondération statistique supérieure à 0,5 quand il s'agit de déterminer dans une collectivité l'indice d'altération de l'émail, selon la méthode de Dean. Plusieurs variantes de ce système de notation ont été proposées, par exemple par Jackson (1962), Thylstrup & Fejerskov (1978) et Murray & Shaw (1979). Thylstrup & Fejerskov (1978) ont mis au point un système dans lequel les premières altérations sont cotées 1 tandis que les anomalies les plus graves se voient attribuer une cote plus élevée. Cette classification vise à caractériser le degré macroscopique de la fluorose dentaire en relation avec les anomalies histologiques.

Tableau 10. Classification de la fluorose dentaire^a

Type	Pondération	Description
Email normal	0	L'émail présente une structure du type normal, translucide, semi-vitreux. La surface est lisse, brillante et de couleur généralement blanc crème pâle.
Fluorose douteuse	0,5	On observe de légères aberrations par rapport à l'aspect translucide de l'émail normal, allant de quelques points blancs à de véritables taches blanches çà et là. Cette classification est utilisée dans les cas où l'on ne peut pas poser un diagnostic catégorique de fluorose à son stade le plus bénin, sans toutefois qu'on puisse considérer l'aspect des dents comme "normal".
Fluorose extrêmement bénigne	1	De petites zones opaques, ayant la couleur du papier blanc, sont dispersées de façon irrégulière à la surface de la dent mais elles intéressent moins de 25 % environ de la surface totale. On range fréquemment dans cette catégorie les dents qui présentent une opacité blanche sur une longueur ne dépassant pas 1-2 mm environ à l'extrémité de la cuspide des prémolaires.
Fluorose bénigne	2	Les zones opaques blanches sont plus développées à la surface de l'émail dentaire, sans toutefois dépasser 50 % de la surface totale.
Fluorose modérée	3	Toutes les parties émaillées de la dent sont atteintes et les faces exposées présentent une attrition marquée. Souvent, on observe des taches brunes inesthétiques.
Fluorose sévère	4	Toutes les faces émaillées sont atteintes et l'hypoplasie est tellement intense que la forme générale de la dent peut-être altérée. Le principal élément diagnostique correspondant à cette catégorie consiste dans la présence de petites cavités, isolées ou confluentes. Les taches brunes sont nombreuses et la dent a souvent un aspect corrodé.

^a D'après Dean (1942).

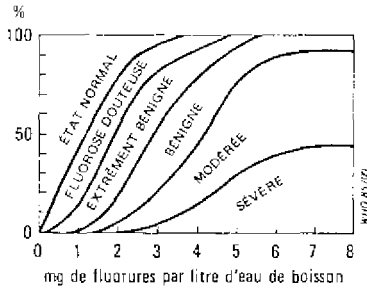


Fig. 4. Distribution de la fluorose dentaire en fonction de la teneur de l'eau de boisson en fluorures, d'après les résultats publiés par Dean (1942).

Une fluorose extrêmement bénigne ne peut être mise en évidence que par un examen attentif, sous bon éclairage, des dents préalablement séchées. La fluorose bénigne est plus facile à reconnaître pour une personne entraînée. En général, la fluorose extrêmement bénigne ou bénigne passe inaperçue du profane.

La fluorose dentaire fait sentir ses effets au niveau de l'émail pendant la formation des dents, de sorte que toutes les lésions se produisent avant l'éruption dentaire. Cependant, l'apparition d'une couleur brun-noir anormale constatée en cas de fluorose sévère constitue un phénomène secondaire, les taches se constituant par dépôt de substances provenant de la cavité buccale sur la surface spongieuse des zones qui présentent alors un aspect moucheté. Ces taches de couleur anormale, peuvent quand elles sont peu prononcées, être éliminées par lavage au moyen d'une solution diluée d'acide phosphorique suivi du badigeonnage des dents au moyen d'une solution de fluorure de sodium pour faciliter la précipitation de l'apatite dans les zones spongieuses avec

l'aide des ions calcium et phosphate salivaires (Craig & Powell, 1980; Edward, 1982). Quant à savoir à partir de quel moment les altérations occasionnées par les fluorures deviennent inesthétiques, c'est une question d'appréciation.

Plusieurs notions interviennent peut-être dans le mécanisme causal de la fluorose dentaire : les cellules responsables de la formation de la matrice de l'émail, les améloblastes, sont atteintes, la maturation de l'émail retardée et, parfois, les mécanismes généraux de minéralisation inhibés, peut-être par suite d'une perturbation de la formation des germes de cristallisation puis de la croissance des cristaux. En outre, l'homéostasie du calcium peut être perturbée. On observe des altérations histologiques au niveau de l'émail mais aussi, en cas de fluorose sévère, de la dentine (Fejerskov et al., 1977, 1979). L'apport minimal quotidien de fluorures qui peut provoquer chez les nourrissons une fluorose bénigne ou extrêmement bénigne a été estimé à environ 0,1 mg par kg de poids corporel (Forsman, 1977). Cette valeur a été établie sur la base de l'examen de 1094 enfants habitant des régions où l'eau contenait 0,2-2,75 mg de fluorures par litre. Elle recoupe la valeur de 0,1-0,3 mg/kg de poids corporel jugée nécessaire pour déclencher une fluorose chez la vache (Suttie et al., 1972).

Les résultats de Dean et al. ont été confirmés par de nombreuses études effectuées dans différentes régions de la zone tempérée et qui ont fait l'objet d'une mise au point de Myers (1978) : la fluorose est de caractère bénin ou extrêmement bénin dans les régions où la teneur naturelle de l'eau de boisson en fluorures ne dépasse pas 1,5-2 mg/litre, tandis que des défauts sévères d'aspect inesthétique s'observent à des concentrations plus élevées. Les résultats ont en outre été confirmés dans les premières études de fluoration artificielle de l'eau et les nombreux rapports publiés par la suite au sujet de cette pratique.

Il est parfois difficile, sinon impossible de distinguer la fluorose des autres atteintes de l'émail (Jackson, 1961; Forrest & James, 1965; Goward, 1976; Mervi, van der et al., 1977; Small & Murray, 1978; Murray & Shaw, 1979). Des opacités semblables à celles qui caractérisent l'ostéose dentaire s'observent aussi dans des régions pauvres en fluor, et l'on a incriminé de nombreux facteurs étiologiques autres que les fluorures (Small & Murray, 1978). Les critères proposés pour le diagnostic différentiel des effets imputables ou non à la fluorose reposent généralement sur le fait que la fluorose se traduit par des défauts symétriques et généralisés qui se distinguent des lésions localisées, non symétriques (voir par exemple Zimmerman, 1954; Jackson, 1961; Nevitt et al., 1963; Hargreave, 1972; Small & Murray, 1978; Murray & Shaw, 1979). Cependant, l'aspect moucheté symétrique

et général soulève certaines difficultés car des défauts symétriques non imputables à la fluorose peuvent apparaître indépendamment de la teneur en fluorures de l'eau de boisson. Small & Murray (1978) sont arrivés à la conclusion suivante : "si une forte concentration des fluorures dans l'eau de boisson constitue l'un des facteurs, il est fort difficile de dire exactement combien de cas de "fluorose de l'émail" se produisent dans les régions d'endémie et combien de défauts ont d'autres facteurs étiologiques."

Des défauts localisés de l'émail seraient plus fréquentes dans les régions pauvres en fluorures que dans celles où leur concentration dans l'eau est optimale (Zimmerman, 1954; Ast et al., 1956; Forrest, 1956; Forrest & James, 1965; Al-Alousi et al., 1975; Forsman, 1977). L'une des explications proposées est que la différence serait due, au moins en partie, à la présence plus fréquente, dans les zones pauvres en fluorures, d'inflammations provoquées par les caries dans la denture temporaire, car on a pu constater que cela perturbait la minéralisation de la denture permanente sous-jacente. On a également émis l'idée qu'une certaine quantité de fluorures est indispensable à l'organisation et à la cristallisation convenables de l'émail.

Du fait d'une consommation d'eau plus importante, la fréquence et la gravité de la fluorose dentaire augmentent en même temps que la température maximale moyenne (Galagan et al., 1957; Richards et al., 1967; Gabovich & Ovrutskiy, 1969). Dans les climats chauds, on a donc abaissé la quantité de fluorures incorporée dans l'eau de boisson en considérant comme optimale une concentration de 0,6-0,8 mg/litre, conformément à la formule établie par Galagan & Vermillion (1957) (Section 3.5).

A mesure que l'indice de fluorose dans la communauté augmente, la fréquence des caries diminue tandis que les formes destructrices de fluorose, correspondant à un indice de Dean égal de 4 ou 5, s'y généralisent. Dans cette dernière situation, il peut y avoir augmentation des caries du fait de la perte d'intégrité de l'émail et, partant, de l'exposition de la dentine sous-jacente. Cependant, en pareil cas, les lésions progressent généralement lentement et, souvent, leur évolution s'arrête (Barmes, 1983).

7.3.4 Effets sur le rein

Dans l'industrie de la cryolite, Roholm (1937) a observé des cas d'hématurie négligeable et aucun cas d'albuminurie. Derryberry et al. (1963) avaient suggéré un lien possible entre l'albuminurie et l'exposition aux fluorures mais Kaltreider et al. (1972) n'ont pu mettre en évidence aucun effet chronique au niveau du rein. Aucun trouble rénal n'a été

associé aux fluorures dans les régions de fluorose endémique (Jolly et al., 1969) ni aux cas d'exposition industrielle aux fluorures (Dinman et al., 1976b; Smith & Hodge, 1979). Aucune symptomatologie rénale n'a été mentionnée en liaison avec un apport prolongé de fluorures, dans le traitement de l'ostéoporose et de l'otospongiose (Causse et al., 1980; Schamschula, 1981; Dixon, 1983), encore qu'un examen approfondi de la fonction rénale n'ait pas été effectué. Les néphropathies et les troubles fonctionnels rénaux ne se sont pas révélés plus fréquents dans les régions où l'eau avait une teneur en fluorures égale à 8 mg/litre (Leone et al., 1954, 1955), 2,0-5,6 mg/litre (McClure, 1946; Geever et al., 1958) ou 1,0 mg/litre (Summens & Keitzer, 1975).

Bien qu'on ne connaisse aucun cas de troubles rénaux chroniques déterminés par les fluorures chez des sujets bien portants, plusieurs études ont été consacrées à l'influence possible des fluorures chez des sujets atteints d'une néphropathie patente. En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion des fluorures est abaissée et la concentration plasmatique des ions fluorures est supérieure à la normale (Juncos & Donadio, 1972; Berman & Taves, 1973; Hanhijärvi, 1974). La capacité du squelette à stocker les fluorures assure peut-être une marge de sécurité suffisante (Hodge & Smith, 1954; Hodge & Taves, 1970).

D'un autre côté, il semble également plausible que la concentration plasmatique accrue des fluorures soit la conséquence de leur libération lors des phénomènes de résorption osseuse intervenant dans certaines maladies rénales. Dans le cas du diabète insipide, il y a risque d'absorption excessive de fluorures par suite des grandes quantités de liquide ingérées.

Les insuffisants rénaux chroniques qui sont dialysés à l'aide d'une eau fluorée reçoivent de ce fait une quantité supplémentaire de fluorures. Par comparaison avec la quantité moyenne absorbée au niveau gastro-intestinal, l'absorption est multipliée par 20-30 au cours d'une seule séance d'épuration. Par suite de ce phénomène, on a observé des cas d'élévation de la concentration plasmatique des ions fluorures (Taves et al., 1965; Fournier et al., 1971). Cependant, on considère à l'heure actuelle que c'est l'aluminium qui est le principal facteur causal associé, chez les dialysés, aussi bien à l'encéphalopathie qu'aux maladies osseuses (Platts et al., 1977). Toute la question de l'eau à utiliser pour les dialyses a été étudiée par un groupe de travail conjoint créé en 1979 par l'Australian Society of Nephrology et par l'Australian Kidney Foundation Dialysis and Transplant Committee. Les experts ont suggéré de fixer à 0,2 mg/litre la quantité maximale de fluorures dans le liquide de dialyse (Victoria Committee, 1980).

Les anesthésiques modernes contiennent, pour plusieurs d'entre eux, du fluor. Le méthoxyflurane est fortement liposoluble et très actif comme anesthésique. Six ans après son introduction en 1960, on a découvert des cas de néphrotoxicité en rapport avec les métabolites du méthoxyflurane (Hagood et al., 1973). La métabolisation du méthoxyflurane, de l'enflurane et de l'isoflurane se traduit par la libération de fluorures; l'halochane peut également libérer des fluorures en milieu réducteur (Dyke, van 1979; Marier, 1982). Le pic sérique peut dépasser 50 μmol de fluorures par litre (1,0 mg/litre) après anesthésie par le méthoxyflurane (NAS-NRC Committee of Anaesthesia, 1971; Cousins & Mazze, 1973), tandis qu'il atteint tout juste la moitié de cette valeur après anesthésie par l'enflurane et un chiffre encore plus faible lors de l'emploi d'autres anesthésiques gazeux (Cohen & van Dyke, 1977). Des lésions rénales sont associées aux fortes concentrations sériques de fluorures et peuvent se manifester plusieurs jours après l'anesthésie (Hagood et al., 1973). Le diabète insipide néphrogénique (polyurie, hyperosmolalité sérique, polydipsie) ne cède pas à la restriction liquidienne ni à l'administration de l'hormone antidiurétique. Les réactions sont aggravées par l'obésité, une néphropathie préexistante et la prise du phénobarbital (Marier, 1982). Dans les cas bénins, il y a récupération de la fonction rénale quand la concentration des fluorures revient à la normale. On a également observé une néphrotoxicité associée à l'emploi d'enflurane comme anesthésique (Mazze et al., 1977). Si la concentration de pointe associée aux effets néphrotoxiques aigus dépasse fréquemment 50 μmol /litre, la dose totale a peut-être davantage d'importance (Marier, 1982). Des altérations fonctionnelles rénales ont été rapportées en présence de concentrations plus basses (Järnberg et al., 1979). Pour une concentration sérique de 6 μmol de fluorures par litre en moyenne, après anesthésie par l'enflurane, aucun effet néphrotoxique n'a été observé mais la teneur en phosphore du sang et des urines a fortement varié (Duchassaing et al., 1982). Le méthoxyflurane et l'enflurane sont tous deux largement utilisés comme analgésiques et anesthésiques au cours de l'accouchement (Cuasay et al., 1977; Dahlgren, 1978; Clark et al., 1979; Marier, 1982); les concentrations plasmatiques observées chez la parturiente 2 h après l'accouchement, soit 20-25 μmol de fluorures par litre (0,3-0,4 mg/litre) ont lentement diminué au cours des 48 h suivantes. Au moment de l'accouchement, les concentrations plasmatiques de fluorures observées chez le nouveau-né étaient d'environ 10-15 μmol /litre (0,18-0,25 mg/litre), contre 2,1 μmol /litre dans des groupes témoins.

Un cas de fluorose squelettique a été rapporté chez une jeune infirmière qui se droguait de temps en temps au

méthoxyflurane et chez qui l'on a observé une baisse de la clairance de la créatine et une concentration sérique des fluorures égales à 180 $\mu\text{mol/litre}$ (Klemmer & Hadler, 1978).

7.4 Cancérogénicité

Une fréquence excessive des cancers a été rapportée dans divers groupes professionnels exposés aux fluorures. C'est ainsi que les mineurs travaillant à l'extraction de la fluorine (de Villiers & Windish, 1964) et des ouvriers employés à la production d'aluminium (Gibbs & Horowitz, 1979; Milham, 1979; Andersen et al., 1982) ont manifesté des cancers pulmonaires de fréquence supérieure à la valeur "naturelle". Les résultats d'une étude de cohorte portant sur plus de 20 000 personnes employées pendant plus de 5 ans dans une unité de production d'aluminium (par réduction de l'alumine) n'ont pas révélé de taux excessif pour le cancer du poumon; en revanche, on a observé un léger excédent en ce qui concerne les cancers du pancréas, du système lympho-hématopoïétique et des voies génito-urinaires (Rockette & Arena, 1983). Mais les mineurs étaient exposés au radon et les ouvriers de l'unité de production d'aluminium à des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Comme le plus souvent, l'exposition professionnelle aux fluorures s'accompagne d'une exposition à d'autres substances, les observations faites lors de ce type d'étude permettent rarement de se prononcer sur d'éventuels effets cancérogènes d'une exposition prolongée de l'homme aux fluorures.

Les taux de mortalité par cancer dans des régions où la concentration naturelle des fluorures dans l'eau de boisson est variable a fait l'objet d'un nombre considérable d'études épidémiologiques comparatives. Après une mise au point et une évaluation soigneuses, le CIRC (1982) est arrivé aux conclusions suivantes: "si l'on tient dûment compte des différences de composition démographique entre les unités de populations étudiées, et dans certains cas, également de la situation inégale en matière d'industrialisation et d'autres facteurs sociaux, on constate qu'aucune des études n'a démontré qu'il y ait un lien entre l'élévation de la concentration des fluorures dans l'eau et l'augmentation de la mortalité par cancer." Ainsi, "les variations géographiques et temporelles de la concentration des fluorures dans l'eau d'alimentation ne permettent pas de conclure à l'existence d'un lien entre l'ingestion de fluorures et la mortalité par cancer chez l'homme."

7.5 Tératogénicité

Une étude récente semble indiquer que les fluorures

peuvent effectivement influencer sur la croissance foetale : les nourrissons nés de mères ayant reçu des comprimés de fluorures au cours de leur grossesse étaient légèrement plus lourds et plus grands à la naissance que les sujet d'un groupe témoin, et comptaient également moins de prématurés (Gienn et al., 1982).

Rapaport (1956, 1959, 1963) a signalé que la fréquence du syndrome de Down augmentait en même temps que la teneur de l'eau en fluorures. Dans une première étude (Rapaport, 1956), les données ont été examinées par rapport au lieu de naissance et non au lieu de résidence de la mère. Les études ultérieures (Rapaport, 1959, 1963) font état de 0,24-0,40 cas de syndrome de Down pour 1000 naissances dans les régions pauvres en fluorures, contre 0,70-0,80 dans les régions riches en fluorures. L'étude regroupe les cas de mongolisme enregistrés aux Etats-Unis d'Amérique dans les établissements spécialisés de quatre Etats et sur les certificats de naissance et de décès dans un cinquième Etat. Les renseignements recueillis concernent la période 1950-56. Il se peut que de nombreux cas soient passés inaperçus, les enfants étant soignés à domicile.

Berry (1962) a étudié le syndrome de Down dans certaines villes d'Angleterre et n'a pas observé de différences selon que la concentration des fluorures dans l'eau de boisson était faible (<0,2 mg/litre) ou élevée (0,8-2,6 mg/litre). Les fréquences respectives étaient de 1,58 à 1,42 cas pour 1000 naissances vivantes, respectivement. Il n'a pas été tenu compte de la place tenue par le thé dans les coutumes britanniques, et les données présentées n'étaient pas ventilées par groupes d'âges. Needleman et al. (1974) a recensé tous les mongoliens nés vivants parmi les résidents du Massachusetts, pendant la période 1950-66. Il a trouvé un taux de 1,5 pour 1000 naissances, indépendamment de la teneur de l'eau en fluorures, mais les taux par âges ne sont pas indiqués. Erickson et al. (1976) ainsi qu'Erickson (1980) ont dépouillé les certificats de naissance sans relever de différence quant à l'incidence du syndrome de Down dans ces deux mêmes types de région. Cependant, malgré la masse considérable de documentation réunie de cette façon, il se peut qu'on ait repéré la moitié seulement environ du nombre réel d'enfants nés porteurs du syndrome de Down. Berglund et al. (1989) ont rapporté l'incidence observée en Suède en 1968-77 à la teneur moyenne de l'eau en fluorures dans les régions où habitaient les mères des mongoliens. La quasi-totalité des cas du syndrome de Down ont probablement été repérés, et l'on a constaté que l'incidence, pour 1000 naissances, au cours de la période considérée se situait entre 1,32 et 1,46. Les données ont été réparties en deux catégories, selon que la mère avait moins ou plus de 35 ans. Aucune influence des fluorures n'a été constatée en ce qui concerne l'incidence du syndrome de Down.

7.6 Influence sur la mortalité

On dispose de quelques observations sur l'éventualité d'une influence de l'exposition professionnelle aux fluorures sur la mortalité. Certaines des études intéressantes à ce point de vue sont examinées plus haut, à la section 7.4. Une importante étude de cohorte (Rockette & Arena, 1983) s'est attachée aux causes de décès et a montré qu'il y avait apparemment une surmortalité par maladies respiratoires, alors que le nombre de décès imputables à d'autres causes autres que le cancer étaient négligeables.

Dans un rapport, il est indiqué que le taux de mortalité par cardiopathie avait presque doublé de 1950 à 1970 après l'introduction, en 1949, de la fluoration de l'eau de boisson à Antigo (Wisconsin), une petite agglomération comptant seulement 9000 habitants (Jansen & Thomsen, 1974). Aucune correction n'est faite dans le rapport pour tenir compte du fait que le nombre d'habitants âgés d'au moins 75 ans avaient plus que doublé pendant cette même période. Par la suite, des épidémiologistes de l'American National Heart and Lung Institute n'ont pas relevé de corrélations entre les décès par cardiopathie et la fluoration de l'eau à Antigo (Etats-Unis d'Amérique NIH, 1972).

Plusieurs études épidémiologiques, dont certaines de très grande envergure, n'ont révélé aucun élément tendant à prouver que la présence de fluorures dans l'eau de boisson augmente le taux de mortalité par cardiopathie (Hagan et al., 1954; Schlesinger et al., 1956; Heasman & Martin, 1962; Luoma et al., 1973; Bierenbaum & Fleischman, 1974; Erickson, 1978; Rogot et al., 1978; Taves, 1978). En fait, certaines de ces études révèlent même des effets bénéfiques des fluorures sur les cardiopathies (Heasman & Martin, 1962; Luoma et al., 1973; Taves, 1978). Compte tenu des rapports selon lesquels les fluorures pourraient réduire la calcification des tissus mous, par exemple l'athérosclérose (Leone et al., 1954, 1955; Heasman & Martin, 1962; Taves & Neuman, 1964; Bernstein et al., 1966; Zipkin et al., 1970), il semble intéressant d'encourager la poursuite des recherches sur les rapports entre fluorures et cardiopathies.

7.7 Réactions d'allergie, d'hypersensibilité et réactions dermatologiques

En 1971, L'American Academy of Allergy a examiné les publications faisant état de prétendues réactions allergiques aux fluorures (Feltman, 1956; Feltman & Kosel, 1961; Burgstahler, 1965; Waldbott, 1965; Shea et al., 1967). L'Executive Committee est parvenu aux conclusions suivantes

(Austen et al., 1971) : "l'étude des rapports faisant état de prétendues réactions allergiques n'a révélé aucune observation de réactions à médiation immunologique des types I-IV. Par ailleurs, l'examen des cas rapportés a montré que les observations cliniques et les études de laboratoire ne permettaient pas de conclure à l'existence d'authentiques syndromes d'allergie ou d'intolérance aux fluorures." A la suite de cette étude, les membres de l'Executive Committee de l'American Academy of Allergy ont adopté à l'unanimité la déclaration suivante : "il n'existe aucun signe d'allergie ou d'intolérance aux fluorures tels qu'ils sont utilisés pour la fluoruration de l'eau destinée à l'approvisionnement des collectivités."

Depuis 1971, seuls quelques rapports parus dans les revues d'allergologie font état de réactions d'allergie soupçonnées d'être liées à une exposition aux fluorures. Petraborg (1974) a décrit sept patients présentant divers symptômes apparus une semaine après l'introduction de la fluoruration de l'eau. Grimbergen (1974) a signalé l'existence d'un patient manifestant des réactions allergiques à l'eau fluorée, en s'appuyant sur une épreuve de provocation en double aveugle. Waldbott (1978) a recensé les rapports parus à cette date.

Cependant, aucune étude conduite sur l'animal ou en laboratoire n'a prouvé l'existence d'une allergie ou d'une intolérance aux fluorures et aucun mécanisme plausible n'a été avancé pour tenter d'expliquer de telles réactions. Ainsi, les effets allergogènes des fluorures ne sont pas démontrés.

Dans certains contextes professionnels, les ouvriers travaillant dans le hall d'électrolyse des unités de production d'aluminium se plaignent fréquemment de dyspnée, d'oppression thoracique et de respiration sifflante. La réponse asthmatique pourrait être potentialisée par le blocage des récepteurs bêta au moyen du propranolol et supprimée par l'atropine (Saric et al., 1979). Une augmentation de l'excitabilité bronchique, mise en évidence par l'épreuve d'inhalation de métacholine peut être déclenchée par les composés d'aluminium, notamment le fluorure d'aluminium (Simonsson et al., 1977). Ces études semblent donc indiquer que l'exposition des voies respiratoires aux substances irritantes que contient l'atmosphère d'un hall d'électrolyse, notamment des fluorures, peut déterminer une réaction d'hypersensibilité non spécifique simulant un asthme bronchique.

Des tégangiectasies cutanées ont été observées de plus en plus fréquemment dans la production d'aluminium par réduction chez 40 % des ouvriers étudiés lors d'une étude transversale de grande ampleur (Theriault et al., 1980). Ces dilatations pathologiques, siégeant au niveau du haut du thorax, du dos et des épaules ne s'accompagnaient pas d'un excédent des maladies associées, mais la survenue de tégangiectasies volumineuses

était étroitement en rapport avec la durée de l'exposition, la quasi-totalité des ouvriers exposés depuis au moins 10 ans étant atteints. Cependant, il est impossible d'évaluer le rôle qui revient aux seuls fluorures dans cette affection.

Certains prétendent depuis de longues années, en particulier Waldbott (1978) tout récemment, qu'une manifestation cutanée spécifique désignée sous le nom de macules de Chizzola pourrait avoir pour cause la présence de fluorures dans l'atmosphère. Ces macules ont été signalées pour la première fois à proximité d'une fonderie d'aluminium dans le village de Chizzola (Trentin, Italie). L'unité a commencé à fonctionner en 1929; deux ans plus tard, les arbres et les vignes ainsi que le bétail présentaient des signes d'atteinte par les fluorures, avant que, en 1932-33, on assiste à une dermatose épidémique se manifestant par des lésions ressemblant à des ecchymoses ou à un érythème noueux. Cette dermatose a progressivement régressé, encore que des lésions aient été observées occasionnellement jusqu'en 1937. De 1937 à 1965, aucun cas n'a été signalé. En 1967, une nouvelle épidémie est survenue à Chizzola et dans la région voisine et a fait l'objet d'une enquête, la même année, de la part d'une commission sanitaire du Ministère de la Santé. La commission a constaté que 49 % des enfants du village étaient atteints et que 36 à 52 % des enfants témoins examinés présentaient des lésions similaires alors qu'ils n'avaient pas été exposés aux effluents (Cavagna & Bobbio, 1970). En outre, la concentration urinaire des fluorures n'était pas différente chez les enfants habitant à proximité de l'usine et chez les enfants d'une zone non polluée.

En 1969, Waldbott & Cecilioni ont signalé la présence de macules de Chizzola sur la peau de 10 sujets sur un total de 32 habitant à proximité d'une fabrique d'engrais, en Ontario et en Iowa, et d'une fonderie de fer au Michigan. Ils ont attribué ces macules à l'exposition aux fluorures. Une Commission royale de l'Ontario (1968) a effectué une enquête médicale et écologique approfondie sur les habitants de la zone limitrophe de la fabrique d'engrais; certains d'entre eux faisaient partie des personnes chez qui Waldbott & Cecilioni avaient posé le diagnostic d'intoxication par les fluorures sur la base de divers symptômes dont les macules de Chizzola. La Commission n'a trouvé aucun signe d'intoxication par les fluorures chez les diverses personnes examinées.

Enfin des lésions semblables aux macules de Chizzola n'ont jamais été signalées ni dans les régions où la fluorose est endémique du fait d'une concentration élevée des fluorures dans l'eau de boisson, ni chez les ouvriers très exposés du fait de leur profession. A l'heure actuelle, il semble que les observations associant les macules de Chizzola à

l'exposition aux fluorures soient fortuites et non corroborées par les enquêtes sur le terrain.

7.8 Effets biochimiques

L'influence des fluorures sur les systèmes enzymatiques a donné lieu à une littérature pléthorique. Ces ions ont à la fois des effets activateurs et des effets inhibiteurs sur les enzymes. Les ions fluorures peuvent agir directement sur les enzymes, mais plus fréquemment, l'effet est indirect et résulte de la complexation des métaux intervenant dans les réactions enzymatiques. Diverses mises au point (Hodge & Smith, 1965; Taves, 1970; Wiseman, 1970; Etats-Unis d'Amérique EPA, 1980; SOU, 1981) semblent indiquer que les fluorures sériques, présents à basse concentration (environ 10 µmol/litre, autrement dit 0,18 mg/litre) stabilisent et activent plusieurs systèmes enzymatiques, isolés ou liés à la membrane cellulaire. A des concentrations plus élevées (au moins 0,23 mg/litre), les fluorures sériques inhibent de nombreuses enzymes. C'est ainsi que la pyrophosphatase (EC 3.6.1.1) est inhibée dans la proportion d'environ 50 % en présence de 0,4 mg de fluorures par litre, ce qui correspond à une concentration plus élevée que la concentration plasmatique chez un sujet dont le squelette contient 6000 mg de fluorures par kg et qui est exposé à une eau de boisson où la concentration des fluorures est de 19 mg/litre (Ericsson et al., 1973). Cependant, la concentration plasmatique des fluorures s'est maintenue à un niveau comparable pendant plusieurs années chez des patients traités pour une ostéoporose par administration de fortes doses quotidiennes de fluorures. Il est particulièrement intéressant de noter que les fluorures constituent un activateur de l'adényl cyclase (EC 4.6.1.1). Des études faites chez l'homme ont montré que la prise, par voie orale, d'environ 7mg de fluorures est sans action sur la concentration plasmatique de l'adénosine-monophosphate cyclique et n'augmente que de façon minime l'excrétion urinaire alors que la concentration plasmatique avait atteint une valeur de pointe d'environ 0,3 mg/litre après l'administration des fluorures (Mörnstad & van Dijken, 1982).

La phosphatase alcaline (EC 3.1.3.1) voit son activité accrue par les fluorures (Farley et al., 1983), tandis que l'activité sérique de cette enzyme ainsi que la concentration sérique du calcium et du phosphate ne varient que très peu chez des ouvriers employés dans le hall d'électrolyse et présentant une fluorose squelettique (Boillat et al., 1979).

Dans la minéralisation des os et des dents, les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes qui entrent dans leur constitution peuvent jouer un rôle important et ils font partie intégrante de la matrice organique de ces tissus. La

perturbation, sous l'effet des fluorures, de la formation de ces composés pourrait constituer l'un des éléments du mécanisme commun expliquant les effets des fluorures au niveau du squelette et de la denture. Des études sur le rat ont montré que les protéoglycanes subissent des modifications moléculaires, notamment au niveau de leur dimension qui est réduite, au cours de l'installation de la fluorose dentaire (Smalley & Embery, 1980). Chez le lapin, les glycosaminoglycanes manifestent des transformations profondes avec apparition de novo de sulfate de dermatan un ioduroglycosaminoglycane, dans l'os fluorotique (Jha & Susheela, 1982a,b). Ces derniers obtenus à partir d'animaux d'expérience exposés à de très fortes concentrations de fluorures, sont compatibles avec les quelques observations effectuées chez l'homme. Une étude récente a montré que le sérum des patients atteints de fluorose endémique, squelettique ou dentaire, indifféremment, a une plus faible teneur en acide sialique et une teneur accrue en glyco-saminoglycanes, par comparaison aux valeurs de référence; des observations semblables ont été faites chez le lapin, après administration de fluorure de sodium à raison de 10 mg par kg de poids corporel par jour, pendant 8 mois (Jha et al., 1983).

Vu l'analogie chimique de l'iode et du fluor, qui sont tous deux des halogènes, on s'est beaucoup intéressé aux effets possibles des fluorures sur la fonction thyroïdienne. Il y a un siècle, on se servait même des fluorures dans le traitement du goître exophtalmique. Cependant, on a constaté que son action thérapeutique était douteuse et ce traitement médicamenteux est aujourd'hui abandonné. Après avoir dépouillé les publications sur ce sujet, Demole (1970) a suggéré les conclusions suivantes au sujet des rapports entre fluorures et glande thyroïde : "le problème des effets toxiques du fluor dans l'optique de la thyroïde peut être considéré comme réglé car il n'existe pas de toxicité spécifique du fluorure à l'égard de cette glande. Les principales observations qui sont à la base de cette conclusion sont les suivantes : a) le fluor ne s'accumule pas dans la thyroïde; b) le fluor ne modifie pas la fixation d'iode par le tissu thyroïdien; c) les anomalies pathologiques de la thyroïde n'ont pas une fréquence accrue dans les régions où l'eau est fluorée, que ce soit naturellement ou artificiellement; d) l'administration de fluor n'entrave pas l'action prophylactique de l'iode sur le goître endémique; enfin e) chez les animaux d'expérience, l'effet bénéfique de l'iode à la plus faible dose active n'est pas annulé par l'administration de fluor, même à très fortes doses."

Depuis, Day & Powell-Jackson (1972) ont signalé que le goître avait une plus faible fréquence dans les villages himalayens où l'eau de boisson est pauvre en fluorures

(<0,1-0,15 mg/litre) que dans les villages à concentration élevée (0,23-0,36 mg/litre). Malheureusement, ces teneurs ont été établies par dosage d'un seul échantillon d'eau par puits et, comme ces puits sont creusés dans le sol, il ne faut pas exclure l'influence d'une variation de la concentration des fluorures dans le sol avoisinant. En outre, les habitants de l'Himalaya sont de gros buveurs de thé de sorte qu'une consommation inégale de thé pourrait annuler les variations de l'apport quotidien de fluorures à partir de l'eau.

Le Royal College of Physicians (1976) n'a trouvé aucune observation donnant à penser que les fluorures puissent être responsables de troubles de la thyroïde. En outre, dans une étude allemande récente, aucun lien n'a été trouvé entre le goître et la teneur de l'eau de boisson en fluorures (Sonneborn & Mandelkow, 1981).

8. EVALUATION DE L'IMPORTANCE DES FLUORURES DANS L'ENVIRONNEMENT

8.1 Contributions relatives de l'air, des aliments et de l'eau à l'apport total chez l'homme

Sauf dans des conditions d'exposition professionnelle, les fluorures respirables représentent une part presque négligeable dans l'apport total. Ce dernier dépend en général de la concentration des fluorures dans les produits alimentaires et les boissons ainsi que de la composition de la ration alimentaire et du volume des boissons chez le sujet considéré. La présence de fluorures dans l'eau augmente considérablement la concentration de ces sels dans les aliments préparés. Un apport complémentaire, délibéré, est associé à la prise de comprimés de fluorures et à l'emploi d'agents thérapeutiques ou de topiques contenant des fluorures.

8.2 Doses nécessaires pour l'obtention d'effets bénéfiques chez l'homme

La quantité de fluorures nécessaire pour les mécanismes de minéralisation est faible et, vu que les fluorures ont une distribution universelle, il est peu probable qu'on puisse observer chez l'homme une authentique carence. Les autres fonctions essentielles n'ont pas été étudiées en détail.

Le point le plus important dans l'optique de la santé publique est le pouvoir carioprotecteur des fluorures. Cette action repose tant sur l'incorporation de fluorures dans la dent en développement que sur l'exposition, après l'éruption dentaire, de l'émail à une concentration convenable de fluorures dans le milieu buccal. Les deux conditions peuvent être remplies grâce à une concentration optimale des fluorures dans l'eau de boisson (0,7-1,2 mg/litre, selon les conditions climatiques) ou à l'incorporation de suppléments fluorés dans les produits alimentaires, par exemple dans le sel de table ou le lait. L'administration judicieuse de comprimés de fluorures constitue un autre moyen d'administration de ces sels par voie générale. L'application de fluorures en topiques, par l'intermédiaire de dentifrice, ou de bains de bouche fluorés ou de préparations appliquées par un spécialiste apporte une protection complémentaire et elle est à recommander comme mesure préventive primaire quand l'administration par voie générale est impraticable. L'importance de la diminution des caries obtenues par l'une ou plusieurs de ces méthodes dépend de la prévalence initiale des caries, de la quantité de fluorures apportée par la ration alimentaire et du degré d'hygiène bucco-dentaire dans la collectivité.

Seules ou associées à d'autres agents, les préparations de fluorures ont souvent été utilisées dans le traitement de l'ostéoporose. Les doses employées allaient de quelques milligrammes à environ 100 mg par jour. Bien que la pratique de ce traitement remonte à deux décennies et qu'on ait signalé des effets bénéfiques, les relations dose-réponse et l'efficacité de la méthode sont encore à préciser.

8.3 Effets toxiques chez l'homme en rapport avec l'exposition

8.3.1 Fluorose dentaire

Une exposition excessive aux fluorures à l'époque de la formation dentaire peut perturber la dentition. Les premières altérations ressemblent, ou sont même identiques, aux anomalies résultant d'autres facteurs, ce qui rend le diagnostic différentiel délicat. Ces altérations sont rarement considérées comme vraiment inesthétiques. Selon la quantité de fluorures provenant d'autres sources et la consommation d'eau de boisson, ces altérations précoces n'intéressent qu'une petite proportion de la population quand la fluoruration de l'eau y atteint le niveau optimal (section 8.2).

Cependant, à mesure que l'exposition aux fluorures augmente, la fluorose dentaire se répand et devient plus grave, pouvant alors poser un problème de santé publique.

8.3.2. Fluorose squelettique

Les premiers rapports faisant état de fluorose squelettique dans les pays développés concernaient des industries où l'apport de 40 - 80 mg de fluorures par jour pendant une durée dépassant 4 ans s'était traduit chez le personnel par des atteintes sévères au niveau du squelette. Cette fluorose professionnelle a été signalée dans des entreprises industrielles faisant appel, pour limiter l'exposition, à des techniques anciennes ou périmées. Parallèlement à ces cas de fluorose industrielle, la fluorose squelettique a été diagnostiquée dans plusieurs régions où le sol, l'eau, la poussière ou les matières végétales contenaient une quantité excessive de fluorures.

S'agissant de l'exposition industrielle, les fluctuations de l'exposition professionnelle et la difficulté qu'il y a à apprécier la quantité de fluorures absorbée et retenue, font qu'il est difficile d'établir des relations dose-réponse satisfaisantes. Parallèlement à la surveillance de la concentration atmosphérique, le dosage des fluorures dans les urines constitue une méthode de mesure de l'exposition individuelle. Il est peu probable que la fluorose s'installe quand le taux

urinaire de fluorures avant le poste de travail (section 7.3.1) est systématiquement inférieur à environ 4 mg/litre.

La fluorose endémique est encore un grave problème dans certaines régions de plusieurs pays en développement où elle entraîne de graves invalidités chez une proportion substantielle de la population. Il est difficile de définir l'exposition qui est à l'origine des effets observés car les sources de fluorures sont extrêmement variables, sans compter que l'atteinte est compliquée par d'autres facteurs, par exemple la malnutrition. La maladie cède lentement à l'instauration d'un traitement englobant la réduction de l'apport de fluorures et l'amélioration du régime alimentaire.

8.3.3 Autres effets

D'innombrables observations indiquent que l'exposition aux fluorures n'entraîne pas de risques cancérigènes ou tératogènes et aucune modification de la mortalité n'a été décelée. Cependant, l'exposition aux fluorures est élevée à l'occasion de l'emploi d'anesthésiques contenant du fluor, en particulier le méthoxyflurane. Cette exposition est à l'origine de cas de néphrite accompagnée de perte d'eau par les urines. Divers autres effets toxiques et problèmes de santé particuliers ont été suggérés et étudiés ces dernières années (section 7). Mais il n'a jamais été possible de démontrer, comme le prétendaient certains, que les fluorures étaient en cause dans ces problèmes.

8.4 Effets sur les plantes et les animaux

8.4.1 Plantes

Dans la plupart des circonstances, la quantité de fluorures captée dans le sol par les racines est faible de sorte que la concentration de ces sels dans la partie aérienne des plantes est généralement inférieure à 10 mg de fluor par kilogramme de substance desséchée, du moins dans une atmosphère non polluée. Cependant, on connaît des exceptions, par exemple quand les plantes poussent sur un sol contenant des minéraux riches en fluorures ou s'agissant de plantes à la physiologie inhabituelle capables d'accumuler les fluorures de sorte que leur teneur atteint une concentration élevée même quand le sol est lui-même pauvre. L'exposition des plantes aux fluorures atmosphériques se traduit par leur dépôt sur les surfaces extérieures puis leur fixation dans les tissus. La concentration qui en découle au niveau du plant dépend de nombreux facteurs, tout particulièrement de la concentration atmosphérique des fluorures et de la durée d'exposition. Les

fluorures présents dans la végétation contribuent à l'apport de fluorures par la ration alimentaire, chez l'homme comme chez les animaux. L'importance de cette contribution dépend des quantités provenant d'autres sources, en valeur absolue et en valeur relative; dans certaines régions où la fluorose est endémique, l'importance des fluorures contenus dans les aliments n'est pas claire. Les symptômes visibles découlant des fluorures accumulés dans les plantes jusqu'à des concentrations toxiques sont très variables, allant de symptômes banaux et sans importance à des effets vitaux sur le plan économique (cas, par exemple "red suture" du pêcher). La sensibilité aux fluorures gazeux est très variable selon les espèces végétales, les plus sensibles étant lésées par une exposition prolongée à des concentrations dépassant $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Des critères de qualité de l'air visant à protéger les plantes ont été largement adoptés un peu partout.

8.4.2 Animaux

L'effet le plus important des fluorures sur les animaux concerne les animaux sauvages ou domestiques qui sont durablement exposés à des concentrations excessives de fluorures du fait des émissions industrielles. Les effets en sont bien connus pour les animaux domestiques, ainsi que les quantités tolérables dans la nourriture, mais on est relativement mal renseigné sur le cas des animaux sauvages.

Chez les animaux domestiques, la principale voie d'apport de fluorures est l'ingestion. Les manifestations chroniques d'une exposition excessive aux fluorures sont sensiblement les mêmes que chez l'homme : fluorose dentaire sévère et paralysie; la possibilité de s'alimenter s'en trouve limitée, d'où une baisse du rendement. Chez le bétail, les symptômes apparaissent progressivement à des concentrations de fluorures dans la nourriture dépassant 20 - 30 mg/kg de matières sèches. La prévention de la fluorose repose sur la limitation des émissions de fluorures, la surveillance de l'apport total de nourriture (fourrages en particulier), l'emploi de suppléments minéraux convenablement défluorés et l'examen régulier des animaux par un vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

- ACGIH (1980) Documentation of the threshold limit values, Cincinnati, Ohio, American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- ACGIH (1983-1984) TLVs - Threshold limit values for chemical substances in the work environment adopted by the ACGIH for 1983-1984, Cincinnati, Ohio, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, pp. 1-93 (ISBN : 0-936712-45-7).
- ADLER, P. (1951) [Carioprotection chez les adultes résultant de la consommation d'une eau naturellement fluorée] Zahn-Mund-Kieferheilkd., 15 : 24-30 (en allemand).
- AL-ALOUSHI, W., JACKSON, D., CROMPTON, G., & JENKINS, O. C. (1975) Enamel mottling in a fluoride and a non-fluoride community. Br. dent. j., 138 : 9-15, 56-60.
- ALARY, J., BOURBON, P., BALSÀ, C., BONTE, J., & BONTE, C. (1981) A field story of the validity of static paper sampling in fluoride pollution surveys. Sci. total Environ., 20 : 11.
- ALCAN SURVEILLANCE COMMITTEE (1979) Environmental effects of emissions from the Alcan smelter at Kittingat, BC, Province de Colombie-britannique, Canada, Ministère de l'environnement, 151, pp.
- ALHAVA, E. M., OLKKONEN, H., KAURANEN, P., & KARI, T. (1980) The effect of drinking-water fluoridation on the fluoride content, strength and mineral density of human bone. Acta orthop. Scand., 51 : 413-420.
- AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION, AMERICAN WATER WORKS ASSOCIATION AND WATER POLLUTION CONTROL FEDERATION (1971) Standard methods for the examination of water and waste-water, 13th ed., Washington DC, American Public Health Association, 874 pp.
- ANASUYA, A. (1982) Role of fluoride in formation of urinary calculi : Studies in rats. J. Nutr., 112 : 1787-1795.
- ANDERBERG, U. & MAGNUSSON, B. (1977) [Teneur en fluorures du thé et de certaines autres boissons.] Tandläkartidningen, 69 : 346-348 (en suédois).

ANDERSEN, A., DAHLBERG, B. E., MAGNUS, K., & WANNAG, A. (1982) Risk of cancer in the Norwegian aluminium industry. Int. J. Cancer, 29 : 295-298.

ANERMANN, E. (1973) Fluoride uptake in humans. Fluoride, 6 : 78-83.

ANGELOVIC, J. W., SIGLER, W. F., & NEUHOLD, J. M. (1961) Temperature and fluorosis in rainbow trout. J. water Pollut. Control, 33 : 371-381.

ARMSTRONG, W. D., & KNOWLTON, M. (1942) Fluorine derived from food. J. dent. Res., 21 : 326.

ARMSTRONG, W. D., SINGER, L., & MAKOWSKI, W. L. (1970) Placental transfer of fluoride and calcium. Am. J. Obstet. Gynecol., 107 : 432-434.

ARNOLD, F. A. & RUSSELL, A. L. (1962) Fifteenth year of the Grand Rapids fluoridation study. J. Am. Dent. Associ., 65 : 780-785.

ARNOLD, F. A., MCCLURE, F. J., & WHITE, C. L. (1960) Sodium fluoride tablets for children. Dent. Prog., 1 : 8-12.

ASSOCIATION CANADIENNE DE SANTE PUBLIQUE (1979) Criteria document in support of a drinking-water standard for fluoride, Ottawa, Association canadienne de Santé publique.

AST, D. B., SMITH, D. J., WACHS, B., & CANTWELL, K. T. (1956) Newburgh-Kingston caries-fluorine study. XIV. Combined clinical and roentgenographic dental findings after ten years of fluoride experience. J. Am. Dent. Assoc., 52 : 314-325.

AUSTEN, K. F., DWORETZKY, M., FARR, R. S., LOGAN, G. B., MALKIEL, S., MIDDLETON, E., Jr, MILLER, M. M., PATTERSON, R., REED, C. E., SIEGEL, S. C., & VAN ARSDEL, P. P., Jr (1971) A statement on the question of allergy to fluoride used in the fluoridation of community water supplies. J. Allergy clin. Immunol., 47 : 347-348.

BACKER DIRKS, O., JONGELING-EIJNDHOVEN, J. M. P. A., FLISSE-BAALJE, T. D., & GEDALIA, I. (1974) Total and free ionic fluoride in human and cow's milk as determined by gas-liquid chromatography and the fluoride electrode. Caries Res., 8 : 181-186.

BALAZOVA, G. & HLUCHAN, E. (1969) The effect of fluoride emission on animals in the surrounds of an aluminium plant, air pollution. In : Proceedures of the 1st European Congress on the Influence of Air Pollution on Plants and Animals, Wageningen, the Netherlands, p. 275.

BALE, S. S. & HART, G. E. (1973a) Studies on the cytogenetic and genetic effects of fluoride on barley : I. A comparative study of the effect of sodium fluoride and hydrofluoric acid on seedling root tips. Can. J. Genet. Cytol., 15 : 371-375.

BALE, S. S & HART, G. E. (1973b) Studies on the cytogenetic and genetic effects of fluoride on barley : II. The effects of treatments of seedling coleoptiles with sodium fluoride. Can. J. Genet. Cytol., 15 : 703-712.

BALTAZAR, R. F., MOWER, M. M., REIDER, R., FUNK, M., & SALOMON, J. (1980) Acute fluoride poisoning leading to fatal hyperkalemia. Chest, 78 : 660-663.

BANKS, R. E. & GOLDBWHITE, H. (1966) Fluorine chemistry. In : Smith, F. A., ed. Handbook of experimental pharmacology, New York, Springer-Verlag, Vol. 20, Part 1, 608 pp.

BARMES, D. E. (1983) Indicators for oral health and their implications for developing countries. Int. dent. J., 33(1) : 60-66.

BAUD, C.-A., LAGIER, R., BOIVIN, G., & BOILLAT, M.-A. (1978) Value of the bone biopsy in the diagnosis of industrial fluorosis. Virshows Arch. A Pathol. Anat. Histol., 380 : 283-297.

BECKER, W. & BRUCE, A. (1981) [Apport de fluorures à partir des aliments.] Var föda, 33(Suppl. 3) : 198-261 (en suédois).

BELCHER, R., LEONARD, M. A., & WEST, T. S. (1959) Submicro-methods for the analysis of organic compounds. Part X. Determination of fluorine. J. Am. Chem. Soc., 81 : 3577.

BELISLE, J. (1981) Organic fluorine in human serum ; Natural versus industrial sources. Science, 212 : 1509-1510.

BERGLUND, G., WIKSTRAND, J., WALLENTIN, I., & WILHELMSSEN, L. (1976) Sodium excretion and sympathetic activity in relation to severity of hypertensive disease. Lancet, i : 324.

BERGLUND, K., ISELIUS, L., LINDSTEN, J., MARSK, L., & RYMAN, N. (1980) [Incidence du syndrome de Down en Suède pendant la période 1968-77.] Stockholm, Conseil national suédois de la santé et de la protection sociale (Rapport au groupe de référence pour les malformations et les troubles du développement) (en suédois).

BERMAN, L. B. & TAVES, D. (1973) Fluoride excretion in normal and uremic humans. Clinic Res., 21 : 100.

BERNDT, A. F. & STEARNS, R. I (1979) Dental fluoride chemistry, Springfield, Ill. Charles C. Thomas Publ.

BERNSTEIN, D. S., SADOWSKY, N., HEGSTED, D. M., GURI, C. D., & STARE, F. J. (1966) Prevalence of osteoporosis in high- and low-fluoride areas in North Dakota. J. Am. Med. Assoc., 198 : 499-507.

BERRY, W. T. C. (1962) Fluoridation. Med. Off., 108 : 204-205.

BIERENBAUM, M. L. & FLEISCHMAN, A. I. (1974) Effect of fluoridated water upon serum lipids, ions and cardiovascular disease mortality rates. J. Med. Soc. New Jersey, 71 : 663-666.

BIERSTEKER, K., ZIELHUIS, R. L., BACKER DIRKS, O., VAN LEUWEN, P., & VAN RAY, A. (1977) Fluoride excretion in urine of school children living close to an aluminium refinery in the Netherlands. Environ. Res., 13 : 129-134.

BINDER, K., DRISCOLL, W. S., & SCHUETZMANNSKY, G. (1978) Caries-preventive fluoride tablet programs. Caries Res., 12(Suppl. 1) : 22-30.

BIRKELAND, J.M. & TORRELL, P. (1978) Caries-preventive fluoride mouth viruses. Caries. Res., 12(Supl. 1) : 38-51.

BIT (1980) Occupational exposure limits for airborne toxic substances, 2^e éd., Genève, Bureau international du Travail (Série Sécurité, Hygiène et Médecine du Travail, N° 37.)

BLAYNEY, J. R. & HILL, I. N. (1967) Fluorine and dental caries. J. Am. Dent. Assoc., 74 : 225-303.

BOILLAT, M. A., BAUD, C. A., LAGIER, R., GARCIA, J., REY, P., BANG, S., BOLVIN, C., DEMEUNISSE, D., GOESSI, M., TOCHON-DANGUY, H. J., VERY, J. M., BURKHARDT, P., VOINER, B., DONATH, A., & COURVOISIER, B. (1979) Fluorose industrielle. Etude multidisciplinaire de 43 ouvriers de l'industrie de l'aluminium. Schweiz. Med. Wochenschr., 109(supl. 8) : 5-28.

BOILLAT, M. A., GARCIA, J., VELEBIT, L. (1981) Radiological criteria of industrial fluorosis. Skeletal Radiol., 5 : 161-165.

BONTE, J. (1982) Effects of air pollutants on flowering and fruiting. In : Unsworth, M. H. & Ormrod, D. P., éd. Effects of gaseous air pollution in agriculture and horticulture, Londres, Butterworth Scientific, pp. 207-223.

BROWN, W. E. & KONIG, K. G., ed. (1977) Cariostatic mechanism of fluorides. Caries Res., 11(Suppl. 1) : 1-327.

BROWN, H. K. & POPLOVE, M. (1965) Brantford-Sarnia-Stratford fluoridation study : final survey 1963. J. Can. Dent. Assoc., 31 : 505-511.

BROWN, H. K., MCLAREN, H. R., JOSIE, G. H., & STEWART, B. J. (1956) Brantford fluoridation study. 1956 report. J. Can. Dent. Assoc., 22 : 207-216.

BROWN, H. K., MCLAREN, H. R., & POPLOVE, M. (1960) The Brantford-Sarnia-Stratford fluoridation study - 1959 report. J. Can. Dent. Assoc., 26 : 131-142.

BUCCHI, R. (1977) Induced dominant lethal mutations and cytotoxic effects in germ cells of Drosophila melanogaster with Trenimon, PDMT and sodium monofluorophosphate. Genetics, 15 : 67-81.

BURGSTHALER, A. W. (1965) Dental and medical aspects of fluoridated drinking-water. Trans. Kansas Acad. Sci., 68 : 2.

BURKE, W. J., HOEGG, U. R., & PHILLIPS, R. E. (1973) Systemic fluoride poisoning resulting from a fluoride skin burn. J. occup. Med., 15 : 39-41.

BURKI, K. & BUCCHI, R. (1975a) Influence of NaF and NaPO₃ on chemically induced aberrations in mature sperm of Drosophila. Mutat. Res., 31 : 315.

BURKI, K. & BUCCHI, R. (1975b) Origin of chromosome aberrations in mature sperm Drosophila : Influence of sodium fluoride on treatments with trenimon and 1-phenyl-3,3-dimethyltriazine. Arch. Genet., 48 : 59.

BUTTNER, W. & KARLE, E. (1974) Chronic toxicity and retention of fluoride in the unilaterally nephrectomized rat. Caries Res., 8 : 359-367.

- CAMERON, J. M. R. (1977) Poison plants in Western Australia and coloniser problem-solving. J. R. Soc. West. Aust., 59 : 71-78.
- CAPAR, S. G. & GOUL, J. H. (1979) Lead, fluoride and other elements in bone meal supplements. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 62 : 1054-1061.
- CARLSON, C. H., ARMSTRONG, W. D., & SINGER, L. (1960a) Distribution and excretion of radiofluoride in the human. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104 : 235-239.
- CARLSON, C. H., ARMSTRONG, W. D., & SINGER, L. (1960b) Distribution, migration and binding of whole blood fluoride evaluated with radiofluoride. Am. J. Physiol., 199 : 187-189.
- CARNOW, B. W. & CONIBEAR, S. A. (1981) Industrial fluorosis. Fluoride, 14 : 172-181.
- CARPENTER, R. (1969) Factors controlling the marine geochemistry of fluorine. Geochim. cosmochim. Acta, 33 : 1153-1167.
- CASS, J. S. (1961) Fluorides : A critical review : IV. Response of livestock and poultry to absorption of inorganic fluorides. J. occup. Med., 3 : 471-477, 527-543.
- CASS, R. M., CROFT, J. D., Jr, PERKINS, P., NYE, W., WATERHOUSE, C., & TERRY, R. (1966) New bone formation in osteoporosis following treatment with sodium fluoride. Arch. intern. Med., 118 : 111-122.
- CATE, S. M. TEN (1979) Remineralization of enamel lesions, Gröningen, Netherlands, Thesis.
- CAUSSE, J. R., SHAMBAUGH, G. E., CAUSSE, J. B., & BRETILAU, P. (1980) Enzymology of otospongiosis and NaF therapy. Am. J. Otol., 1 : 206-213.
- CAVAGNA, G. & BOBBIO, G. (1979) Chemical and physical properties of effluents from an aluminium plant and their biological effects. Med. lav., 61 : 69-101.
- CHAN-YEUNG, M., WONG, R., TAN, F., ENARSON, D., SCHULZER, M., SUBBARO, D., KNICKERBOCKER, J., & GRZYBOWSKI, S. (1983) Epidemiologic health study of workers in an aluminium smelter in Kitimat, B. C. II. Effects on musculoskeletal and other systems. Arch. environ. Health, 38 : 34-40.

CHAREN, J., TAVES, D. R., STAMM, J. W., & PARKINS, F. M. (1979) Bone fluoride concentrations associated with fluoridated drinking-water. Calcif. Tissue Int., 27 : 95-99.

CHARKES, N. D., MAKLER, P. I., Jr, & PHILLIPS, C. (1978) Studies of skeletal tracer kinetics. I. Digital-computer solution of a five-compartment model of (¹⁸F) fluoride kinetics in humans. J. nucl. Med., 19 : 1301-1309.

CHEMICAL MARKETING REPORTER (1978a) Fluorocarbons. Chem. Mark. Rep., 14(6) : 9.

CHEMICAL MARKETING REPORTER (1978b) Hydrofluoric acid. Chem. Mark. Rep., 14(8) : 9.

CHOLAK, J. (1969) Current information on the quantities of fluoride found in air, food and water. Am. Med. Assoc. Arch. ind. Health, 21 : 312-315.

CHRISTIE, D. P. (1980) The spectrum of radiographic bone changes in children with fluorosis. Radiology, 136 : 85-90.

CHURCHILL, H. V. (1931) Occurrence of fluorides in some water of the United States. Ind. Eng. Chem., 23 : 996-998.

CIRC (1982) Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking water and dental preparations, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancers humains associés aux produits chimiques, Vol. 27).

CLARK, R. B., BEARD, A. G., & THOMPSON, D. S. (1979) Renal functions in newborns and mothers exposed to methoxyflurane analgesia for labour and delivery. Clin. Rep., 51 : 464-467.

COHEN, E. N. & VAN DYKE, R. A. (1977) Metabolism of volatile anesthetics, Reading, Mass., Addison-Wesley.

COMMITTEE ON RESEARCH INTO FLUORIDATION (1969) The fluoridation studies in the United Kingdom and the results achieved after eleven years, Londres, Her Majesty's Stationery Office, 43 pp.

COUSINS, M. J. & MAZZE, R. I. (1973) Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. J. Am. Med. Assoc., 225 : 1611-1616.

COUSINS, M. J. & MAZZE, R. I., KOSEK, J. C., HITT, B. A., & LOVE, F. V. (1974) The etiology of methoxyflurane nephrotoxicity. J. Pharmacol. exper. Ther., 190 : 530-541.

CRAIG, G. & POWELL, K. (1980) Blemishes of anterior teeth. Dent. Outlook, 6 : 25.

CROSBY, N. D. & SHEPHERD, P. A (1957) Studies on patterns of fluid intake, water balance and fluoride retention. Med. J. Aust., 10 : 341-346.

CUASAY, O. S., RAMAMURTHY, R., SALEM, M. R., SENDAYDIEGO, P. M., ELGINDY, L. I., & CABURNAY, F. S. (1977) Inorganic fluoride levels in parturients and neonates following methoxyflurane analgesia during labor and delivery. Anesth. Analg., 56 : 646-649.

DAHLGREN, B. E. (1978) Urinary fluoride concentrations in mothers and neonates after methoxyflurane-nitrous oxide analgesia during labour. Acta pharm. Sued., 15 : 211-217.

DANIELSEN, M. E. & GAARDER, T. (1955) Fluorine content of drinking-water and food in western Norway, the Bergen district. Univ. Bergen, Arbok 1955. Nat. Tecke, 15 : 1.

DANILOVA, V. V. (1944) [Géochimie du fluor à l'état dispersé.] Tr. Biogeochem. Lab. Akad. Nauk., 7 : 76-83 (en russe).

DAVIS, R. K. (1961) Fluorides : A critical review, V. Fluoride intoxication in laboratory animals. J. occup. Med., 3 : 593-601.

DAVISON, A. W. (1982) The effects of fluorides on plant growth and forage quality. In : Unsworth, M. H. & Ormrod, D. P., réd. Effects of gaseous air pollution in agriculture and horticulture, Londres, Butterworth Scientific, pp. 267-515.

DAVISON, A. W. (1984) Uptake, transport and accumulation of soil and airborne fluorides by vegetation, In : Shupe, J. L., réd. Fluorides : Effects on vegetation, animals and humans, Salt Lake City, Utah, Paragon Press, pp. 61-84.

DAVISON, A. W. & BLAKEMORE, J. (1980) Rate of deposition and resistance to deposition of fluoride on alkali impregnated papers. Environ. Pollut., 1(series B) : 305-319.

DAVISON, A. W., BLAKEMORE, J., & CRAGGS, C. (1979) The fluoride content of forage as an environmental quality standard for the protection of livestock. Environ. Pollut., 20 : 279-296.

DAY, T. K. & POWELL-JACKSON, P. R. (1972) Fluoride, water hardness and endemic goitre. Lancet, i : 1135-1138.

DEAN, H. T. (1934) Classification of mottled enamel diagnosis. J. Am. Dent. Assoc., 21 : 1421-1426.

DEAN, H. T. (1938) Endemic fluorosis and its relation to dental caries. Public Health Rep., 53 : 1443-1542.

DEAN, H. T. (1942) The investigation of physiological effects by the epidemiological method. Am. Assoc. Adv. Sci., 19 : 23-31.

DEAN, H. T. & ELVOVE, E. (1935) Studies on the minimal threshold of the dental sign of chronic fluorosis (mottled enamel). Public Health Rep., 50 : 1719.

DEAN, H. T. & ELVOVE, E. (1937) Further studies on the minimal threshold of chronic endemic fluorosis. Public Health Rep., 52 : 1249-1264.

DEAN, H. T., ARNOLD, F. A., & ELVOVE, E. (1941a) Domestic waters and dental caries. II. Study of 2832 white children aged 12-14 years, of 8 suburban Chicago communities, including Lactobacillus acidophilus counts of 1761 children. Public Health Rep., 56 : 761-792.

DEAN, H. T., ARNOLD, F. A., & ELVOVE, E. (1941b) Domestic waters and dental caries. V. Additional studies of the relation of fluoride domestic waters to dental caries experience in 4425 white children aged 12-14 years of 13 cities in 4 states. Public Health Rep., 57 : 1155-1179.

DEATHERAGE, C. F. (1943) A study of fluoride domestic waters and dental caries experience in 262 white Illinois selective servicemen living in fluoride areas following the period of calcification to the permanent teeth. J. dent. Res., 22 : 173.

DEEDS, F. & THOMAS, J. O. (1933-34) Comparative chronic toxicities of fluorine compounds. Proc. Soc. Exp. Biol. med., 31 : 824-825.

DE LOPEZ, O. H., SMITH, F. A., & HODGE, H. C. (1976) Plasma fluoride concentrations in rats acutely poisoned with sodium fluoride. Toxicol. appl. Pharmacol., 37 : 75-83.

DEMOLE, V. (1970) Effets toxiques sur la thyroïde : In : Fluorures et santé, Genève, Organisation mondiale de la Santé, pp. 269-277 (OMS, Série de monographies, N° 59).

DERRYBERRY, O. M., BARTHOLOMEW, M. D., & FLEMING, R. B. L. (1963) Fluoride exposure and worker health. Arch. environ. Health, 6 : 503-510.

DE VILLIERS, A. J. & WINDISH, J. P. (1964) Lung cancer in a fluorspar mining community. Br. J. ind. Med., 21 : 94-109.

DINMAN, B. D., BOVARD, W. J., BONNEY, T. B., COHEN, J. M., & COLWELL, M. O. (1976a) Absorption and excretion of fluoride immediately after exposure. Part I. J. occup. Med., 18 : 7-13.

DINMAN, B. D., ELDER, M. J., BONNEY, T. B., BOWARD, P. G., & COLWELL, M. O. (1976b) A 15-year retrospective study of fluoride excretion and bone radiopacity among aluminium smelter workers. Part 4. J. occup. Med., 18 : 21-23.

DIPASQUALE, L. C. & DAVIS, H. V. (1971) The acute toxicity of brief exposures to hydrogen fluoride, hydrogen chloride, nitrogen dioxide, and hydrogen cyanide singly and in combination with carbon monoxide, Wright Patterson Air Force Base, Dayton, Ohio, pp. 279-290 (AMRL-TR-71-120, Paper N 20.)

DIXON, A. St. J. (1983) Non-hormonal treatment of osteoporosis. Br. med. J., 286 : 999-1000.

DOLAN, T., LEGETTE, L., & MONEAL, J. (1978) Determination of fluoride in deboned meat. J. Off. Anal. Chem., 61 : 982-985

DREISBACK, R. H. (1971) Handbook of poisoning : Diagnosis and treatment, Los Altos, California, Lange Medical Publications, 517 pp.

DRISCOLL, W. S. (1974) The use of fluoride tablets for the prevention of dental caries. In : Forrester, D. J. & Schulz, E. M., éd. International workshop on fluoride and dental caries reductions, Maryland, University of Maryland, pp. 25-112.

DUCHASSAING, D., RIGAT, B., BARBEROUSSE, J. P. & LAISNE, M. J. (1982) The elimination of inorganic fluoride after enflurane anesthesia - Transitory action on parathyroid tissue, Int. J. clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 20 : 366-372.

DUCKWORTH, S. C., & DUCKWORTH, R. (1978) The ingestion of fluoride in tea. Dr. dent. J., 145 : 368-370.

DURRANT, P. J. & DURRANT, B. (1962) Introduction to advanced inorganic chemistry, Londres, Longman Group Limited, 1171 pp.

DUXBURY, A. J., LEACH, F. N., & DUXBURY, J. T. (1982) Acute fluoride toxicity. Br. dent. J., 153 : 64-66.

DYKE, R. A. VAN (1979) Fluoride from anesthetics and its consequences. In : Johansen, E., Taves, D. R., & Olsen, T. O., Réd. Continuing evaluation of the use of fluorides, Boulder, Colorado, Westview, pp. 241-252

EAGER, J. M. (1901) Chiale teeth. Public Health Rep., 16 : 2576-2577.

EAGERS, R. (1969) Toxic properties of inorganic fluorine compounds, Londres, Elsevier Publ. Co.

EDWARD, S. (1982) [Traitement de la fluorose dentaire.] Tandläkartydningen, 74(17) : 1 (en suédois).

EKSTRAND, J. (1977) Studies on the pharmacokinetics in man, Stockholm, Karolinska, Thesis.

EKSTRAND, J. & EHRNEBO, M. (1979) Influence of milk products on fluoride bioavailability in man. Eur. J. clin. Pharmacol., 16 : 211-215.

EKSTRAND, J., ERICSSON, Y., & ROSELL, S. (1977a) Absence of protein-bound fluoride from human blood plasma. Arch. oral Biol., 22 : 229-232.

EKSTRAND, J., ALVAN, G., BOREUS, L. O., & NORLIN, A. (1977b) Pharmacokinetics of fluoride in man after single and multiple oral doses. Eur. J. clin. Pharmacol., 12 : 311-317.

EKSTRAND, J., EHRNEBO, M., & BOREUS, L. O. (1978) Fluoride bioavailability after intravenous and oral administration : importance of renal clearance and urine flow. Clin. Pharmacol. Ther., 23 : 329-371.

EKSTRAND, J., BOREUS, L. O., & DE CHATEAU, P. (1981) No evidence of transfer of fluoride from plasma to breast milk. Br. med. J., 283 : 761-762.

EKSTRAND, J., SPAK, C. J., & EHRNEBO, M. (1982) Renal clearance of fluoride in a steady state condition in man ; influence of urinary flow and pH changes by diet. Acta pharmacol. toxicol., 50 : 321-325.

ELEY, A. J., KEMP, F. A., KERLEY, P. J., & BERRY, W. T. (1957) The incidence of spinal defects in high- and low-fluoride areas. Lancet, 2 : 712.

ELGERSMA, R. H. C. & KLOMP, H. (1975) The effect of fluoridated tap-water used in the cheese-making process, on the fluoride content of Gouda cheese. Neth. Milk Dairy J., 29 : 3-15.

EL-KHOURY, G. Y., MOORE, T. E., ALBRIGHT, J. P., HUANG, H. K., & MARTIN, A. E. (1982) Sodium fluoride treatment of osteoporosis. Radiologic findings. J. Roentgenol., 139 : 39.

ELLIS, M. M. (1937) Detection and measurement of stream pollution. Bull. Bur. Fish., XLVIII(22) : 429.

ENGLANDER, H. R. & WALLACE, D. A. (1962) Effects of naturally fluoridated water on dental caries in adults. Public Health Rep., 77 : 887-893.

ERDMAN, W. & KETNER, H. (1975) [Résultats des mesures d'émission de fluorures à proximité d'une usine de production d'aluminium.] Oeff. Gesundh.-Wesen, 37 : 29-32 (en allemand).

ERICKSON, J. D. (1978) Mortality in selected cities with fluoridated and non-fluoridated water supplies. New Engl. J. Med., 293 : 1112-1116.

ERICKSON, J. D. (1980) Down's syndrome, water fluoridation and maternal age. Teratology, 21 : 177.

ERICKSON, J. D., OAKLEY, G. P., FLYNT, J. W., & HAY, S. (1976) Water fluoridation and congenital malformations : No association. J. Am. Dent. Assoc., 93 : 981-984.

ERICSSON, Y. (1969) Fluoride excretion in human saliva and milk. Caries Res., 3 : 159-166.

ERICSSON, Y., ed. (1978) Progress in caries prevention. Caries Res., 12(Suppl. 1) : 1-112.

ERICSSON, Y. & FORSMAN, B. (1969) Fluoride retained from mouth rinses and dentifrices in preschool children. Caries Res., 3 : 290-300.

ERICSSON, Y., GYDELL, K., & HAMMARSKIOELD, T. (1973) Blood plasma fluoride : An indicator of skeletal fluoride content. J. Int. Res. Commun. Syst., 1 : 33.

ETATS-UNIS D'AMERIQUE, BUREAU OF MINES (1980) Mineral industry surveys. Fluorspar in 1979, Washington DC, US Department of the interior.

ETATS-UNIS D'AMERIQUE, EPA (1980) Reviews of the environmental effects of pollutants : IX Fluoride, Cincinnati, US Environmental Protection Agency, 441 pp. (EPA-600/1-78-050).

ETATS-UNIS D'AMERIQUE, NAS (1971) Fluorides, Washington DC, National Academy of Sciences, 295 pp.

ETATS-UNIS D'AMERIQUE, NAS (1974) Effects of fluorides in animals, Washington DC, National Academy of Sciences, 70 pp.

ETATS-UNIS D'AMERIQUE, NIH (1972) Misrepresentation of statistics on heart deaths in antigo, Wisconsin, National Institute of Health (reference PPB-47, novembre 1972).

EVANS, R. J. & PHILLIPS, P. H. (1938) New low fluoride diet and its effect upon the rat. J. Nutr., 18 : 353-358.

FANNING, E. A., CELLIER, K. M., LEADBEATER, M. M., & SOMERVILLE, C M. (1975) South Australian kindergarden children. Fluoride tablet supplements and dental caries. Aust. dent. J., 20 : 7-9.

FARLEY, J. R., WERGEDAL, J. E., & BAYLINK, D. J. (1983) Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. Science, 222 :330-332.

FEHR, F. R. VON DER & MOLLER, I. J. (1978) Caries preventive fluoride dentifrices. Caries Res., 12(Suppl. 1) : 31-37.

FEJERSKOV, O., THYLSTRUP, A., & JOOST LARSEN, M. (1977) Clinical and structural features and possible pathogenic mechanisms of dental fluorosis. Scand. J. dent. Res., 85 : 510-534.

FEJERSKOV, O., YEAGER, J. A., & THYLSTRUP, A. (1979) Microradiography of the effect of acute and chronic administration of fluoride on human and rat dentine and enamel. Arch. oral biol., 24 : 123-130.

FEJERSKOV, O., THYLSTRUP, A., & JOOST LARSEN, M. (1981) Rational use of fluorides in caries prevention. Acta odontol. Scand., 39 : 241-249.

FELLENBERG, T. VON (1948) [Importance des fluorures pour les dents.] Mitt. Lebensmittelunters. Hyg., 39 : 124-182, 386-388 (en allemand).

FELTMAN, R. (1956) Prenatal and postnatal ingestion of fluorides : A progress report. Dent. Dig., 62 : 353-357.

FELTMAN, R. & KOSEL, G. (1961) Prenatal and postnatal ingestion of fluorides - fourteen years of investigation - Final Report. J. dent. Med., 16 : 190-199.

FORREST, J. R. (1956) Caries incidence and enamel defects in areas with different levels of fluoride in the drinking-water. Br. dent. J., 100 : 195-200.

FORREST, J. R. & JAMES, P. M. C. (1965) A blind study of enamel opacities and dental caries prevalence after 8 years of fluoridation of water. Br. dent. J., 119 : 319-322.

FORREST, J. R., PARFITT, G. J., & BRANSBY, E. R. (1951) The incidence of dental caries among adults and young children in three high and three low fluoride areas in England. Mon. Bull. Minist. Health, 10 : 104-111.

FORSMAN, B. (1977) Early supply of fluoride an enamel fluorosis. Scand. J. dent. Res., 85 : 22-30.

FOURNIER, A. E., JOHNSON, W. J., TAVES, D. R., BEABOUT, J. W., ARNAUD, C. D., & GOLDSMITH, R. S. (1971) Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during chronic hemodialysis. I. Association of bone disease with potentially etiologic factors. J. clin. Invest., 50 : 592-598.

FRANKE, J. & ANERMANN, E. (1972) The importance of iliac crest biopsy with histological and micro-analytical investigation of the obtained bone material in the diagnosis of fluorosis. Int. Arch. Arbeitsmed., 29 : 85-94.

FRANKE, J., RUNGE, H., FENGLER, F. (1978) Endemic and industrial fluorosis. In : Courvoisier, B., Donath, A., & Baud, A., réd. Fluoride and bone, Bern, Hans Huber, pp. 129-143.

FRANT, M. S. & ROSS, J. W., Jr. (1966) Electrode for sensing fluoride ion activity in solution. Science, 154 : 1553-1554.

FREIS, E. D. (1976) Salt, volume and the prevention of hypertension. Circulation, 53 : 589-594.

FUCHS, C., DORN, D., FUCHS, C. A., HENNING, H. V., MCINTOSH, C., & SCHELER, F. (1975) Fluoride determination in plasma by ion selective electrodes : a simplified method for the clinical laboratory. Cli. chim. Acta, 60 : 157-167.

GABOVICH, R. D. (1957) [Le fluor et son importance hygiénique.] Kazan, URSS (en russe).

GABOVICH, R. D. & OVRUTSKIY, C. D. (1969) Fluorine in stomatology and hygiene, Bethesda, Maryland, US Department of Health and Welfare, 1028 pp. (DHEW Publication N° ..(NIH) 78-785, 1977).

GALAGAN, D. J. & VERMILLION, J. R. (1957) Determining optimum fluoride concentrations. Public Health Rep., 72 : 491-493.

GALAGAN, D. J., VERMILLION, J. R., NEVITT, G. A., STADT, Z. M., & DART, R. E. (1957) Climate and fluoride intake. Public Health Rep., 72 : 484-490.

GALAL, H. E. & ABD-ALLA, S. A. (1976) Chromosomal aberrations and mitotic inhibition induced by sodium fluoride and dimethyl amine in root-tip cells of Allium cepa, A. sativum and Vicia faba. Egypt. J. Genet. Cytol., 5 : 262-280.

GALL, J. F. (1966) Hydrogen fluoride. In : Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology, 2^e éd., New York, John Wiley and Sons, Intersciences Publishers, Vol. 9, pp. 610-625.

GEDALIA, I. (1970) Répartition des fluorures dans le placenta et chez le fœtus. In : Fluor et santé, Genève, Organisation mondiale de la Santé, pp. 130-137 (OMS, Série de monographies, N° 59).

GEEVER, E. F., LEONE, N. C., GEISER, P., & LIEBERMAN, J. E. (1958) Pathological studies in man after prolonged ingestion of fluoride in drinking water. Public Health Rep., 73 : 721-731.

GERDES, R. A. (1971) The influence of atmospheric hydrogen fluoride on the frequency of sex-linked recessive lethals and sterility in Drosophila melanogaster. Fluoride, 4 : 125-129.

GERDES, R. A., SMITH, J. D., & APPELEGATE, H. G. (1971) The effect of atmospheric hydrogen fluoride upon Drosophila melanogaster, I. Differential genotypic response. Atmos. Environ., 5 : 113.

GIBBS, G. W. & HOROWITZ, I. (1979) Lung cancer mortality in aluminium reduction plant workers. J. occup. Med., 21 : 347-353.

GLASS, R. L., réd. (1982) The first international conference on the declining prevalence of dental caries. J. dent. Res., 61 : (numéro spécial).

GLATTRE, E. & WIESE, H. (1979) Inverse relationship between fluoride and cancer in mouth and throat. Acta odontol. Scand., 37 : 9-14.

GLENN, F. B., GLENN, W. D., & DUNCAN, R. C. (1982) Fluoride tablet supplementation during pregnancy for caries immunity : A study of the offspring produces. Am. J. Obstet. Gynecol., 143 : 560-564.

GOTTLIEB, L. & GRANT, S. G. (1932) Diuretic action of sodium fluoride. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 29 : 1293-1294.

GOWARD, P. E. (1976) Enamel mottling in a non-fluoride community in England. Commun. dent. oral Epidemiol., 4 : 111-114.

GRANDJEAN, P. & THOMPSEN, G. (1983) Reversibility of skeletal fluorosis. Br. J. ind. Med., 40 : 456-461.

GRENNAN, D. M., PALMER, D. G., MALTHUS, R. S., MATANGI, M. F., & DE SILVA, R. T. D. (1978) Istrogenic fluorosis. Aust. N.Z. J. Med., 8 : 528-531.

GRIMBERGEN, G. W. (1974) A double-blind test for determination of intolerance to fluoridated waters. Cancer Control J., 5 : 91-94.

GUY, W. S., TAVES, D. R., & BREY, W. S., Jr. (1976) Organic fluoro-compounds in human plasma : Prevalence and characterization. In : Fuller, R., r d. Biochemistry involving carbon-fluorine bonds, Washington DC, American Chemical Society, pp. 117-134 (Symposium Series 28).

HAGAN, T. L. I., PASTERNAK, M., & SCHOLZ, G. C. (1954) Waterborn fluorides and mortality. Public Health Rep., 69 : 450-454.

HAGOOD, C. O., KLEMMERER, W. T., & JACKSON, B. (1973) Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. Am. J. Surg., 125 : 786-788.

HAKHEEM, H. & SHEHAB, A. (1970) Morpho-cytological studies on the effect of sodium fluoride solution on Vicia faba. UAR J. Bot., 13 : 9-27.

HALL, R. J. (1974) The metabolism of ammonium fluoride and sodium monofluoroacetate by experimental Acacia georginae. Environ. Pollut., 6 : 267-280.

HALL, L. L., SMITH, F. A., DE LOPEZ, O. H., & GARDNER, D. E. (1972) Direct potentiometric determination of total ionic fluoride in biological fluids. Clin. Chem., 18 : 1455-1458.

HALLETT, G. E. M. & PORTEOUS, J. R. (1970) Observations of the dental health of young adults in Hartlepool and Newcastle. Br. dent. J., 128 : 171-174.

HAM, M. P. & SMITH, M. D. (1954) Fluorine balance studies on three women. J. Nutr., 52 : 225-232.

HANHIJAERVI, H. (1974) Comparison of free ionized fluoride concentrations of plasma and renal clearance in patients of artificially fluoridated and nonfluoridated drinking water areas. Proc. Finn. Dent. Soc. 70(Suppl. III) : 21.

HANSSON, T. & ROOS, B. (1978) Effect of combined therapy with sodium fluoride, calcium and vitamin D on the lumbar spine in osteoporosis. Am. J. Roentgenol., 126 : 1294-1297.

HARGREAVE, G. A. (1972) Changes in diet and dental health of children living in the Scottish Island of Lewis. Caries Res., 6 : 355-376.

HEASMAN, M. A. & MARTIN, A. E. (1962) Mortality in areas containing natural fluoride in their water supplies. Mon. Bull. Health Lab. Serv., 21 : 150-173.

HEIFETZ, S. B. & HOROWITZ, H. S. (1975) Fluoride dentifrices. In : Newbrun, E., réd. Fluorides and dental caries, 2^e éd., Springfield, Illinois, Charles, C. Thomas, pp. 31-45.

HEMENS, J. & WARWICK, R. J. (1972) The effects of fluoride on estuarine organisms. Water Res., 6 : 1301-1308.

HEMENS, J., WARWICK, R. J., & OLIFF, W. D. (1975) Effect of extended exposure to low fluoride concentration on estuarine fish and crustacea. Prog. Water Technol., 7 : 579-585.

HENDRICKSON, E. R. (1968) Air sampling and quantity measurement. In : Stern, A. C., réd. Air pollution, Vol. 2, Analysis, monitoring and surveying, New York, Academic Press, pp. 3-51.

HENNON, D. K., STOOKEY, G. K., & MUHLER, J. C. (1972) Prophylaxis of dental caries; Relative effectiveness of chewable fluoride preparations with and without added vitamins. J. Pediatr., 80 : 1018-1021.

HERBERT, D. W. M. & SHURBEN, D. S. (1964) The toxicity of fluoride to rainbow trout. Water Waste Treat. J., 10 : 141-142.

HIGGINS, B. A., NASSIM R. J., ALEXANDER, R., & HILB, H. (1965) Effect of sodium fluoride on calcium, phosphorus and nitrogen balance in patients with Paget's disease. Br. med. J., 1 : 1159.

HODGE, H. C. (1969) Fluoride. In : Gleason, M. N., Gosslin, R. E., Hodge, H. C., & Smith, R. P., réd. Clinical toxicology of commercial products. Acute poisoning. Section III ; Therapeutic index, 3^e éd., Baltimore, Williams and Wilkins, pp. 112-116.

HODGE, H. C. & SMITH, F. A. (1954) Some public health aspects of water fluoridation. In : Shaw, J. H., réd. Fluoridation as a public health measure, Washington DC, American Association for the Advancement of Science.

HODGE, H. C. & SMITH, F. A. (1965) In : Simons, J. H., réd. Fluorine chemistry, New York, Academic Press, Vol. IV, 786 pp.

HODGE, H. C. & SMITH, F. A. (1970) Minerals : Fluorine and dental caries. In : Dietary chemicals vs dental caries, Washington DC, American Chemical Society (Advances in Chemistry Series 94).

HODGE, H. C. & SMITH, F. A. (1977) Occupational fluoride exposure. J. occup. Med., 19 : 12-39.

HODGE, H. C. & TAVES, D. R. (1970) Effets toxiques chroniques sur les reins. In : Fluor et santé, Organisation mondiale de la Santé, Genève, pp. 263-269 (OMS, Série de monographies, N° 59).

HODGE, H. C., SMITH, F. A., & GEDALIA, I. (1970) Excrétion des fluorures. In : Fluor et santé, Organisation mondiale de la Santé, Genève, pp. 143-165 (OMS, Série de monographies, N° 59).

HORTON, C. A. (1962) Fluorine. In : Kolthoff, J. M. & Elving, P. J., réd. Treatise of analytical chemistry, New York, Interscience Publishers, Vol. 7, Part 2, pp. 207-334.

HOSKING, D. J. & CHAMBERLAIN, M. J. (1977) Studies in man with fluoride. Clin. Sci., 42 : 153-161.

INKOVAARA, J., HANHIJAERVI, H., IISALO, E., & JAERVINEN, K. (1975) Prophylactic treatment and aged bones. Br. med. j., 3 : 73-74.

IPAI (1981) Environmental legislation survey, Londres, England, International Primary Aluminium Institute, 115 pp.

ISAAC, S., BRUDEVOLD, F., SMITH, F. A., & GARDNER, D. E. (1958) Solubility rate and natural fluoride content of surface and subsurface enamel. J. dent. Res., 37 : 254-263.

ISRAEL, G. W. (1974) Evaluation and comparison of three atmospheric fluoride monitors under field conditions. Atmos. Environ., 8 : 159-166.

JACKSON, D. (1961) A clinical study of non-endemic mottling of enamel. Arch. oral Biol., 5 : 212-223.

JACKSON, W. P. V. (1962) Further observations on Kenhardt bone disease and its relation to fluorosis. S. Afr. med. J., 36 : 932-936.

JACKSON, D. & WEIDMANN, S. M. (1958) Fluorine in human bone related to age and the water supply of different regions. J. Pathol. Bacteriol., 76 : 451-459.

JACKSON, D., MURRAY, J. J., & FAIRPO, C.-G. (1973) Life-long benefits of fluoride in drinking water. Br. dent. J., 134 : 419-422.

JACOBSON, J. S. & HILL, A. C., ed. (1970) Recognition of air pollution injury to vegetation : A pictorial atlas, Pittsburgh, Pennsylvania, Air Pollution Control Association.

JACOBSON, J. S. & WEINSTEIN, L. H. (1977) Sampling and analysis of fluoride : Methods for ambient air, plant and animal tissues, water, soil and foods. J. occup. Med., 19 : 79-87.

JAGIELLO, G. & LIN, J. S. (1974) Sodium fluoride as potential mutagen in mammalian eggs. Arch. environ. Health, 29 : 230-235.

JANSEN, I. & THOMSEM, H. M. (1974) Heart deaths and fluoridation. Fluoride, 7 : 62-65.

JARDILLIER, J. C. & DESMET, G. (1973) Etude du fluor sérique et de ses combinaisons par une technique utilisant une électrode spécifique. Clin. chim. Acta, 47 : 357-360.

JARNBERG, P. O., EKSTRAND, J., IRESTEDT, L., & SANTESSON, J. (1979) Fluoride kinetics and renal function during enflurane anaesthesia. Acta anaesthesiol. Scand., 71(Suppl.) : 20-23.

JENKINS, G. N. (1967) The mechanism of action of fluoride in reducing caries incidence. Int. dent. Health, 17 : 552-563.

JHA, M. & SUSHEELA, A. K. (1982a) In vivo chondrogenesis and histochemical appearance of dermatan sulphate in rabbit cancellous bone. Differentiation, 22 : 235.

JHA, M. & SUSHEELA, A. K. (1982b) Characterization of glycosaminoglycans from normal and fluoride treated rabbit iliac crest. Biochem. biophys. Res. Commun., 105 : 711-716.

JHA, M., SUSHEELA, A. K., KRISHNA, N., RAJYALAKSHMI, K., & VENKIAH, K. (1983) Excessive ingestion of fluoride and the significance of sialic acid : glycosaminoglycans in the serum of rabbit and human subjects. J. Toxicol. clin. Toxicol., 19 (10) : 1023-1030.

JOLLY, S. S. (1976) Fluoride balance studies in endemic fluorosis. Fluoride, 8 : 138-147.

JOLLY, S. S., SINGH, B. M., & ARTHUR, G. C. (1969) Endemic fluorosis in Punjab (India). Am. J. Med., 47 : 553-563.

JONES, C. M., HARRIS, J. M., & MARTIN, A. E. (1971) Fluorine in leafy vegetables. J. Sci. Food Agric., 22 : 602-605.

JORDAN, W. (1962) The Austin School health study. Dental health. Am. J. Public Health, 52 : 301-303.

JOWSEY, J., RIGGS, B. L., KELLY, P. J., & HOFFMAN, L. (1972) Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis. Am. J. Med., 53 : 43-49.

JUNCOS, L. I. & DONADIO, J. V. (1972) Renal failure and fluorosis. J. Am. Med. Assoc., 222 : 783-785.

KALTREIDER, N. L., ELDER, M. J., CRALLEY, L. V., & COLWELL, M. O. (1972) Health survey of aluminium workers with special reference to fluoride exposure. J.occup. Med., 14 : 531-541.

KANISAWA, M. & SCHROEDER, H. A. (1969) Life term studies on the effects of trace elements on spontaneous tumours in mice and rats. Cancer Res., 29 : 892.

KE, P. J., POWER, H. E., & REGLER, L. W. (1970) Fluoride content of fish protein concentrate and raw fish. J. Sci. Food Agric., 21 : 108-109.

KEENE, H. J., ROVELSTADT, C. H., & HOFFMAN, S. (1971) Fluoride availability and the prevalence of caries-free naval recruits, a preliminary ten year report. Arch. oral Biol., 16 : 343-346.

KESTELOOT, H., JOOSENS, J. V., LEE, C. S., PARK, B. C., & BREMS-HEYNS, E. (1978) A comparative study of blood pressure and sodium intake in Belgium and Korea. Acta cardiol., 23 : 82.

KING, D. R., OLIVER, J. R., & MEAD, R. J. (1977) The adaptation of some Western Australian mammals to food plants containing fluoroacetate. Aust. J. Zool., 26 : 699-712.

KLEIN, W., KOCSIS, R., & ALTMANN, H. (1974) Biochemical investigations of the effects of sodium fluoride on mammalian cells. I. Influence on biosynthesis of nucleic acids and proteins in mouse spleen cells in vitro. Ber. Oesterr. Studienges. Atomenerg., 2325 : 1-17.

KLEMMER, P.J. & HADLER, N. M. (1978) A consequence of abuse of an organofluoride anesthetic. Ann. intern. Med., 89 : 607-611.

KNIZVNIKOV, V. A. (1958) [Effets du fluor contenu dans l'eau de boisson sur certains indicateurs sanométriques de la population adulte.] Gig. i. Sanit., 8 : 18 (en russe).

KOIVISTOINEN, P. (1980) Mineral element composition of Finnish foods. Acta agric. Scand., 22(Suppl.).

KRAM, D., SCHNEIDER, E. L., SINGER, L., & MARTIN, G. R. (1978) The effects of high and low fluoride diets on the frequencies of sister chromatid exchanges. Mutat. Res., 57 : 51-55.

KRAMER, L., OSIS, D., WLATROWSKI, I., & SPENCER, H. (1974) Dietary fluoride in different areas of the United States. Am. J. clin. Nutr., 27 : 590-594.

KRISHNAMACHARI, K. A. V. R. & KRISHNASWAMY, K. (1973) Genu valgum and osteoporosis in an area of endemic fluorosis. Lancet, 2 : 887-889.

KRUGGEL, W. G. & FIELDS, R. A. (1977) Fluoride content of mechanically deboned beef and pork from commercial sources in different geographical areas. J. food Sci., 42 : 190-192.

KUMPULAINEN, J. & KOIVISTOINEN, P. (1977) Fluorine in foods. Residue Rev., 68 : 37-57.

KUNZEL, W. (1980) Effect of an interruption in water fluoridation on the caries prevalence of primary and secondary dentition. Caries Res., 14 : 304-310.

KUNZEL, W. & SOTO PADRON, F. (1984) [Efficacité comparée de l'application locale collective d'une solution de fluorures et de la fluoration de l'eau de boisson.] Stomal, DDR, 34 : (sous presse) (en allemand).

KWANT, G. W., HOUWINK, B., BACKERS DIRKS, O., GROENEVELD, A., & POT, T. J. (1973) Artificial fluoridation of drinking-water in the Netherlands. Neth. dent. J., 80(Suppl. 9) : 6-27.

LARGENT, E. J. (1952) Rates of elimination of fluorides stored in the tissues of man. Arch. ind. Hyg. occup. Med., 5 : 37-42.

LARGENT, E. J. & HEYROTH, E. F. (1949) The absorption and excretion of fluorides, III. Further observations on metabolism of fluoride at high levels of intake. J. ind. Hyg. Toxicol., 3 : 134-138.

LARSEN, S. & WIDDOWSON, A. E. (1971) Soil fluorine. J. soil Sci., 22 : 210-221.

LARSON, R. H. (1977) Animal studies relating to caries inhibition by fluoride. Caries Res., 11(Suppl. 1) : 42-58.

LEE, R. E., CALDWELL, J., AKLAND, G. G., & FRANKHAUSER, R. (1974) The distribution and transport of airborne particulate matter and inorganic components in Great Britain. Atmos. Envir., 8 : 1095-1109.

LEMKE, C. W., DOHERTY, J. M., & ARRA, M. C. (1970) Controlled fluoridation; the dental effects of discontinuation in Antigo, Wisconsin. J. Am. Dent. Assoc., 8 : 782-786.

LEONE, N. C., SHIMKIN, M. B., ARNOLD, F. A., STEVENSON, C. A., ZUMMERMAN, E. R., GEISER, P. B., & LIBERMAN, J. E. (1954) Medical aspects of excessive fluoride in a water supply. Public Health Rep., 69 : 925-936.

LEONE, N. C., STEVENSON, C. A., HILBISH, T. F., & SOSMAN, M. C. (1955) A roentgenologic study of human population exposed to high-fluoride domestic water. Am. J. Roentgenol. radium Ther. nucl. Med., 74 874-855.

LEONE, N. C., STEVENSON, C. A., BESSE, B., HAWES, L. E., & DAWBER, T. R. (1960) The effects of the absorption of fluoride. II. A radiological investigation of five hundred and forty-six human residents of an area in which the drinking water contained only a minute trace of fluoride. Arch. ind. Health, 21 : 326-327.

LESS, L. N., MACGREGOR, A., JONES, L. H. P., COWLING, D. W., & LEAFE, E. L. (1975) Fluorine uptake by grass from aluminium smelter fume. Int. J. environ. Stud., 7 : 153-160.

LEVERETT, D. H. (1982) Fluorides and the changing prevalence of dental caries. Sciences, 217 : 26-30.

LINKINS, R. C., MCCLURE, F. J., & STEERE, A. C. (1962) Urinary excretion of fluoride following defluoridation of a water supply. In : McClure, F. J., éd. Fluoride drinking waters, Bethesda, Maryland, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, National Institute of Dental Research, pp. 421-423.

LIVINGSTONE, D. A. (1963) Chemical composition of rivers and lakes. In : Fleischer, M. éd. Data of geochemistry, 6^e éd., Washington DC, US Department of the Interior (Geological survey professional paper 440-G).

LUOMA, H., HELMINEN, S. K. J., RANTA, H., RYTOEMAA, K., & MEURMAN, J. H. (1973) Relationships between the fluoride and magnesium concentrations in drinking water and some component in serum related to cardiovascular diseases in men from four rural districts in Finland. Scand. J. clin. Lab. Invest., 32 : 217-244.

MACDONALD, A. (1970) Methods of analysis of fluorine. In : Smith, F., éd. Pharmacology of fluorides, Berlin, Springer-Verlag, Vol. 20, Part 2, pp. 1-47.

MACDONALD, H. E. & BERKELEY, P. D. (1969) Fluoride in air pollutant. Fluoride, 2 : 4-12.

MACDONALD, D. J. & LUKER, M. A. (1980) Fluoride : Interaction with chemical mutagens in Drosophila. Mutat. Res., 71 : 211-218.

MACHLE, W., SCOTT, E. W., & LARGENT, E. J. (1942) The absorption and excretion of fluorides, Part I. The normal fluoride balance. J. ind. Hyg. Toxicol., 24 : 199-204.

MACLEAN, D. C. (1982) Air quality standard for fluoride to protect vegetation. Regional seasonal, and other considerations. J. Air. Pollut. Control. Assoc., 32 : 82-84.

MACLEAN, D. C. & SCHNEIDER, R. E. (1971) Fluoride phytotoxicity : Its alteration by temperature. In : England, H. M. & Beery, W. T., éd. Proceedings of the Second Clean Air Congress, New York, Academic Press, pp. 292-295.

MAHESWARI, U. R., MCDONALD, J. T., SCHNEIDER, V. S.,
BRUNETTI, A. J., LEYBIN, L., NEWBRUN, E., & HODGE, H. C.
(1981) Fluoride balance studies in ambulatory healthy men
with and without fluoride supplements. Am. J. clin. Nutr.,
34 : 2679-2684.

MAIER, F. J. (1972) Fluoridation, Cleveland, CRC Press, 53 pp.

MANSON, B. & RAHEMTULLA, F. (1978) [Une source de fluorures :
les comprimés de calcium et la poudre d'os.]
Tandläkartidningen, 70 : 383-385. (en suédois).

MARCOVITCH, S. (1928) The relative toxicities of arsenicals
and fluorine compounds to various organisms. J. econ.
Entomol., 21 : 108-114.

MARIER, J. R. (1982) Halogenated hydrocarbon environmental
pollution : the special case of halogenated anesthetics.
Environ. Res., 28 : 212-239.

MARIER, J. R. & ROSE, D. (1966) The fluoride content of some
foods and beverages - a brief survey using a modified
Zr-SPADNS method. J. food Sci., 31 : 941-946.

MARTHALER, T. M. & SCHENARDI, C. (1962) Inhibition of caries
in children after 5-years use of fluoridated table salt. Helv.
odontol. Acta, 5 : 1-6.

MARTIN, D. J. (1951) The Evanston dental caries study. VIII.
Fluorine containing waters. J. dent. Res., 30 : 676-681.

MARTIN A. E. & JONES, C. M. (1971) Some medical
considerations regarding atmospheric fluorides. HSMHA health
Rep., 86 : 751-758.

MARTIN, G. R., BROWN, K. S., MATHESON, D. W., LEBOWITZ, H.,
SINGER, L., & OPHAUG, R. (1979) Lack of cytogenetic effects
in mice or mutations in Salmonella receiving sodium fluoride.
Mutat. Res., 66 : 159-167.

MASON, B. H. (1974) Geochemical distribution of elements.
In : Encyclopedia Britannica, Macropeadia 6, 15^e éd.,
Chicago, Helen Hemingway Benton.

MASUDA, T. T. (1964) Persistence of fluoride from organic
origins in waste waters. Dev. ind. Microbiol., 5 : 33-70.

MAZZE, R. I., CALVERLEY, R. K., & SMITH, N. T. (1977) Inorganic fluoride nephrotoxicity. Anesthesiology, 46 : 265-271.

MCCLURE, F. J. (1974) Fluoride domestic water and systemic effects I. Relation to bone fracture experience, height and weight of high school boys and young selectees of the armed forces of the United States. Public Health Rep., 59 : 1543-1558.

MCCLURE, F. J. (1946) Nondental physiological effects of trace quantities of fluorine. In: Moulton, F. R., red. Dental caries and fluorine, Washington DC, American Association for the Advancement of Science.

MCCLURE, F. J. (1949) Fluorine in foods. Public Health Rep., 64 : 1061-1074.

MCCLURE, F. J. (1953) Ingestion of fluoride and dental caries. Quantitative relations based on food and water requirements of children one to twelve years old. Am. J. Dis. Child., 66 : 362-369.

MCCLURE, F. J. & KINSER, C. A. (1944) Fluoride domestic waters and systemic effects II. Fluorine content of urine in relation to fluorine in drinking waters. Public Health Rep., 59 : 1575-1591.

MCCLURE, F. J. & MITCHELL, H. H. (1931) The effect of calcium fluoride and phosphate rock on the calcium retention of young growing pits. J. agric. Res., 42 : 363-373.

McCUNE, D. C. (1969) On the establishment of air quality criteria with reference to the effects of atmospheric fluorine on vegetation, New York, American Petroleum Institute, 33 pp. (Air Quality Monographs 69-3).

MCENERY, T. M. & DAVIES, G. N. (1979) Brisbane dental survey, 1977. A comparative study of caries experience of children in Brisbane, Australia over a 20-year period. Commun. Dent. Oral Epidemiol., 7 : 42-50.

MCKAY, F. S. (1926) Do water supplies cause effects in teeth enamel? Water Works Eng., 79 : 1332.

MCPHAIL, C. W. B. & ZACHERL, W. (1965) Fluid intake and climate temperature. Relations to fluoridation. J. Can. Dent. Assoc., 31 : 7-16.

MCQUEEN, E. G. (1977) New Zealand Committee on Adverse Drug Reactions : Twelfth annual report 1977. N.Z. med. J., Septembre : 248.

MEJIA, R., ESPINAL, F., VELEZ, H., & AGUIRRE, M. (1976) [Etude sur le sel fluoré, VIII Résultats pour la période 1964-1972.] Bol. Ofic. Sanit. Pan-Am., 80 : 67 (en espagnol).

MENDELSON, D. (1976) Lack of effect of sodium fluoride on a maternal repair system in Drosophila oocytes. Mutat. Res., 34 : 9-27.

MERVI VAN DER, E. H. M., BISCHOFF, J. L., FATTI, L. P., RETIEF, D. H., BARBAKOW, F. H., & FEIEDMAN, M. (1977) Relationships between fluoride in enamel, DMFT Index and fluorosis in high- and low-fluoride areas in South Africa. Commun. Dent. Oral Epidemiol., 5 : 61-64.

MESSER, H. H., ARMSTRONG, W. D., & SINGER, L. (1972) Fertility impairment in mice on a low fluoride intake. Science, 177 : 893.

MESSER, H. H., ARMSTRONG, W. D., & SINGER, L. (1973) Influence of fluoride intake on reproduction in mice. J. Nutr., 103 : 1319-1326.

MILHAM, S. (1979) Mortality in aluminium reduction plant workers. J. occup. Med., 21 : 475-480.

MITCHELL, B. & GERDES, R. A. (1973) Mutagenic effects of sodium and stannous fluoride upon Drosophila melanogaster. Fluoride, 6 : 113-117.

MOHAMED, A. H. & CHANDLER M. E. (1977) Cytological effects of sodium fluoride on mice. Hearings before a subcommittee of a committee on Government operations. September 21 and October 12, 1977, Washington DC, US Government Printing Office.

MOLLER, P. F. & GUDJONSSON, S. V. (1933) [Fluorose massive des os et des ligaments.] Ugeskr. Laeg., 95 : 1-9 (en danois).

MOLLER, I. J. & POULSEN, S. (1975) A study of dental mottling in children in Khouribga, Morocco. Arch. oral Biol., 20 : 601-607.

MORNSTAD, H. & VAN DIJKEN J. (1982) Caries preventive doses of fluoride and cyclic AMP levels in human plasma. Caries Res., 16 : 277-281.

MORRIS, J. B. & SMITH, F. A. (1982) Regional deposition and absorption of inhaled hydrogen fluoride in the rat. Toxicol. appl. Pharmacol., 62 : 81-89.

MOUFTAH, S. P. & SMITH, J. D. (1971) Mitotic aberrations in bean chromosomes induced by sodium fluoride. Texas J. Sci., 2 : 296(Abstr.).

MUEHLBERGER, C. W. (1930) Toxicity studies of fluorine insecticides. J. Pharmacol. exp. Ther., 319 : 246-248.

MUKHERJEE, R. N. & SOBELS, F. M. (1968) The effects of sodium fluoride and iodoacetate on mutation induction by X-irradiation in mature spermatozoa of Drosophila. Mutat. Res., 6 : 217-225.

MURRAY, J. J. (1971a) Adult dental health in fluoride and nonfluoride areas. Part 1 : Mean DMF-values by age. Br. dent. J., 131 : 391-395.

MURRAY, J. J. (1971b) Adult dental health in fluoride and nonfluoride areas. Part 3. Tooth mortality by age. Br. dent. J., 131 : 487-492.

MURRAY, F. (1982) Fluoride retention by sandy soils. Water Air Soil Pollut., 20 : 361-367.

MURRAY, F. (1983) Fluoride retention by sandy soils. Water Air Soil Pollut., 20 : 361-367.

MURRAY, J. J. & RUGG-GUNN, A. J. (1979) Additional data on water fluoruration, Poster at XXVI ORCA Congress.

MURRAY, J. J. & SHAW, L. (1979) Classification and prevalence of enamel opacities in the human deciduous and permanent dentitions. Arch. oral Biol., 24 : 7-14.

MYERS, H. M. (1978) Fluorides and dental fluorosis. In : Monographs in oral science, Bâle, S. Karger, Vol. 7, 76 pp.

NAS-NRC COMMITTEE ON ANESTHESIA (1971) National Academy National Research Council Committee on Anesthesia 1971. Statements regarding the role of methoxyflurane in the production of renal dysfunction. Anesthesiology, 34 : 505-509.

NEEDLEMAN, H. L., FUESCHEL, S. M., & ROTHMAN, K. J. (1974) Fluoridation and the occurrence of Down's syndrome. New Engl. J. Med., 291 : 821-823.

NEUHOLD, J. M. & SIGLER, W. F. (1960) Effects of sodium fluoride on carp and rainbow trout. Trans. Am. Fish. Soc., 89 : 358-370.

NEUMAN, W. F. & NEUMAN, M. W. (1958) The chemical dynamics of bone mineral, Chicago, University of Chicago Press.

NEVITT, G. A., FRANKEL, J. M., & WITTER, D. M. (1963) Occurrence of non-fluoride opacities and non-fluoride hypoplasias of enamel of 588 children aged 9-14 years.- J. Am. Dent. Assoc., 66 : 79-83.

NEUBRUN, E. (1978) Dietary fluoride supplementation for the prevention of caries. Pediatrics, 62 : 733-737.

NEWESELY, H. (1961) Changes in crystal types of low solubility calcium phosphates in the presence of accompanying ions. Arch. oral Biol., 6 : 174-180.

NIOSH (1977) Occupational disease. A guide to their recognition, Washington DC, US Department of Health, Education and Welfare, pp. 319 (NIOSH publication N° 77-181).

NOEMMIK, H. (1953) Fluorine in Swedish agricultural products, soils and drinking water. Acta polytech., 127.

OBE, G. & SLACIK-ERBEN, R. (1973) Suppressive activity by fluoride on the induction of chromosome aberrations in human cells with alkylating agents In vitro. Mutat. Res., 19 : 369-371.

OELSCHLAEGER, W. (1970) Fluoride in food. Fluoride, 3 : 6-11.

OHNO, S. M., KADOTA, M., & YATAZAWA, M. (1973) Determination of trace fluorine in biological materials by photonuclear activation analysis. Microchim. Acta, 1 : 61-68.

OMJETI, J. A. I. & JONES, R. L. (1977) Fluorine content of soil from Morrow plots over a period of 67 years. Soil Sci. Soc. Am. J., 41 : 1023-1024.

OMS (1972) Fluor et santé, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 384 pp. (Série de monographies, N° 59).

OMS (1973) Les oligo-éléments en nutrition humaine : rapport d'un Comité d'experts de l'OMS, Genève. Organisation mondiale de la Santé, (OMS, Série de Rapports techniques, N° 532).

OMS (sous presse) Utilisation des fluorures en hygiène bucco-dentaire, Conférence conjointe FDI/OMS Fondation Kellog sur les fluorures.

OPS (1983) Manuel des résolutions des organes dirigeants de l'Organisation panaméricaine de la Santé, Vol. 2, 2^e éd., Washington DC, (document officiel OPS N° 191, en anglais et espagnol seulement).

OSIS, D., WIATROWSKI, E, SAMACHSON, J., & SPENCER, H. (1974) Dietary fluoride in man. J. Nutr., 104 : 1313-1318.

PACK, M. R. & SULZBACH, C. W. (1976) Response of plant fruiting to hydrogen fluoride fumigation. Atmos. Environ., 10 : 73-81.

PAGE, L. B., VANDERVERT, D., NADER, K., LUBIN, N., & PAGE, J. R. (1978) Blood pressure, diet and body form in traditional nomads of the Qash Gai Tribe, Southern Iran. Acta cardiol., 23 : 82.

PANDIT, C. G., RAGHAVACHARI, T. N. S., RAO, D. S., & KRISHNAMURTI, V. (1940) Endemic fluorosis in South India : A study of the factors involved in the production of mottled enamel and severe bone manifestations in adults. Indian J. med. Res., 28 : 533-558.

PANTCHEK, M. B. (1975) Hygiene evaluation of exposure to fluoride fume from basic arc-welding electrodes. Ann. occup. Hyg., 18 : 207-212.

PARSONS, S. V., CHOUDHURY, A. A., WASS, J. A. H., & VERNON, A. (1975) Renal excretion of fluoride in renal failure and after renal transplantation. Br. med. J., 1 : 128-130.

PETRABORG, H. T. (1974) Chronic fluoride intoxication from drinking water. Fluoride, 7 : 47-52.

PLASSCHEART, A. J. M. & KOENIG, K. G. (1973) The effect of motivation and information and the effect of fluorides tablets on the incidence of dental caries in school children. Ned. Tijdschr. Tandheelkd., 80 : 21-35.

PLATTS, M. M., GOODE, G. C., & HISLOP, J. S. (1977) Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. Br. med. j., 2 : 655-660.

- POLSON, C. J. & TATTERSALL, R. N. (1979) Hydrofluoric acid and sodium fluoride. In : Clinical toxicology, Philadelphie, Pennsylvanie, J. B. Lippincott Co., pp. 160-172.
- PRICHARD, J. L. (1969) The prenatal and postnatal effects of fluoride supplements on West Australian school children, aged 6, 7 and 8, Perth 1967. Aust. dent. j., 14 : 335-338.
- PURVES, M. S. (1962) Some effects of administering sodium fluoride to patient with Paget's disease. Lancet, 2 : 1188.
- RABINOWITCH, V. M. (1945) Acute fluoride poisoning. Can.-Med. Assoc. J., 52 : 345-349.
- RAO, S. R., MURTHY, K. J. R., & MURTHY, T. V. S. D. (1979) Urinary fluoride excretion in endemic fluorosis. Fluoride q. Rep., 12 : 188-194.
- RAPAPORT, I. (1956) Contribution à l'étude de mongolisme. Role pathogénique du fluor. Bull. Acad. Natl. Méd., 140 : 529-531.
- RAPAPORT, I. (1959) Nouvelles recherches sur le mongolisme. A propos du rôle pathogénique du fluor. Bull. Acad. Natl. Méd., 143 : 367-370.
- RAPAPORT, I. (1963) Oligophrénie mongolienne et caries dentaires. Rev. stomato., 46 : 207.
- REDDY, D. R. (1979) Skeletal fluorosis. In : Viuken, P. J. & Bruyer, G. W., réd. Handbook of clinical neurology, Vol. 36, Intoxication of the nervous system, Amsterdam, North-Holland, Part I, pp. 465-504.
- RICH, C. & ENSINCK, J. (1961) Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings. Nature (Lond), 192 : 184-185.
- RICHARDS, L. F., WESTMORELAND, W. W., TASHIRO, M., MCKAY, C. M., & MORRISON, T. J. (1967) Determination of optimum fluoride levels for community water supplies in relation to temperature. J. Am. Dent. Assoc., 74 : 289-397.
- RICHARDSON, A. S. (1967) Parental participation on the administration of fluoride supplements. Can. J. public Health, 58 : 508-513.

RIGGS, B. L., HODGSON, S. F., HOFFMAN, D. L., KELLY, P. J., JOHNSON, K. A., & TAVES, D. (1980) Treatment of primary osteoporosis with fluoride and calcium, clinical tolerance and fracture occurrence. J. Am. Med. Assoc., 243 : 446-449.

RIGGS, B. L., SEEMAN, E., HODGSON, M. D., TAVES, D. R., & O'FALLON, W. M. (1982) Effects of the fluoride/calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. New Engl. J. Med., 306 : 446-450.

RIPPEL, A. (1972) Fluoride intake from food. Fluoride, 5 : 89-91.

RITIEF, D. H., NAVIA, J. M., & LOPEZ, H. (1977) A microanalytical technique for the estimation of fluoride in rat molar enamel. Arch. oral. Biol., 22 : 207-213.

ROBINSON, J. M., GRUBER, G. I., LUSK, W. D., & SANTY, M. J. (1972) Engineering and cost effectiveness study of fluoride emissions control, Springfield, Va., Office of Air Programs, Environmental Protection Agency. Vol. 1 (Final report).

ROCKETTE, H. E. & ARENA, V. C. (1983) Mortality studies of aluminium reduction plant workers : Potroom and carbon department. J. occup. Med., 25 : 549-557.

ROGOT, E., SHARRETT, A. R., FEINLEB, M., & FABSITZ, R. R. (1978) Trends in urban mortality in relation to fluoridation status. Am. J. Epidemiol., 107 : 104-112.

ROHOLM, K. (1937) Fluorine intoxication. A clinical-hygienic study, Londres, Lewis.

ROSENHOLTZ, M. J., CARSON, T. R., WEEKS, M. H., WILINSKY, F., FORD, D. F., & OBERST, F. W. (1963) A toxipathologic study in animals after brief exposure to hydrogen fluoride. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 24 : 253-261.

ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS (1976) Fluoride, teeth and health, Tunbridge Wells, Kent, Pitman Medical, 85 pp.

ROYAL COMMISSION IN ONTARIO (1968) Report of the Committee appointed to enquire into and report upon the pollution of air, soil and water in the townships of Dunn, Moulton and Sherbrooke, Haldimand County, Ontario, Ontario, Canada.

RUSOFF, L. L., KONIKOFF, B. S., FRYE, J. B., Jr, JOHNSTON, J. E., & PRYE, W. W. (1962) Fluoride addition to milk and its effects on dental caries in school children. Am. J. clin. Nutr., 12 : 94-101.

RUSSELL, A. L. (1953) The inhibition of proximal caries in adults with lifelong fluoride exposure. J. dent. Res., 32 : 138.

RUSSELL, A. L. & ELVOVE, E. (1951) Domestic water and dental caries. VII. A study of the fluoride dental caries relationship in an adult population. Public Health Rep., 66 : 1389-1401.

SAN FILIPPO, F. A. & BATTISTONE, G. C. (1971) The fluoride content of a representative diet of the young adult male. Clin. chim. Acta, 31 : 453-457.

SARIC, M., ZUSKIN, E., & GOMZI, M. (1979) Bronchoconstriction in potroom workers. Br. J. Ind. Med., 36 : 211-215.

SCHAMSCHULA, R. G. (1981) Fluoride and health; Dental caries, osteoporosis and cardiovascular disease. Annu. Rev. Nutr., 1 : 427-435.

SCHAMSCHULA, R. G., AGUS, H. M., CHARLTON, G., DUPPENTHALER, J. L., & UN, P. S. H. (1979) Associations between fluoride concentration in successive layers of human enamel and individual dental caries experience. Arch. oral. Biol., 24 : 847-852.

SCHAMSCHULA, R. G., SUGAR, E., AGUS, H. M., UN, P. S. H., & TOTH, K. (1982) The fluoride content of human tooth enamel in relation to environmental exposure to fluoride. Aust. dent. J., 24(4) : 243-247.

SCHIFFEL, H. H. & BINSWANGER, U. (1980) Human urinary fluoride excretion as influenced by renal functional impairment. Nephron, 26 : 69-72.

SCHLESINGER, E. R., OVERTON, D. E., CHASE, H. C., & CANTWELL, K. T. (1956) Newburgh-kingston caries-fluorine study XIII. Pediatric findings after ten years. Am. Dent. Assoc., 52 : 296.

SCHMIDT, C. W. (1976a) [Apparition d'une fluorose "de voisinage" dans la population d'une petite agglomération de Saxe.] Dtsch Gesundheitswes., 31 : 1271-1274 (en allemand).

SCHMIDT, C. W. (1976b) [Fluorose de voisinage.] Dtsch Gesundheitswes., 31 : 1700-1703 (en allemand).

SCHNEIDER, W. (1968) [Etudes de longue durée sur la situation des fluorures dans une zone fortement industrialisée.] Staub Reinhalt. Luft, 28 : 17-24 (en allemand).

SCHWARZ, K. & MILNE, D. B. (1972) Fluorine requirement for growth in rat. Bioinorg. Chem. 1 : 331.

SHAMBAUGH, G. E., Jr & CAUSSE, J. (1974) Ten years experience with fluoride in otosclerotic (otospongiotic) patients. Ann. Otol., 83 : 635-642.

SHEA, J. J., GILLEPSIE, S. M., & WALDBOTT, G. L. (1967) Allergy to fluoride. Ann. Allergy, 25 : 388-391.

SHILLER, W. R. & FRIES, H. R. (1980) Control of enamel caries in young adult male population. AADR abstr., 890.

SHOLTES, R. S., MEADOWS, E. H., Jr, & KOGLER, J. B. (1973) Evaluation and modification of fluoride sampling and analytical methods, Washington DC, US Environmental Protection Agency, 84 pp. (EPA-650/2-73-007).

SIDDIQUI, A. H. (1955) Fluorosis in the Nalgonda district, Hyderabad-Deccan. Br. med. J., 2 : 1408-1413.

SIMONSSON, B. G., HÆGER ARONSEN, B., SJOEBERG, A., & EKLUNDH, G. (1977) Bronchial excitability in workers exposed to aluminium slats. Scand. J. respir. Dis., 58(Suppl. 99) : 36-37.

SIMPSON, E., SHANKARA RAO, L. G., EVANS, R. M., WILKIE, W., RODGER, J. C., & LAKHANI, A. (1980) Calcium metabolism in a fatal case of sodium fluoride poisoning. Ann. clin. Biochem., 17 : 10-14.

SINGER, L. & ARMSTRONG, W. D. (1954) Determination of fluoride : Procedure based upon diffusion of hydrogen fluoride. Anal. Chem., 26 : 904-906.

SINGER, L. & ARMSTRONG, W. D. (1959) Determination of fluoride in blood serum. Anal. Chem., 31 : 105-108.

SINGER, L. & ARMSTRONG, W. D. (1962) Comparison of fluoride contents of human dental and skeletal tissues. J. dent. Res., 41 : 154-157.

SINGER, L. & ARMSTRONG, W. D. (1965) Determination of fluoride, procedure based upon diffusion of hydrogen fluoride. Anal. Biochem., 10 : 495-500.

SINGER, L. & ARMSTRONG, W. D. (1977) Fluoride in treated sewage and in rain and snow. Arch. environ.-Health, 32 : 21-23.

SINGER, L. & OPHAUG, R. H. (1979) Total fluoride intake of infants. Pediatrics, 63 : 460-466.

SINGER, L. & OPHAUG, R. H. (1982) Ionic and nonionic fluoride in plasma (or serum), CRG Crit. Rev. clin. lab. Sci., 18 : 111-140.

SINGER, L., ARMSTRONG, W. D., & OPHAUG, R. H. (1978) Effects of acute fluoride intoxication on rats. Proc. soc. Exp. Biol. Med., 157 : 363-368.

SINGER, L., OPHAUG, R. H., & HARLANDF, B. F. (1980) Fluoride intake of young male adults in the United States. Am. J. clin. Nutr., 33 : 328-332.

SINGH, A. & JOLLY, S. S. (1972) Effets toxiques chroniques sur le squelette. In : Fluor et santé. Genève, Organisation mondiale de la Santé, pp. 251-263 (Série de monographies N° 59).

SINGH, A., JOLLY, S. S., BANSAL, B. C., & MATHUR, C. C. (1961a) Endemic fluorosis. Epidemiological, clinical and biochemical study of chronic fluorine intoxication in Panjab (India). Medicine, 42 : 229-246.

SINGH, A., JOLLY, S. S., & BANSAL, B. C. (1961b) Skeletal fluorosis and its neurological complications. Lancet, 1 : 197-200

SMALL, B. W. & MURRAY, J. J. (1978) Enamel opacities : prevalence, classifications and etiological considerations. J. Dent., 6 : 33-42.

SMALLEY, J. W. & EMBERY, G. (1980) The influence of fluoride administration on the structure of the proteoglycans in the developing rat incisor. Biochem. J., 190 : 263-272.

SMITH, F. A. & HODGE H. C. (1959) Fluoride toxicity. In : Mühler, J. C. & Hine, M. K., réd. Fluorine and dental health, Bloomington, Indiana University Press, pp. 11-37.

SMITH, F. A. & HODGE, H. C. (1979) Airborne fluorides and man. Part I. Crit. Rev. environ. Control, 8 : 293-371.

SMITH, M. C. & LEVERTON, R. M. (1933) Toxic effects of fluorine compounds in rats. J. dent. Res., 13 : 249.

SMITH, M. C., LANTZ, E. M., & SMITH, H. V. (1931) The cause of mottled enamel. Science, 74 : 244.

SMITH, F. A., GARDNER, D. E., & HODGE, H. C. (1953) Age increase in fluoride content in human bone. Fed. Proc., 12 : 368.

SONNEBORN, M. & MANDELKOW, J. (1981) German studies on health effects of inorganic drinking water constituents. Sci. total Environ., 18 : 47-60.

SOU (1981) [Emploi des fluorures dans la prévention des caries dentaires. Rapport de la Commission suédoise des fluorures.] Stockholm, Liber Forlag, 294 pp. (Report N° 32) (en suédois avec résumé en anglais).

SPENCER, H., LEWIN, I., FOWLER, J., & SAMACHSON, J. (1969) Effect of sodium fluoride on calcium absorption and balance in man. Am. J. clin. Nutr., 22 : 381-190.

SPENCER, H., OSIS, D., & WIATROWSKI, E. (1975) Retention of fluoride with time. Clin. Chem., 21 : 613-618.

SPENCER, H., KRAMER, L., OSIS, D., WIATROWSKI, E., NORRIS, C. & LENDER, M. (1980) Effect of calcium, phosphorus, magnesium and aluminium on fluoride metabolism in man. Ann. New York Acad. Sci., 355 : 181-194.

SPENCER, H., OSIS, D., & LENDER, M. (1981) Studies of fluoride metabolism in man. A review and report of original data. Sci. total Environ., 17 : 1-12.

SPIRA, L. (1956) Urinary calculi and fluorine. Exp. Med. Surg., 14 : 72-78.

SPOERKE, D. G., BENNETT, D. L., & GULLEKSON, D. J. K. (1980) Toxicity related to acute low dose sodium fluoride ingestions. J. fam. Pract., 10 : 139-140.

STAMM, J. W. & BANTING, D. W. (1980) Comparison of root caries prevalence in adults with life-long residence in fluoridated and non-fluoridated communities. AADR abstr., 552.

STEPHEN, K. W. & CAMPBELL, D. (1980) A four-year double-blind study with fluoridated school milk. XXVLL ORCA Congr., 17(Abstr.).

STEVENSON, C. A. & WATSON, A. R. (1957) Fluoride osteosclerosis. Am. J. Roentgeol. radium Ther. nucl. Med., 78 : 13-18.

SUKETA, Y. & MIKAMI, E. (1977) Changes in urinary ion excretion and related renal enzyme activities in fluoride-treated rats. Toxicol. appl. Pharmacol., 40 : 551-559.

SUKETA, Y. & TERUI, M. (1980) Adrenal function and changes of sodium and potassium in serum and urine in fluoride-intoxicated rats. Fluoride, 13 : 4-9.

SUKETA, Y., MIKAMI, E., & HAYASHI, M. (1977) Changes in calcium and magnesium in the kidneys of rats intoxicated with a single large dose of fluoride. Toxicol. appl. Pharmacol., 39 : 313-319.

SUMMENS, J. L. & KEITZER, W. (1975) Effects of water fluoridation on urinary tract calculi. Ohio State med. J., 71 : 25-27.

SUSHEELA, A. K. & SINGH, M. (1982) Adenyl cyclase activity following fluoride ingestion. Toxicol. Lett., 10 : 209-212.

SUTTIE, J. W. (1969) Fluoride content of commercial dairy concentrates and alfalfa forage. J.-agric. food Chem., 17 : 1350-1352.

SUTTIE, J. W. (1977) Effects of fluoride on livestock. J. occup. Med., 19 : 40-48.

SUTTIE, J. W., CARLSSON, J. R., & FALTIN, E. C. (1972) Effects of alternating periods of high- and low-fluoride ingestion on dairy cattle. J. dairy Sci., 55 : 790-804.

SZULC, M., SZACZAWINSKI, J. & IWANSKA, M. (1974) [Concentration tissulaire du fluor chez des vaches dans des régions faisant l'objet d'une pollution industrielle - point de vue de l'Inspection de la viande destinée à la consommation générale.] Medycyna, 30 : 200-204 (en polonais).

TANNENBAUM, A. & SILVERSTONE, H. (1949) The genesis and growth of tumors. IV Effects of varying the proportion of protein (Casein) in the diet. Cancer Res., 9 : 162-173.

TASK GROUP ON LUNG DYNAMICS (1966) Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Health Phys., 12 : 173-207.

TAVES, D. R. (1966) Normal human serum fluoride concentrations. Nature (Lond.), 211 : 192-193.

TAVES, D. R. (1968a) Evidence that there are two forms of fluoride in human serum. Nature (Lond.), 217 : 1050-1051.

TAVES, D. R. (1968b) Determination of submicromolar concentrations of fluoride in biological samples. Talanta, 15 : 1015-1023.

TAVES, D. R. (1968c) Electrophoretic mobility of serum fluoride. Nature (Lond.), 220 : 582-583.

TAVES, D. R. (1970) New approach to the treatment of bone disease with fluoride. Fed. Proc., 29 : 1185-1187.

TAVES, D. R. (1978) Fluoridation and mortality due to heart disease. Nature (Lond.), 272(565) : 361-362.

TAVES, D. R., & NEUMAN, W. F. (1964) Factors controlling calcification in vitro : fluoride and magnesium. Arch. Biochem. Biophys., 108 : 390-397.

TAVES, D. R., TERRY, R., SMITH, F. A., & GARDNER, D. E. (1965) Use of fluoridated water in long-term analysis. Arch. intern. Med., 115 : 167-172.

TAYLOR, A. (1954) Sodium fluoride in drinking water of mice. Dent. Dig., 60 : 170-172.

TAYLOR, J. M., SCOTT, J. K., MAYNARD, E. A., SMITH, F. A. & HODGE, H. C. (1961) Toxic effects of fluoride on the rat kidney. Toxicol. appl. Pharmacol., 3 : 278-314.

TEMPLE, P. J. & WEINSTEIN, L. H. (1978) Is hydrogen fluoride mutagenic to plants? J. Air Pollut. Control Assoc., 28 : 151-152.

TEOTIA, M., TEOTIA, S. P. S., & KUMWAR, K. B. (1971) Endemic skeletal fluorosis. Arch. Dis. Child., 46 : 686-691.

THERIAULT, G., CORDIER, S., & HARVEY, R. (1980) Skin telangiectases in workers at an aluminium plant. New Engl. J. Med., 303 : 1278-1281.

THOMPSON, R. J., MCMULLEN, T. B., & MORGAN, G. B. (1971) Fluoride concentrations in the ambient air. J. Air Pollut. Control Assoc., 21 : 484-487.

THYLSTRUP, A. & FEJERSKOV, O. (1978) Clinical appearance and surface distribution of dental fluorosis in permanent teeth in relation to histological changes. Commun. Dent. - oral Epidemiol., 6 : 329-337.

THYLSTRUP, A., FEJERSKOV, O., BRUUN, C., & KANN, J. (1979) Enamel changes and dental caries in 7-year old children given fluoride tablets from shortly after birth. Caries Res., 13 : 265-276.

THYLSTRUP, A., BILLE, J., & BRUUN, C. (1982) Caries prevalence in Danish children living in areas with low and optimal levels of natural water fluoride. Caries Res., 16 : 413-420.

TOTH, K. (1976) A study of 8 years domestic salt fluoridation for prevention of caries. Comm. Dent. oral Epidemiol., 4 : 106-110.

TOTH, K. & SUGAR, E. (1976) Effect of drinking waters of high fluoride content on the urinary fluoride level. Acta physiol. Acad. Sci. Hung., 47 : 65-72.

TOTH, K. & SUGAR, E. (1978) Fluorine content of foods and the estimated daily intake from foods. Acta physiol. Acad. Sci. Hun., 51 : 361-369.

TOTH, K., SUGAR, E., BORDOCS, I., KIRALY, L., & PALLER, I. (1978) Fluorine content of vegetables and fruits. Acta. physiol. Acad. Sci. Hun., 51 : 353-359.

TRUHAUT, R. (1955) Le fluor dans les aliments : Aspects biologiques et analytiques du problème. Ann. Fals. Fraud., 48 : 290-312.

UNDERWOOD, E. J. (1971) Fluorine. In : Trace elements in human and animal nutrition, 3^e édit., New York, Academic Press, pp. 369-406.

UNSWORTH, M. H. & ORMROD, D. P. (1982) Effects of gaseous air pollution in agriculture and horticulture, London, Boston, Sydney, Wellington, Durban, Toronto, Butterworth Scientific.

VALLINS, S. (1968) [Effets toxiques des fluorures sur les poissons.] Vatten, 1 : 51-52 (en suédois).

VANDEPUTTE, M., DE COCK, J., DRYON, L., VERCRUYSE, A., ALEXANDER, F., & MASSART, D. L. (1977) A contribution to the study of fluoride excretion. Clin. chim. Acta, 75 : 205-212.

VELU, H. & BALOZET, L. (1931) Reproduction expérimentale chez le mouton de la dystrophie dentaire des animaux des zones phosphates. Bull. Acad. Vét. France, 4 : 373-376.

VICTORIA COMMITTEE (1980) Report of the committee of inquiry into the fluoridation of victorian water supplies, Melbourne, FD Atkinson. Government Printer, 278 pp.

VINOGRADOV, A. V. (1937) [Le fluor dans la nature.] Gig. i. Sanit., : 11-25 (en russe).

VOGEL, E. (1973) Strong antimutagenic effects of fluoride on mutation induction by trenimon and 1-phenyl-3, 3-dimethyl-triazene in Drosophila melanogaster. Mutat. Res., 20 : 339-352.

VOHRA, P. (1973) Fluoride tolerance of Japanese quail. Poult. Sci., 52 : 391-393.

VOROSILIN, S. I., PLOTKE, E. G., GATIJATULLINA, E. Z., & GILEVA, E. A. (1973) [Effets cytopathogènes des composés minéraux du fluor sur les cellules humaines et animales in vivo et in vitro.] Sov. Genet., 9 : 492-496 (en russe).

WAERN, U. (1977) Findings at a health survey of 60-year-old men and recorded diseases during their preceeding 10 years of life, Uppsala, Suède, Thèse.

WALDBOTT, G. L. (1978) Fluoridation the great dilemma, Lawrence, Kansas, Coronado Press, Inc.

WALDBOTT, G. L. (1981) Mass intoxication from accidental overfluoridation of drinking water. Clin. Toxicol., 18 : 531-541.

WALDBOTT, G. L. & CECILIONI, V. A. (1969) "Neighborhood" fluorosis. Fluoride, 2 : 206.

WEATHERELL, J. A. (1966) Fluoride and the skeletal and dental tissues. In : Eichler, O., Farah, A., Herksen, H., Welch, A. D., & Smith, F. A., réd. Handbook of experimental pharmacology, New York, Springer-Verlag, Vol. 20, Part 1, pp. 141-172.

WEATHERELL, J. A., DEUTSCH, D., ROBINSON, C., & HALLSWORTH, A. S. (1977) Assimilation of fluoride by enamel throughout the life of the tooth. Caries Res., 11(Suppl. 1) : 85-115.

WEIDMANN, S. M. & WEATHERELL, J. A. (1970) Répartition des fluorures : Répartition du fluor dans les tissus calcifiés. In : Fluor et santé, Genève, Organisation mondiale de la Santé, pp. 105-130 (Série de monographies N° 59).

WEIDMANN, S. M., WEATHERELL, J. A., & JACKSON, D. (1963) The effect of fluoride on bone. Proc. Nutr. Soc., 22 : 105-110.

WEINSTEIN, L. H. (1977) Fluoride and plant life. J. occup. Med., 19 : 49-78.

WEINSTEIN, L. H. & ALSCHER-HERMAN, R. (1982) Physiological responses of plants to fluorine. In : Unsworth, M. H. & Ormrod, D. P., réd. Effects of gaseous air pollution in agriculture and horticulture, Londres, Butterworth Scientific, pp. 139-167.

WHITFORD, G. M., PASHLEY, D. H., & STRINGER, G. I. (1976) Fluoride renal clearance : a pH-dependent event. Am. J. Physiol., 230 : 527-532.

WILLARD, H. H. & WINTER, O. B. (1933) Volumetric method for determination of fluorine. Ind. Eng. Chem., 5 : 7-10.

WIRTZ, R. (1964) [Le lait à Winterthur de 1958 à 1964.] Schweiz. Monatschr. Zahnheilk., 74 : 767-779 (en allemand).

WISEMAN, A. (1970) Effect of inorganic fluoride on enzymes. I : Smith, F. A., réd. Handbook of experimental pharmacology, Berlin, Springer-Verlag, pp. 48-97.

WOHLSCHLAGEL, J., DIPASQUALE, L. C., & VERNOT, E. H. (1976) Toxicity of solid rocket motor exhaust - Effects of HCl, HF and alumina on rodents. J. Combust. Toxicol., 3 : 61-70.

WOOD, H. (1975) Fluorine. In : Mineral facts and problems, Washington DC, US Bureau of Mines, US Government Printing Office, pp. 379-399.

WORLD, R. G., VAN ALSTINE, R. E., & SHAW, D. R. (1973) Fluorine. In : Brobst, D. A. & Pratt, W. P., ed. United States mineral resources, Washington DC, US Department of the Interior (Geological survey professional paper 820).

WRIGHT, D. A. (1977) Toxicity of fluoride to brown trout fry (Salmo trutta). Environ. Pollut., 12 : 57-62.

YU, M.-H., MILLER, G. W., & LOVELACE, C. J. (1971) Gas chromatographic analysis of fluoro-organic acids in plants and animal tissue. Proceedings of the 2nd International Clean Air Congress, pp. 156-158.

ZIEGLER, E. (1956) [Etudes sur l'effet carioprotecteur du lait fluoré.] Mitt.Naturwiss. Ges. Winterthur, 28 (en allemand).

ZIMMERMAN, E. R. (1954) Fluoride and non-fluoride opacities. Public Health Rep., 69 : 1115-1120.

ZIPKIN, I., LIKINS, R. C., MCCLURE, F. J., & STEERE, A. G. (1956) Urinary fluoride levels associated with use of fluoridated waters. Public Health Rep., 71 : 767-772.

ZIPKIN, I., MCCLURE, F. J., LEONE, N. C., & LEE, W. A. (1958) Fluoride deposition in human bones after prolonged ingestion of fluoride in drinking water. Public Health Rep., 73 : 732-740.

ZIPKIN, I., ZUCAS, S. M., LAVENDER, D. R., FULLMER, H. M., SCHIFFMAN, E., & CORCORAN, B. A. (1979) Fluoride and calcification of rat aorta. Calcif. Tissue. Res., 6 : 173-182.