

**République algérienne démocratique et populaire**  
**Ministère de l'enseignement supérieure et de la recherche**  
**scientifique**

Université Saad Dahleb-Blida



Faculté de médecine

Département de pharmacie



# *Mémoire de fin d'étude*

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE

## *Fluor : Intérêt thérapeutique et toxicité*

Session :2019-2020

**Réalisé par :**

- ❖ Boukera abaci Marwa
- ❖ Khadir Zineb
- ❖ Mohamed belkebir khouloud

**Encadré par :**

- ❖ Dr.A.Bouчекchoukh : Maitre assistante en chimie minérale -USDB-1-

**Devant le jury :**

- ❖ Président : Dr.S.ARIES : Maitre assistant en chimie minérale
- ❖ Examinatrice : Dr.L.LACEB :Maitre assistante en chimie thérapeutique



# Remercîments

Cetravaillestl'aboutissementd'undurlabeuretdebeaucoupdesacrifices;nosremerciements vontd'abordauCréateurdel'universAllahletoutpuissant,quinousamaintenuensantépour mener à bien cette année d'étude.

Au terme de cetravail,noustenonsàadressernossincèresremercîmentsàtouteslespersonnes qui ont contribué à sa réalisation et ont permis par leur soutien et leurs conseils, de le mener à bien.

On souhaite remercier notre promotrice Mme Bouhekchoukh Amina, pour sa patience, sa disponibilité et son écoute tout au long de ce travail doctoral.

Nous voudrions aussi remercier les membres du jury pour leur présence afin d'évaluer et participer à la conclusion de notre modeste travail.

Notre gratitude s'adresse à nos familles pour leurs soutiens. Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à Mr khouidemi Abdellah, le dentiste qui a accepté de nous aider, pour tout ce qu'il a pu nous apprendre ; qu'il trouve ici l'expression de notre profonde et sincère reconnaissance.

Nous tenons aussi à remercier la clinique dentaire buccosane pour leur aide. Enfin, on remercie tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin dans l'élaboration de cetravail.



# ***Dédicace***

***Je dédie ce modeste travail***

***A mes chers parents pour tous leurs sacrifices ,leurs amours, leurs tendresses et leurs soutiens au long de mon parcours universitaire, A ma chère grande mère pour ses prières, A mes chères sœurs et mon adorable frère pour leurs encouragements permanents, et leurs soutien moral, A mon mari pour son appui et son encouragement, A ma chère Belle famille et aux chères amies***

***Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués et le fruit de votre soutien infaillible, Merci d'être toujours là pour moi.***

***Marwa ;***

# Dédicace

Je remercie tout d'abord le bon Dieu pour m'avoir donné la force, le courage et la volonté qui m'a permis d'aboutir à ce modeste travail.

A mon **roi**, Mon précieux offre du dieu, **mon papa chéri** « *Slimane* », aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuits pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse. **A toi maman chérie** « *Fatima* », quoi que je fasse ou je dise je ne pourrai jamais vous remercier assez. Que ce travail puisse traduire ma gratitude et mon affection.

**A ma Jumelle** « *Hiba* », tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Ta présence a toujours été ma source de force. Que dieu te protège. Je tien aussi à remercier Abdelhak pour ses conseils précieux et son soutien.

**A mon mari** « *Ahmed* ». A la personne qui prend en charge ma mauvaise humeurs, mon stress, mes problèmes et qui était toujours à mes côtés. Merci énormément pour ton grand cœur, pour ton soutien plus que précieux. Ma vie ne serait pas aussi magique sans ta présence et ton amour. Je t'aime.

Un grand merci pour ma belle-famille « abir » « maman » « amina » et « alilou » pour leurs amours et soutiens le long de mon parcours. Merci d'être ma 2eme maison.

A ma chère famille paternelle et maternelle, grands-pères et grandes mères, oncles et tantes, cousin et cousines. A mes chères amies, « *Sarah* » et « *Gagui* » qui m'ont accompagné durant toute ma vie et à ceux qui m'ont accompagné et aidé, merci pour votre soutien.

Et pour finir et non de moindres, une dédicace à mes binômes « *Marwa* » et « *Zineb* » Qui ont donné corps et âmes à ce projet, se fut un véritable plaisir de travailler avec vous.

**Khouloud**

# ***Dédicace***

**Tout d'abord , je remercie en premiere ten dernier lieu Allah, le tout puissant et le Miséricor dieux de m'avoir donné la force ,le courage et la volonté de menerà terme ce modeste travail.**

**Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...Aussi, c'est tout simplement que Je dédie cette thèse**

**À MES CHERS PARENTS; aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le**

**Soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours .Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bienque je ne vous en acquitterais jamaissez.**

**A ma chère sœur Marwa ;pour son encouragement permanent, son soutien moral et son appui.**

**J'exprime également ma gratitude àmesfrères Abdellah et Ahmed; dont les innombrables efforts,**

**A ma très chère tante Khiera, qui m'ont permis d'aboutir jusqu'à la fin des études par ce travail.**

**A mes binômes Marwa et Khoulood pour m'avoir fait confiance afin de rendre ce travail aussi intéressant que possible.**

**A tous ceux et celles qui m'ont aidé et encouragé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.**

**Zineb**

# Table des matières

|   |   |
|---|---|
| <b>Table des figures</b> .....  | I |
| <b>Liste des tableaux</b> .....   | V |
| <b>Partie théorique</b> :étude de fluor, composés pharmaceutiques et toxicité               |   |
| <b>Partie pratique</b> : étude statistique ; la fluorose dentaire et ses facteurs de risque |   |

**Partie théorique** :étude de fluor, composés pharmaceutiques et toxicité.

|   |    |
|---|----|
| <b>Introduction</b> .....                                       | 01 |
| <b>Chapitre I</b> : Etude bibliographique de fluor              |    |
| I. Histoire et découverte du fluor .....                        | 02 |
| I.1. Dès les anciennes utilisations jusqu'à Henrie Moissan..... | 02 |
| I.2. L'isolement du Fluor par Henrie Moissan .....              | 03 |
| II. L'élément chimique :Fluor.....                              | 04 |
| II.1.Définition .....   | 04 |
| II.2.Structure électronique.....                                | 06 |
| II.3.Isotopes .....   | 06 |
| II.4.Occurrence .....   | 07 |
| II.5. Les principaux composés naturels.....                     | 08 |
| III. Propriétés physico-chimiques .....                         | 09 |
| III.1. Propriétés physiques.....                                | 09 |
| III.1.1. Etat physique.....                                     | 09 |

|   |    |
|---|----|
| III.1.2. Couleur et odeur...                    | 09 |
| III.1.3. Point de fusion...                     | 09 |
| III.1.4. Point d'ébullition...                  | 09 |
| III.1.5. Densité...                             | 10 |
| III.1.6. Conductivité...                        | 10 |
| III.1.7. Tension superficielle...               | 10 |
| III.2. Propriétés chimiques                     | 10 |
| III.2.1. Électronégativité                      | 10 |
| III.2.2. La réactivité du fluor                 | 10 |
| III.2.3. La solubilité                          | 10 |
| III.2.4. Liaison covalente                      | 12 |
| IV. Dosage du fluor                             | 14 |
| IV.1. Généralités                               | 14 |
| IV.2. Matrices et prétraitement                 | 14 |
| IV.3. Méthodes de dosage                        | 14 |
| IV.3.1. Méthode potentiométrique                | 14 |
| IV.3.2. Méthode fluorimétrique                  | 14 |
| IV.3.3. Méthode colorimétrique                  | 14 |
| IV.3.3.1. Méthode de BELCHER-WEST               | 15 |
| IV.3.3.2. Méthode de BOER (Alizarine-Zirconium) | 15 |
| IV.3.4. Méthode à la gravure de verre           | 15 |

## Chapitre II : Les composés pharmaceutiques fluorés

|                        |    |
|------------------------|----|
| I. Les soins dentaires | 16 |
| I.1. Découvertes       | 16 |

|   |    |
|---|----|
| I.2. Début de fluoration des eaux.....  | 16 |
| I. 3. Rappel anatomophysiologique de la dent.....                                       | 17 |
| I. 3.1. Structure générale de la dent .....   | 17 |
| I.3.1.1.L'émail .....   | 18 |
| I. 3.1.2.Ladentine.....   | 19 |
| I. 3.1.3.La pulpe.....  | 19 |
| I. 3.1.4.Le ciment .....  | 19 |
| I. 3.1.5.Ledesmodonte .....   | 19 |
| I. 3.2. Développement dentaire(odontogenèse).....                                       | 20 |
| I. 4. Effets du fluor sur les dents .....   | 21 |
| I. 4.1. Effet du fluor lors de la formation et maturation pré-éruptive.....             | 21 |
| I. 4.2. Effet du fluor après éruption de la dent.....                                   | 21 |
| I. 4.2.1. Limite de la déminéralisation et favorisation de la<br>reminéralisation ..... | 22 |
| I. 4.2.2. L'inhibition de métabolisme des bactéries cariogènes .....                    | 23 |
| I. 4.3.Salvadorapersica.....  | 23 |
| II. Les produits diagnostiques .....  | 24 |
| II.1. Les molécules marquées auFluor-18 .....   | 24 |
| II.1.1. Le fluorodésoxyglucose( <sup>18</sup> F) .....                                  | 24 |
| II.1.2. LaFluorodopa <sup>18</sup> F.....   | 25 |
| II.1.3. La RMN du fluor 19( <sup>19</sup> F).....                                       | 26 |
| III. Les biomatériaux fluorés .....   | 26 |
| III.1. Le polytétrafluoroéthylène expansé .....   | 26 |
| III.1.1. Propriétés de PTFE.....  | 26 |
| III.2. Le fluorure de polyvinylidène .....  | 27 |



|  |    |
|--|----|
| III.3. Tubes de prélèvement pour analyse de la glycémie.....         | 27 |
| IV. Les substituts sanguins.....                                     | 28 |
| IV.1. Les perfluorocarbures .....                                    | 28 |
| IV.1.1.Lefluosol .....   | 28 |
| IV.1.2.Thixogel .....  | 28 |
| V .Les médicaments fluorés .....                                     | 29 |
| V.1. Antitumoraux/ antiviraux .....                                  | 29 |
| V.1.1.5-Fluorouracil .....   | 29 |
| V.1.2.Efavirenz.....   | 30 |
| V.1.3.Favipiravir .....  | 29 |
| V.1.4.Trifluridine .....   | 30 |
| V.2.Anti-infectieux.....   | 31 |
| V.2.1.Antibiotiques fluorés .....                                    | 31 |
| V.2.1.1.Fluoroquinolones.....  | 31 |
| V.2.2.Antifongiques fluorés .....                                    | 32 |
| V.2.2.1.Fluconazole .....  | 32 |
| V.2.2.2.Voriconazole .....   | 32 |
| V.2.3.Médicaments antiparasitaires .....                             | 33 |
| V.2.3.1.Méfloquine .....   | 33 |
| V.2.3.2.Flubendazole.....  | 33 |
| V.3. Médicaments des maladies inflammatoires et/ou immunitaires .... | 34 |
| V.3.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS)fluorés.....         | 34 |
| V.3.1.1.Flurbiprofène .....  | 34 |
| V.3.1.2.Célécoxib.....   | 35 |
| V.3.2.Fluorocorticoïdes.....   | 36 |

|   |    |
|---|----|
| V.3.2.1. Bétaméthasone.....   | 36 |
| V.3.3. Antagonistes des récepteurs histaminiques H1 .....             | 37 |
| V.3.4. Médicaments de l'asthme et de l'insuffisance respiratoire .... | 37 |
| V.4. Médicaments du système nerveux centrale.....                     | 38 |
| V.4.1. Neuroleptiques.....  | 38 |
| V.4.2. Antidépresseurs .....  | 38 |
| V.4.3. Anxiolytiques et sédatifs (benzodiazépines).....               | 39 |
| V.5. Médicaments du système cardiovasculaire .....                    | 40 |
| V.5.1. Hypolipémiants .....   | 40 |
| V.5.1.1. L'ézétimibe.....   | 40 |
| V.5.2. Antihypertenseurs.....   | 41 |
| V.5.3. Anticoagulants.....  | 41 |
| V.5.4. Antiarythmiques .....  | 43 |
| V.5.4.1. Leflécainide .....   | 43 |
| V.6. Médicaments de système digestif.....                             | 43 |
| V.6.1. Les antiacides .....   | 43 |
| V.6.1.1. Lansoprazole .....   | 44 |
| V.7. Médicaments hormonaux .....                                      | 44 |
| V.7.1. Le bicalutamide .....  | 44 |
| V.7.2. Fulvestrant .....  | 44 |
| V.8. Les composés hautement fluorés utilisés en thérapeutique .....   | 45 |
| V.8.1. Anesthésiques généraux .....                                   | 45 |
| V.9. Autres médicaments fluorés... ..                                 | 46 |
| V.9.1. Dexfenfluramine.....   | 46 |
| V.9.2. Sitagliptine.....  | 46 |

|                       |    |
|-----------------------|----|
| V.9.3.zosuquidar..... | 46 |
|-----------------------|----|

## Chapitre III: Toxicité de fluor

|   |    |
|---|----|
| I. Vue générale.....  | 47 |
| II. Sources d'expositions.....                                | 47 |
| II.1.L'air.....   | 47 |
| II.2.L'eau .....  | 47 |
| II.2.1. L'eau naturel .....                                   | 47 |
| II.2.2. L'eau embouteillée .....                              | 48 |
| II.3.L'alimentation.....                                      | 48 |
| II.4. Le sel de table fluoré.....                             | 48 |
| II.5. Les produits pharmaceutiques .....                      | 49 |
| II.6.Produits dentaires.....                                  | 49 |
| II.7.Contaminationindustrielle.....                           | 49 |
| II.8.Contaminationdomestique.....                             | 49 |
| III. Toxicocinétique .....                                    | 50 |
| III.1.Absorption .....  | 50 |
| III.2.Distribution.....                                       | 51 |
| III.3.Métabolisme .....                                       | 52 |
| III.4.Elimination .....                                       | 52 |
| IV. Toxicité aigüe.....                                       | 52 |
| IV.2. Fluorure d'hydrogène(HF).....                           | 52 |
| IV.3. Le fluor solide .....                                   | 54 |
| IV.4. Mode d'action du fluor durant une exposition aigüe..... | 55 |
| IV.5. Traitement de l'intoxication aigüe.....                 | 55 |

|  |    |
|--|----|
| V. Toxicité chronique.....                 | 57 |
| V.1. La fluorose osseuse.....              | 57 |
| V.1.1.Définition.....                      | 57 |
| V.1.2.Physiopathologie.....                | 57 |
| V.1.3.Symptômes .....                      | 57 |
| V.1.4.Diagnostic .....                     | 58 |
| V.1.5.Traitement.....                      | 58 |
| V.1.6.Prévalence.....                      | 59 |
| V.2. La fluorose dentaire .....            | 59 |
| V.2.1.Physiopathologie .....               | 59 |
| V.2.2.Symptômes .....                      | 60 |
| V.2.3.Diagnostic.....                      | 61 |
| V.2.3.1.Diagnostic clinique.....           | 61 |
| V.2.3.2.Diagnosticétiologique.....         | 62 |
| V.2.3.3.Diagnosticdifférentiel.....        | 62 |
| V.2.4.Classification .....                 | 62 |
| V.2.5.1. La situation dans le monde.....   | 64 |
| V.2.5.2. La situation dans l'Algérie ..... | 64 |
| V.2.6.Traitement.....                      | 65 |

## **Partie pratique : étude statistique ; la fluorose dentaire et ses facteurs de risque**

|   |           |
|---|-----------|
| I. Étude statistique : la fluorose dentaire et ses facteurs de risque .....                 | 66        |
| I.1. Matériel .....   | 66        |
| I.1.1. Le questionnaire .....   | 66        |
| I.1.2. Population .....   | 66        |
| I.2. Méthode .....  | 66        |
| I.3. Visualisation des données relatives aux 08 cas affectés par la fluorose dentaire ..... | 67        |
| I.3.1. Répartition des cas selon le sexe .....  | 67        |
| I.3.2. La principale source d'eau potable .....   | 67        |
| I.3.3. La consommation du thé .....   | 68        |
| I.3.4. La consommation de jus de fruits .....   | 68        |
| I.3.5. La consommation des boissons gazeuses .....  | 70        |
| I.3.6. La consommation des dattes .....   | 71        |
| I.3.7. Le brossage des dents .....  | 72        |
| I.3.8. l'incidence de la carie dentaire .....   | 73        |
| I.3.9. Que savez-vous sur la fluorose dentaire? .....                                       | 73        |
| I.4. Résultats et discussion .....  | 74        |
| I.5. Conclusion .....   | 76        |
| <b>Conclusion .....</b>   | <b>77</b> |

# Table des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure1 :Henrie Moissan.....  | 04 |
| Figure2 : L'électrolyseur utilisé par Henri Moissan.....  | 04 |
| Figure 3 : Localisation de Fluor dans le tableau périodique.....                                  | 05 |
| Figure 4: Paramètres atomiques du fluor.....  | 05 |
| Figure5 : Structure électronique de l'atome du Fluor.....   | 06 |
| Figure 6 : la configuration électronique du Fluor.....  | 06 |
| Figure7: Fluorapatite.....  | 08 |
| Figure8:Fluorine.....   | 08 |
| Figure 9:Cryolite.....  | 08 |
| Figure 10 : observation de la couleur du fluor gazeux par Henri Moissan.....                      | 09 |
| Figure 11 : Un diagramme représente L'extraordinaire réactivité de fluor.....                     | 11 |
| Figure 12 : Principe de la formation d'une liaison covalente au sein de la molécule de<br>HF..... | 13 |
| Figure 13 : Le principe réactionnel de la méthode de BELCHER-WEST.....                            | 15 |
| Figure 14: structure de la dent.....  | 17 |
| Figure 15: L'émail dentaire en microscope électronique.....                                       | 18 |
| Figure16 : Coupe longitudinale de l'émail dentaire.....   | 18 |
| Figure17 : Coupe transversal de l'émail dentaire.....   | 18 |
| Figure18 : Organisation de l'émail dentaire.....  | 19 |
| Figure19 : Dentitions temporaire et définitive.....   | 20 |
| Figure20 : Formation de fluorapatite.....   | 22 |
| Figure21:Déminéralisation/Reminéralisation.....   | 22 |
| Figure 22 :Salvadora persica.....   | 23 |
| Figure 23 : Classification scientifique de Salvadora persica.....                                 | 23 |
| Figure24 : Images de balayage FDG-PET d'un patient atteint d'un<br>mélanome métastatique.....     | 25 |

|  |    |
|--|----|
| Figure 25 : Structure chimique du fluorodésoxyglucose( <sup>18</sup> F).....             | 25 |
| Figure 26 : Structure chimique du Fluorodopa <sup>18</sup> F.....                        | 25 |
| Figure 27 : Raccordement par suture d'une prothèse vasculaire en PTFE à un vaisseau..... | 26 |
| Figure 28 : structure chimique de PTFE.....  | 26 |
| Figure 29 : Filtre à recirculation.....  | 27 |
| Figure 30 : structure chimique de fluorure de vinylidène.....                            | 27 |
| Figure 31 : Tubes à glucose.....   | 27 |
| Figure 32 : structure chimique de perfluorocarbure.....                                  | 28 |
| Figure 33: 5-Fluorouracil.....   | 29 |
| Figure 34: Efavirenz.....  | 29 |
| Figure 35: Favipiravir.....  | 30 |
| Figure 36: Trifluridine.....   | 30 |
| Figure 37 : Structures de l'énoxacine et de son dérivé non fluoré, la naphtyridine.....  | 31 |
| Figure 38: Fluconazole.....  | 32 |
| Figure 39: Voriconazole.....   | 32 |
| Figure 40: Méfloquine.....   | 33 |
| Figure 41: Flubendazole.....   | 33 |
| Figure 42 : Structures des composés étudiés.....   | 35 |
| Figure 43: Célécoxib.....  | 35 |
| Figure 44 : Développement de dihydrocortisone.....                                       | 36 |
| Figure 45: Bétaméthasone.....  | 36 |
| Figure 46: L'astémizole.....   | 37 |
| Figure 47: Levocabastine.....  | 37 |
| Figure 48: Fluticasone.....  | 37 |
| Figure 49: Halopéridol.....  | 38 |
| Figure 50: Trifluperazine.....   | 38 |
| Figure 51: Trifluperazine.....   | 39 |
| Figure 52 : Structures chimiques de quelques benzodiazépines.....                        | 39 |
| Figure 53: Atorvastatine.....  | 40 |

|   |    |
|---|----|
| Figure 54 : Développement de l'ézétimibe (SCH 58235) par optimisation qui impliquait l'utilisation de substituts du fluor pour bloquer les deux sites du métabolisme..... | 40 |
| Figure 55:L'hydrofluméthiazide.....   | 41 |
| Figure 56:Fluindione.....   | 41 |
| Figure 57 : la substitution du fluor pour prolonger la demi-vie biologique.....   | 42 |
| Figure 58:Flécaïvide .....  | 42 |
| Figure 59:Lansoprazole .....  | 44 |
| Figure 60:Bicalutamide.....   | 44 |
| Figure 61:Fulvestrant.....  | 44 |
| Figure 62 : La toxicité et le métabolisme des anesthésiques généraux.....   | 45 |
| Figure63: Dexfenfluramine.....  | 46 |
| Figure64:Sitagliptine.....  | 46 |
| Figure65: Zosuquidar.....   | 46 |
| Figure 66 : ustensiles de cuisine en téflon.....  | 50 |
| Figure 67 : Références nutritionnelles (apports nutritionnels conseillés).....  | 50 |
| Figure 68 : Distribution des fluorures.....   | 51 |
| Figure 69 : Une brûlure à l'acide fluorhydrique de la main.....   | 53 |
| Figure 70 : L'action de l'acide fluorhydrique .....   | 53 |
| Figure 71 :Fluorose osseuse.....  | 58 |
| Figure 72 : Symptômes de fluorose dentaire .....  | 60 |
| Figure 73 : Exemple de diagnostic d'une fluorose dentaire par transillumination par fibre optique.....  | 61 |
| Figure 74 : Exemple d'un modèle de loupes binoculaires et d'un modèle de microscope optique.....  | 61 |
| Figure 75 : Pays où la fluorose est endémique en raison d'un excès de fluorure dans l'eau potable.....  | 64 |



|   |    |
|---|----|
| Figure 76 : Une facette en céramique .....  | 65 |
| Figure 77 : le questionnaire distribué sur les 14cabinets dentaires.....                    | 67 |
| Figure 78: Répartition selon le sexe.....   | 68 |
| Figure 79: La principale source d'eau... ..   | 68 |
| Figure 80: La consommation du thé... ..   | 69 |
| Figure 81: La consommation de jus de fruit .....  | 70 |
| Figure 82: la consommation des boissons gazeuses .....                                      | 70 |
| Figure 83: la consommation des dattes... ..   | 71 |
| Figure 84: Le brossage des dents... ..  | 72 |
| Figure 85: Incidence de la carie dentaire .....   | 73 |
| Figure 86 : présentation de cas qui sont intéressés pour traiter la fluorose dentaire ..... | 74 |

# Liste des tableaux

|  |    |
|--|----|
| Tableau 01 : Solubilité de différents composés de fluor.....   | 12 |
| Tableau 02 : Classification des fluoroquinolones.....  | 31 |
| Tableau 03 : La valeur log P des composés étudiés.....   | 34 |
| Tableau 04 : Relation doses-effets toxiques de fluor.....  | 54 |
| Tableau 05 : Traitement de l'intoxication aigue.....   | 56 |
| Tableau 06 : Classification de Dean... ..  | 63 |
| Tableau 07: Répartition selon le sexe .....  | 68 |
| Tableau 08 : La principale source d'eau... ..  | 68 |
| Tableau 09 : Réponses de la consommation du thé .....  | 69 |
| Tableau 10 : Estimation de la consommation du thé.....   | 69 |
| Tableau 11 : Réponses de la consommation de jus de fruit.....  | 69 |
| Tableau 12 : Estimation de la consommation de jus de fruit .....   | 69 |
| Tableau 13 : Réponses de la consommation des boissons gazeuses .....   | 70 |
| Tableau 14 : Estimation de la consommation des boissons gazeuses .....   | 70 |
| Tableau 15 : Réponses de la consommation des dattes.....   | 71 |
| Tableau 16 : Estimation de la consommation des dattes.....   | 71 |
| Tableau 17 : Estimation de rythme de brossage des dents... ..  | 72 |
| Tableau 18 : Réponses de brossage des dents... ..  | 72 |
| Tableau 19 : Incidence de la carie dentaire .....  | 73 |
| Tableau 20 : Un tableau qui fait apparaître si les cas étudiés sont conscients de la fluorose dentaire.....    | 73 |
| Tableau 21 : Un tableau qui fait apparaître les cas qui sont intéressés pour traiter la fluorose dentaire..... | 73 |

---

# Partie théorique

---

Etude de fluor, composés  
pharmaceutiques et toxicité

---

# Introduction

---

# Introduction

---

Depuis longtemps, le Fluor est connu pour avoir un effet bénéfique sur la santé dentaire par son action cario-protectrice; dès les années quarante, il fut utilisé avec succès pour la prévention carieuse au sein de la population de divers pays.

Le fluor est un élément naturel de l'écorce terrestre dont il compose 0,06 pour cent. Il se trouve principalement dans les minéraux inorganiques présents dans les roches, le sol et l'eau. Très soluble, le fluorure est présent dans pratiquement toutes les sources d'eau, mais en concentrations variables selon les conditions environnementales locales. Le fluor peut être responsable d'une toxicité aigüe, mais aussi d'une toxicité chronique en étant responsable de fluoroses dentaires ou osseuses.

Il incombe aux pharmaciens de connaître les différents produits qu'ils peuvent être amenés à délivrer, mais aussi de veiller à leur bon usage afin de réduire leur toxicité.

C'est pourquoi seront successivement abordés, l'histoire de la découverte du fluor jusqu'à son utilisation thérapeutique, une description anatomique des dents, les caries ainsi que le mécanisme d'action du fluor dans leur prévention. Viendront ensuite les toxicités du fluor, suscitant aujourd'hui de nombreuses controverses. Pour terminer, les différentes sources de fluor ainsi que les produits disponibles en officines seront développées.

---

# **Chapitre I : Etude bibliographique de fluor**

---

## I. Histoire et découverte du fluor

### I.1. Dès les anciennes utilisations jusqu'à Henrie Moissan

La fluorite, la principale source minérale de fluor qui a donné son nom à l'élément, a été décrite pour la première fois en 1529 par le savant Georgius Agricola. Le terme fluorite est dérivé du verbe latin fluere, qui signifie " couler ". Ce minéral été utilisé comme fondant dans la fusion du fer pour diminuer la viscosité des scories.

Dès 1768, Andreas Sigismund Marggraf , un pharmacien et chimiste allemand. Étudia l'action de L'acide sulfurique sur la fluorite, et la solution résultante a corrodé son récipient en verre ; mais ce fut Carl Wilhelm Scheele qui est un apothicaire suédois-allemand , qui caractérisa l'acide fluorhydrique en 1771, sans arriver toutefois à l'obtenir à l'état de pureté.

En 1809, Gay-Lussac et Jacques Thenard, des chimistes français, reprirent l'étude de cette préparation ; ils arrivèrent à produire un acide assez pur, très concentré, mais qui était encore loin d'être anhydre.

En 1813,1814, Sir Humphry Davy le chimiste britannique publia plusieurs mémoires sur ce sujet. Peu de temps auparavant, André-Marie Ampère, chimiste et physicien français, adressée une lettre à Humphry Davy, lui émit cette opinion que l'acide fluorhydrique pouvait être considéré comme formé par la combinaison de l'hydrogène avec un corps simple inconnu, le fluor, que c'était un acide non oxygéné ; un hydracide. Davy cherchera tout d'abord à démontrer que l'acide fluorhydrique ne renfermait pas l'oxygène qu'il considérait, comme l'analogue de l'acide chlorhydrique. Depuis ses premiers travaux le furent sans aucune chance de succès et il fut même très malade pour s'être exposé à respirer les vapeurs de l'acide fluorhydrique.

En 1833,Aimé un physicien et chimiste genevois, soumit le fluorure d'argent à l'action du chlore dans un vase de verre enduit d'une mince couche de caoutchouc. Ce dernier fut carbonné et l'expérience ne fournit pas de meilleurs résultats que celle de Davy.

Les frères Knox, membres de l'académie royale d'Irlande, reprirent cet essai et voulurent décomposer le fluorure d'argent par le chlore, qui était en effet très difficile.

En 1846, Louyet, un chimiste belge, étudia une réaction analogue, les objections de ses travaux s'appliquent aussi aux recherches des frères Knox. Les publications de Louyet ont attiré l'attention de Frémy, un chimiste français, sur l'électrolyse des fluorures métalliques, il montra nettement la presque impossibilité d'obtenir à cette époque ces fluorures absolument secs.

Loin de se décourager par les insuccès, Frémy apporte au contraire, dans ses recherches, une persévérance incroyable. Il varie ses expériences et ses appareils. Deux faits importants se dégagent tout d'abord de ses travaux ;le premier, c'est la préparation de l'acide fluorhydrique pur, le second c'est que le fluor a la plus grande tendance à s'unir à presque tous les composés.

Depuis 1869, un chimiste anglais, M. Gore, part de l'acide fluorhydrique anhydre préparé par la méthode de Frémy ; il détermine son point d'ébullition, sa tension de vapeur aux différentes températures, enfin ses principales propriétés.

Après tout cela, toutes les tentatives pour isoler le fluor avaient échoué, et certains expérimentateurs étaient morts lors de la tentative.

Ce n'est qu'en 1886, que le pharmacien-chimiste français, Ferdinand Frédéric Henri Moissan a réussi à l'isoler. (1)

### I.2.L'isolement du Fluor par Henri Moissan

En étudiant les travaux de ses devanciers, Moissan fut vite convaincu qu'il fallait aborder le problème de l'isolement du fluor par d'autres voies. C'est ainsi qu'il étudia tout d'abord la décomposition de composés fluorés gazeux (fluorures de silicium, de bore et d'arsenic, tri- et pentafluorures de phosphore).

Il étudia ensuite l'action du platine au rouge sur les fluorures de phosphore et de silicium. Ces essais lui ayant montré la présence fugitive de petites quantités de fluor, il en conclut à l'impossibilité effective d'isoler ce corps simple à température élevée et en déduisit lorsque seule l'électrolyse de sels fluorés, à basse température, pouvait le conduire au succès. C'est ainsi qu'il aborda l'électrolyse du trifluorure d'arsenic (dès le début de ses recherches sur les combinaisons du fluor et les métalloïdes) à cause de sa composition ;un corps solide, l'arsenic, et un corps vraisemblablement gazeux, le fluor, devait pour lui être des conditions excellentes à l'électrolyse. Lors de ces expériences, il constata que la décomposition du trifluorure d'arsenic s'effectue bien, mais que le gaz formé est absorbé aussitôt par le trifluorure qui est transformé en pentafluorure, composé qu'il essaya vainement de préparer pour le soumettre à l'électrolyse. Il procéda alors, avec succès cette fois, à l'électrolyse à basse température de l'acide fluorhydrique anhydre, préalablement rendu conducteur on y additionnant du fluorure du potassium fondu ou sel de Frémy ( $\text{KH F}_2$ ). L'électrolyse avait été conduite dans un tube en U en platine, avec des électrodes de même métal iridié à 10% d'iridium.

Le 26 juin 1886, le fluor gazeux  $\text{F}_2$  fut isolé par Moissan. Ce qui lui valut le prix Nobel de chimie en 1906.

Bien que Mendeleïev eût placé le fluor dans son tableau périodique dès 1869, seul son isolement par Moissan a permis de confirmer son existence. (1)





Figure 1 : HENRI MOISSAN (43)      Figure 2 : L'électrolyseur utilisé par Henri Moissan (43)

## II. L'élément chimique : Fluor

### II.1. Définition

Le fluor est le premier élément de la famille des halogènes du 17<sup>ème</sup> groupe du tableau périodique.

Les halogènes forment une famille d'éléments chimiques homonymes aux propriétés très homogènes, particulièrement électronégatifs, dont le fluor est le plus électronégatif de tous les éléments du tableau périodique.

À température ambiante, le fluor est un gaz de molécules diatomiques  $F_2$ , de couleur jaune pâle, avec une odeur mordante.

Le fluor est l'élément non métallique le plus réactif : il se combine avec la plupart des éléments, Il réagit, souvent très vigoureusement, avec tous les éléments même dans certaines conditions avec les gaz nobles saufs, l'hélium, le néon et le krypton et indirectement avec l'azote, le chlore et l'oxygène. Le fluor est extrêmement toxique et corrosif.(2)

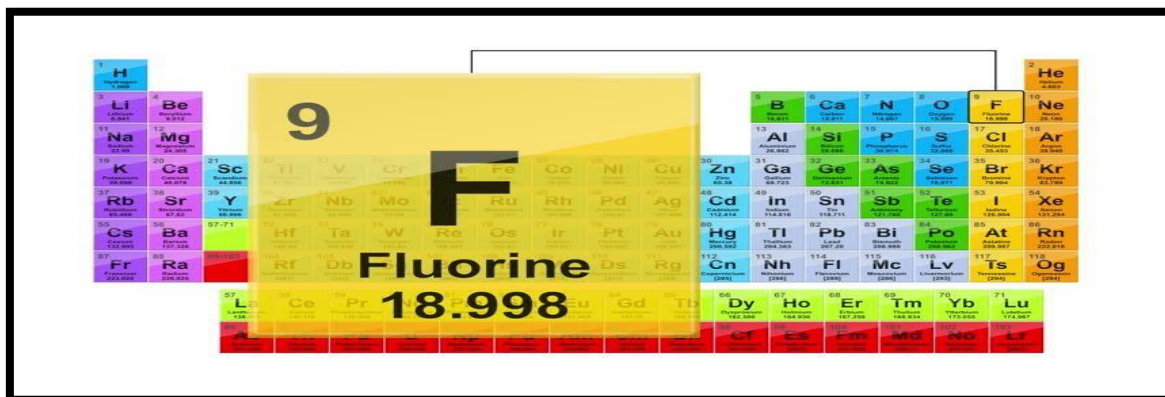


Figure 3 : Localisation du Fluor dans le tableau périodique (43)

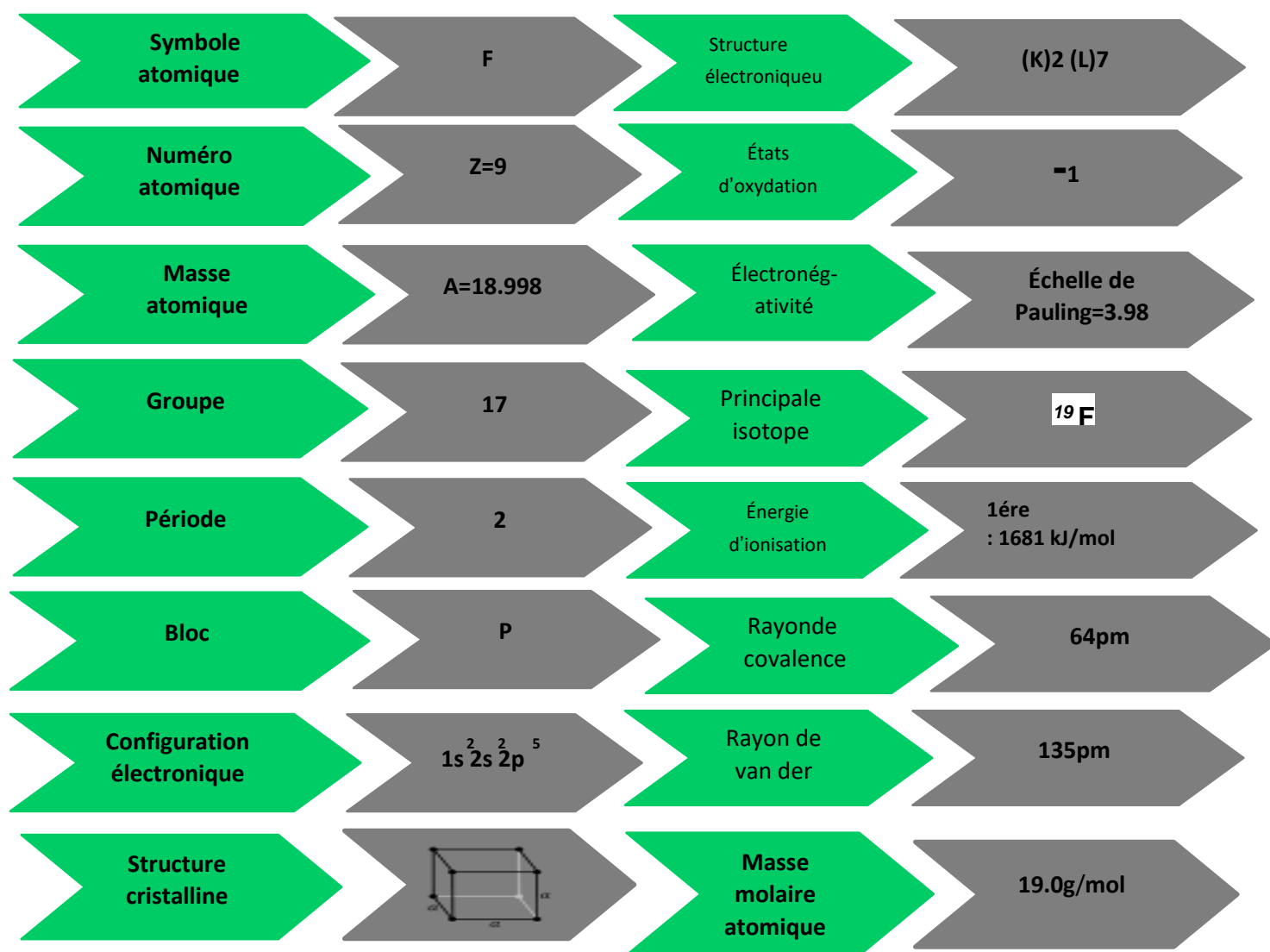


Figure 4: Paramètres atomiques du fluor

## II.2. Structure électronique

Les atomes de fluor ont neuf électrons, un de moins que le néon, et la configuration des électrons est :  $1s^2 2s^2 2p^5$

Deux électrons dans une enveloppe interne remplie et sept dans une enveloppe externe nécessitant un remplissage supplémentaire pour qu'il respecte la règle de l'octet en formant l'ion fluorure F<sup>-</sup>.

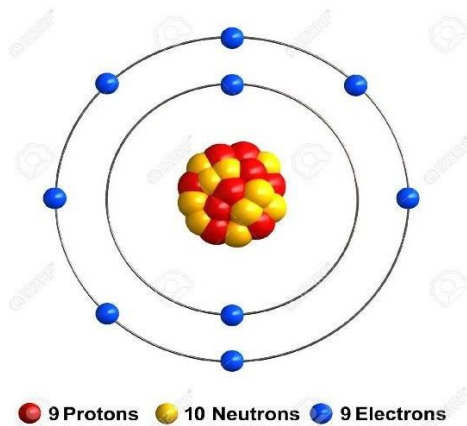


Figure 5 : Structure électronique de (3) l'atome du Fluor

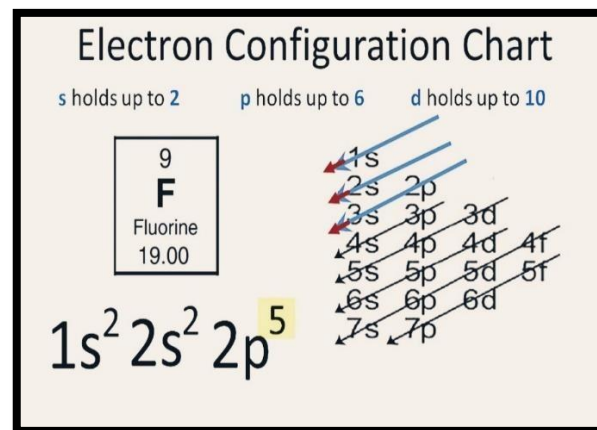


Figure 6 : la configuration électronique du Fluor (3)

## II.3. Isotopes

Le fluor possède 18 isotopes connus à ce jour, Il possède un isomère nucléaire, le fluor 18 et parmi tous ses isotopes, un seul est stable, le fluor 19. On peut donc dire que le fluor est un élément monoisotopique.

Le fluor 19 est aussi le seul isotope du fluor présent naturellement à la surface de la Terre. Le radioisotope du fluor avec la plus longue durée de demi-vie est le fluor 18 avec une durée de demi-vie de 110 minutes. Sur Terre, il n'y a aucun fluor 18 naturel car aucun processus naturel ne conduit à sa formation et donc l'abondance du fluor 19 est de 100%, faisant du fluor également un élément mononucléidique ;Celui avec la plus petite durée de demi-vie est le fluor 15 qui a une durée de demi-vie de  $4,1 \cdot 10^{-22}$  secondes. Les autres radioisotopes du fluor ont tous une durée de demi-vie comprise entre 1 minute et quelques fractions de seconde. Le fluor radioactif se désintègre soit par émission de proton ou par désintégrations bêta positives ou négatives. On peut fabriquer d'autres isotopes par réactions nucléaires, instables, qui se désintègrent rapidement, peu dépassent la minute.(2)

### II.4. Occurrence

Dans l'univers, le fluor est d'une abondance de 400 ppm dans l'univers, trois explications ont été proposées pour sa présence:

- Pendant les supernovas du type II, le bombardement des atomes de néon par les neutrinos pourrait les transmuter en fluor;
- Le vent solaire des étoiles Wolf-Rayet pourrait arracher le fluor de tout atome d'hydrogène ou d'hélium.
- Le fluor est confirmé par les courants de convection issus de la fusion dans les étoiles géantes asymptotiques.

Dans l'atmosphère, les fluorures entrent par l'action volcanique et par l'entraînement des particules du sol et de l'eau provoquée par le vent. Le retour à la surface terrestre s'effectue par dépôt de poussière, par la pluie, la neige ou le brouillard.

Sur terre, le fluor est le treizième élément le plus commun dans la croûte terrestre.

Des traces d'organofluorés d'origine incertaine ont été détectées dans des éruptions volcaniques et des sources géothermiques

L'existence de fluor gazeux dans les cristaux, suggérée par l'odeur d'antozonite broyée, est controversée; une étude de 2012 a signalé la présence de 0,04 % de F<sub>2</sub> en poids dans l'antozonite, attribuant ces inclusions au rayonnement provenant de la présence d'infimes quantités d'uranium.

Dans l'alimentation Le fluor se trouve dans certaines eaux minérales (sources de Vichy), des poissons, des algues et le thé, certains légumes (épinards, carottes, asperges). Le fluor des végétaux provient du sol et parfois indirectement des dépôts de poussières provenant du sol lui-même ou d'émanations fluorées d'origine industrielle.

On trouve des fluorures dans les eaux souterraines et les eaux de surface. Leur concentration varie en fonction de différents facteurs : la disponibilité et la solubilité des minéraux contenant des fluorures, le temps de stagnation, la température, le pH, et la présence d'autres éléments qui pourraient former des complexes avec les fluorures. (3)

### II.5. Les principaux composés naturels

Le fluor élémentaire n'existe pas à l'état naturel, On retrouve du fluor dans des minéraux présents à l'état naturel dont la Chine et le Mexique sont les principaux fournisseurs, les principaux composés sont :

- La fluorine ou spath-fluor qui est à base de fluorure de calcium( $\text{CaF}_2$ ).
- La cryolite, composée de fluorure de sodium et de fluorure d'aluminium, ( $3\text{NaF}, \text{AlF}_3$ )
- La fluorapatite  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$  qui contient la majeure partie du fluorure mondiale.



**Figure 7: Fluorapatite (43)**



**Figure 8: Fluorine (43)**



**Figure 9 : Cryolite (43)**

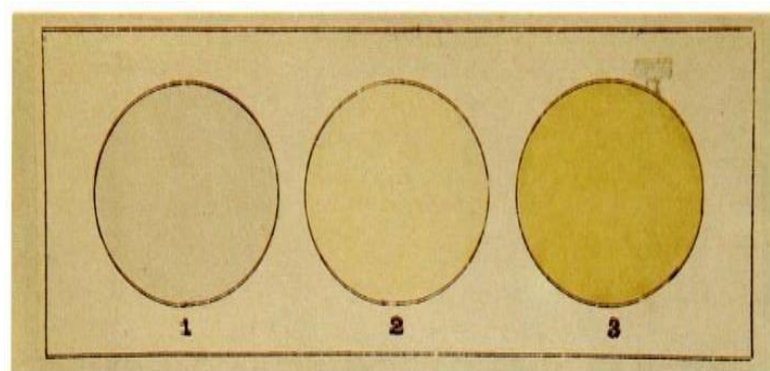
### III. Propriétés physico-chimiques

#### III.1. Propriétés physiques

##### III.1.1. Etat physique

À température ambiante, le fluor est un gaz de molécules diatomiques  $F_2$ , jaune pâle.

Il se condense en un liquide jaune vif à  $-188\text{ °C}$  ( $-306\text{ °F}$ ). Le fluor a deux formes solides,  $\alpha$ -fluor à  $-228\text{ °C}$  et  $\beta$ -fluor à  $-220\text{ °C}$ , qui ont été déterminées par diffraction des rayons X.



**Figure 10 : observation de la couleur du fluor gazeux par Henri Moissan, L'air (1) est à gauche, le fluor (2) est au milieu, le chlore (3) est à droite.(43)**

##### III.1.2. Couleur et odeur

Le fluor est un gaz jaune pâle, il a une odeur piquante, mordante caractéristique de type halogène, détectable à 20 ppm, irritante et toxique, non combustible mais capable d'oxyder dangereusement vite tout ce qui peut brûler dans l'air et même l'eau, le verre ou le sable ordinaire.

##### III.1.3. Point de fusion

Le point de fusion correspond à un moment de pression et de température à partir duquel l'élément chimique fond, le fluor présente un point de fusion de  $-219.6\text{ °C}$  ( $53.6\text{K}$ ).

##### III.1.4. Point d'ébullition

Les perfluorocarbures se comportent comme des liquides parfaits, fortement compressible avec des tensions de vapeurs très élevées. Les points d'ébullition des composés perfluorés sont systématiquement inférieures à ceux de leurs homologues hydrocarbonés, qui sont de  $-188.1\text{ °C}$ . Ces caractéristiques font de ces composés des liquides idéaux.(5)

### III.1.5. Densité

Le fluor présente une densité de 1,695 g/l. Cela rend le fluor environ 1,3 fois plus dense que l'air. La première densité du fluor a été calculée par Henri Moissan à partir d'une expérience où il a recueilli du fluor et de l'air dans un flacon de platine

### III.1.6. Conductivité

Comme la plupart des autres non-métaux, le fluor ne peut pas conduire l'électricité.

### III.1.7. Tension superficielle

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

Les tensioactifs fluorés peuvent aussi réduire la tension superficielle de Léau.

La polytetrafluoroéthylène est l'application technique la plus connue et plus couramment appelé **TEFLON**®.

## III.2. Propriétés chimiques

### III.2.1 Electronégativité

Le fluor est le plus électronégatif et le plus oxydant des éléments du tableau périodique. De plus son énergie de dissociation est plus faible par rapport à celle de O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> et de Cl<sub>2</sub>.

Il en résulte une très grande réactivité de fluor à l'état gazeux, ce qui explique notamment la très grande difficulté pour l'isoler.

En effet le fluor va capturer les électrons de valence des autres éléments pour former soit des fluorures ioniques, soit des liaisons polaires.

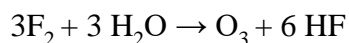
### III.2.2 La réactivité du fluor

Le fluor réagit presque avec tous les éléments même les gaz nobles dans certaines conditions de pression et température à l'exception du néon, krypton et l'hélium.

Les réactions du fluor avec l'hydrogène et les hydrocarbures se produisent dans l'obscurité à température ambiante et sont généralement explosives.

Le fluor liquide réagit violemment avec le soufre, le sélénium, phosphore, arsenic, chaux, anthracène.

Avec l'eau, même à basse température, il forme de l'ozone et de l'acide fluorhydrique :



Un point important est que les réactions sont vraiment spontanées même lorsque les énergies thermiques des réactifs sont faibles, elles n'ont pas besoin d'être déclenchée pour l'initiation.

## Chapitre I : Etude bibliographique du fluor

De plus, la réaction du fluor avec les éléments, en particulier à des températures élevées, produit des fluorures élémentaires avec l'élément à l'état d'oxydation maximal ou à un état proche de celui-ci. Les hexafluorures de soufre, le xénon et l'uranium sont des exemples bien connus.

Le mélange de dihydrogène et de difluor brûle quelle que soit sa composition. Tous les métaux de degré d'oxydation essentiellement bore, le tétrafluorure de silicium ou l'hexafluorure d'uranium.

Le fluor réagit également avec les autres halogènes pour donner des combinaisons telles que  $\text{IF}_3$ ,  $\text{BrF}_3$ ,  $\text{ClF}_3$ . Ces composés à liaisons essentiellement covalentes peuvent présenter, cependant, un caractère ionique qui leur confère une certaine conductibilité à l'état liquide. Le fluor se combine avec l'oxygène ; dont l'oxyde  $\text{F}_2\text{O}$ .

La petite taille de  $\text{F}_2$  lui permet probablement de surmonter l'effet stérique présent dans les hydrocarbures pour permettre le chevauchement des orbitales frontalières. Pour les halogènes les plus lourds, ce chevauchement peut être empêché en raison de la taille importante des molécules. (7)

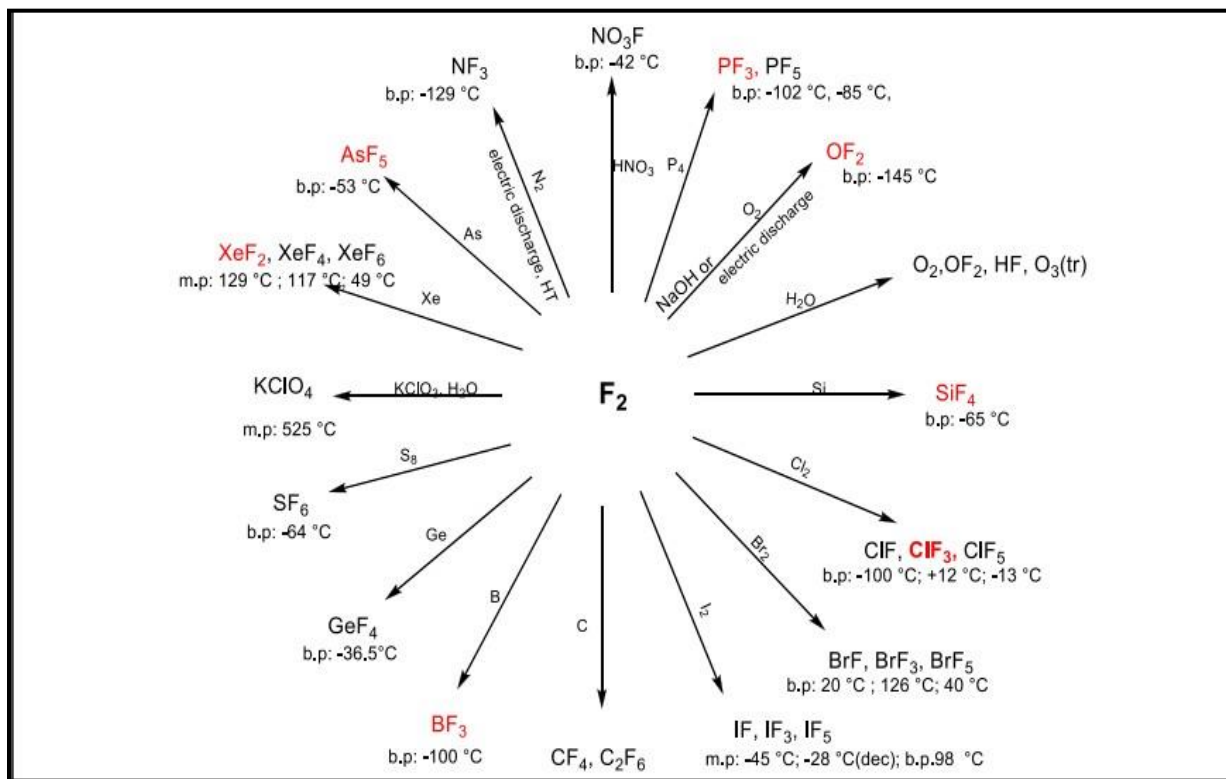


Figure 11 : Un diagramme représente L'extraordinaire réactivité de  $\text{F}_2$  (8)



### III.2.3 La solubilité

Lorsque le fluor s'associe à des cations de faible rayon ionique ou très chargés, il forme avec eux des sels insolubles dans l'eau. Par contre, lorsqu'il s'associe à des cations monochargés de rayon ionique important, il est très soluble dans l'eau, c'est le cas du fluorure de sodium qui se dissocie en  $\text{Na}^+$  et  $\text{F}^-$ . (8)

Le tableau suivant illustre cet aspect en donnant la solubilité de différentes formes du fluor :

**Tableau 1 : solubilité de différents composés de fluor**

| Composé           | solubilité g/100 ml eau |
|-------------------|-------------------------|
| Li F              | 0,27                    |
| Na F              | 4,20                    |
| Mg F <sub>2</sub> | 0,007                   |
| Ca F <sub>2</sub> | 0,001                   |
| Al F <sub>3</sub> | 0,56                    |

Le fluorure de sodium et le fluorosilicate de sodium sont les plus solubles et peuvent diffuser dans les organismes animaux et végétaux d'où leur toxicité plus importante. Les particules plus complexes comme la fluorine et la cryolithe, presque insolubles, sont très stables et peu toxiques. La toxicité des composés fluorés est proportionnelle à leur solubilité. L'ion fluorure possède des propriétés basiques faibles, il est capable de fixer un proton pour donner l'acide fluorhydrique de pKa 3,17 à force ionique nulle.

Les perfluorocarbures sont apolaires et non miscibles à l'eau ou aux hydrocarbures. Ils sont cependant capables de dissoudre Cinq fois plus d'oxygène que l'hydrocarbure Correspondant et dix fois plus que l'eau. Cette aptitude a trouvé une application dans les liquides transporteurs d'oxygène et notamment dans l'élaboration du sang artificiel.

### III.2.4. Liaison covalente

Le fluor forme une liaison covalente extrêmement étroite avec le carbone qui est difficile à décomposer par les enzymes. Cela peut être utile le pour les produits pharmaceutiques.(7)

# Chapitre I : Etude bibliographique du fluor

Cette propriété est utilisée dans de nombreux médicaments afin d'intensifier leurs activités, c'est le cas par exemple de la méfloquine, célécoxib ou encore fluoxétine.

Le fluor est un élément commun ajouté aux produits pharmaceutiques car il peut augmenter la sélectivité du médicament et sa liposolubilité, et diminuer la vitesse à laquelle le médicament est métabolisé, lui donnant ainsi plus de temps pour agir. Vingt à trente pour cent des médicaments contiennent cet élément, y compris certains des médicaments les plus largement prescrits tels que les antibiotiques bien connus, les anti-inflammatoires, les antidépresseurs, les médicaments hypocholestérolémiants et certains anesthésiques inhalés.

Jusqu'à récemment, la seule voie connue pour l'introduction du fluor dans les molécules organiques était la voie du fluoroacétate. Aujourd'hui, Michelle C.Y. Chang et Mark C. Walker du département de biologie moléculaire et cellulaire de l'université de Californie à Berkeley et leurs collègues ont mis au point une nouvelle voie pour l'ajout de fluor, et cette nouvelle voie permet d'incorporer du fluor dans des molécules plus petites.

les chercheurs décrivent comment ils ont utilisé des méthodes *in vitro* et *in vivo* pour mettre au point les voies biochimiques habituellement utilisées par les bactéries du sol (*Streptomyces cattleya*) afin d'incorporer le fluor dans les molécules de base, puis de les incorporer dans les polykétides. Les bactéries catalysent naturellement la formation de liaisons carbone-fluorure et sont donc potentiellement une riche source de blocs de construction organiques contenant du fluor.

Les polykétides sont un grand groupe de molécules qui incorporent de l'acétate dans un large éventail de molécules biologiques, et sont des composants importants de nombreux insecticides, produits chimiques antifongiques et antibiotiques. Ils sont fabriqués naturellement par certaines bactéries, plantes et champignons .

Les résultats de la recherche rapprochent les scientifiques de la possibilité d'insérer le fluor dans une gamme beaucoup plus large de molécules biologiques qui ne contiennent normalement pas cet élément, et leur permet également d'insérer du fluor dans des molécules biologiquement utiles plus petites.(7)

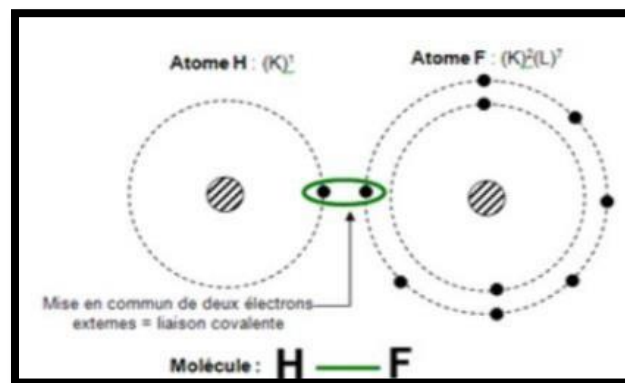


Figure 12 : Principe de la formation d'une liaison covalente entre un atome d'hydrogène H et un atome du fluor F au sein de la molécule de fluorure d'hydrogène (43)

## IV. Dosage du fluor

### IV.1. Généralités

Le fluor à partir de certaines concentrations devient toxique pour l'homme, l'OMS dans un rapport de novembre 2006, attire l'attention sur les dangers des doses excessives de fluor dans l'alimentation.

Le fluor est trop réactif pour une utilisation directe à l'état pur. Ses nombreux dérivés ont permis une très vaste utilisation. Par exemple : le fluorure de sodium a été utilisé comme insecticide, et particulièrement contre les cafards ou comme dératiseur. Des fluorures sont ajoutés au sel et aux dentifrices.

### IV.2. Matrices et prétraitement

Généralement les matrices utilisées pour doser les fluorures sont :

- Les urines
- Le sang
- L'eau
- Les aliments
- L'atmosphère .etc.

Le prétraitement, se fait par minéralisation alcaline.

### IV.3. Méthodes du dosage

#### IV.3.1. Méthode potentiométrique

Cette méthode utilise l'électrode spécifique aux fluorures, elle doit être utilisée en combinaison avec une électrode de référence et convient pour :

- Les mesures d'ions de  $F^-$
- Les mesures d'ions dans de petits volumes d'échantillons.

#### IV.3.2. Méthode fluorimétrique

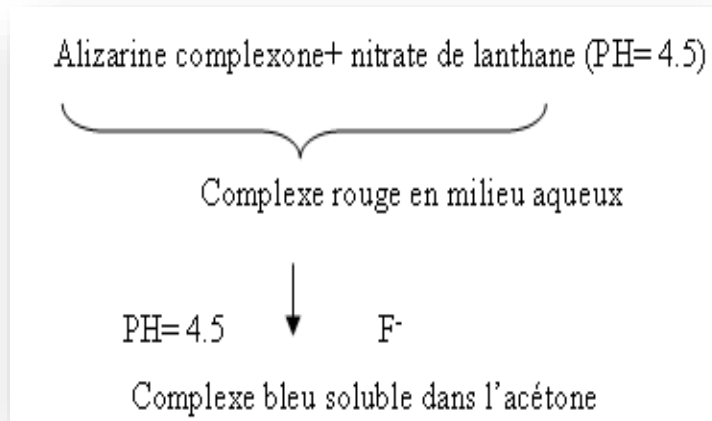
Utilise le principe de la formation d'un complexe fluorescent sous rayonnement UV à partir d'hydroxy-8 quinoléines et de  $Mg^{2+}$ . (9)

#### IV.3.3. Méthode colorimétrique

##### IV.3.3.1. Méthode de BELCHER-WEST

Le principe réactionnel de cette méthode repose sur la présence d'Alizarine, le nitrate de lanthane donne une coloration rouge en milieu aqueux, en présence des anions  $F^-$ , il se forme un complexe

de coloration bleue plus stable que le chélate organométallique (décoloration). Le nouveau complexe ainsi formé est soluble dans l'acétone, et pourra être directement dosé par spectrophotométrie à 618 nm, la concentration pouvant être alors calculée par analyse par rapport à une courbe d'étalonnage.

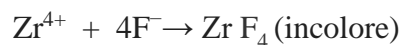


**Figure 13 : Le principe réactionnel de la méthode de BELCHER-WEST (25)**

### IV.3.3.2. Méthode de BOER (Alizarine - Zirconium)

Cette méthode nécessite les sels de zirconium (incolore) avec de l'alizarine (jaune) à complexe (laque) rouge violacée stable en milieu chlorhydrique.

En présence du fluor, l'ion zirconium ( $Zr^{4+}$ ) a plus d'affinité pour le F que pour l'alizarine, est déplacé de complexe (alizarine-Zr) et forme avec le fluor le Tétrafluorure-Zirconium ( $Zr F_4$ ).



La coloration rouge violacée sera donc inversement proportionnelle à la concentration en  $F^{-}$ . (25)

### IV.3.4. Méthode à la gravure de verre

Qui se base sur le pouvoir dissolvant de l'acide fluorhydrique sur presque tous les oxydes inorganiques, ce dernier est susceptible donc d'attaquer le verre en dépolissant sa surface.

---

# **Chapitre II: Les composés pharmaceutiques fluorés**

---

### I. les soins dentaires

#### I.1. Découvertes

En 1901, un jeune diplômé de l'école dentaire, Frederick McKay, a été surpris de trouver des dizaines d'indigènes de Colorado Springs dans le Colorado, les Etats-Unis avec des taches brunes grotesques sur leurs dents.

Durant cette période McKay, a invité son collègue G.V. Black, un dentiste, à collaborer avec lui pour découvrir la cause de ce phénomène . Ils ont fait deux découvertes cruciales. Tout d'abord , ils ont montré que l'émail tacheté résultait des imperfections de développement des dents des enfants. Cette découverte signifiait que les citadins dont les dents permanentes s'étaient calcifiées sans développer les taches, ne risquaient pas de voir leurs dents devenir brunes ; les jeunes enfants qui attendaient l'éruption de leur deuxième dentition étaient cependant très exposés. Ensuite, ils ont découvert que les dents atteintes par ces taches étaient étonnamment et inexplicablement résistantes à la carie.

La théorie de la cause de l'eau a connu un essor gigantesque en 1923. Cette année-là, McKay a traversé les montagnes à Oakley, pour analyser l'eau, mais n'y a trouvé rien de suspect . Néanmoins, il a conseillé aux dirigeants de la ville d'abandonner complètement le pipeline et d'utiliser une autre source proche comme source d'eau. Les conseils de McKay ont fait l'affaire. En quelques années, les plus jeunes enfants d'Oakley avaient des dents secondaires saines, sans aucune marbrure.

McKay et Dr Grover Kempf du Service de santé publique (PHS) des États-Unis sont rendus à Bauxite, Arkansas - une ville de la société appartenant à l'Aluminium Company of America (ALCOA), ils ont découvert que le trouble de l'émail tacheté était répandu chez les enfants de Bauxite, mais inexistant dans une autre ville loin de cinq miles de Bauxite. Encore une fois, McKay a analysé l'approvisionnement en eau de Bauxite et l'analyse n'a fourni aucun indice. McKay et Kempf ont publié un rapport sur leurs conclusions.

En janvier 1931, le président de ALCOA, H. V. Churchill, a formulé une lettre à McKay sur les résultats d'analyse d'eau, mais cette fois en utilisant une technique photo-spectrographique qui est plus sophistiquée que celle utilisée par McKay, et qui a montrée l'existence des fluorures.

Après 30 ans de recherche Mackay a la réponse de sa recherche : les eaux super fluorées ont en effet provoqué la décoloration de l'émail des dents.

#### I.2. Début de fluoration des eaux

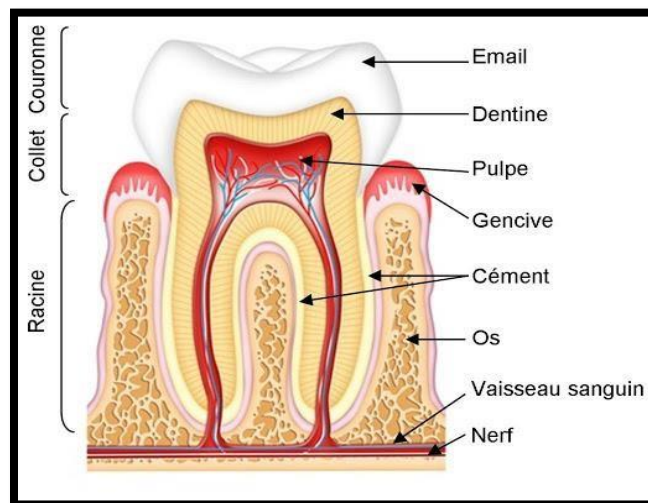
Après la découverte de la cause principale derrière l'émail tacheté qui est les eaux super fluorées le Dr H. Trendley Dean, chef de l'unité d'hygiène dentaire à l'Institut national de la santé (NIH) à poser la question sur les seuils de fluorure dans l'eau potable avant que la fluorose ne survienne.

Pour cela, Dean a fait appel au Dr Elias Elvove, chimiste principal au NIH qui avait mis au point une méthode de pointe pour mesurer les niveaux de fluorure dans l'eau avec une précision de 0,1 partie par million (ppm).

À la fin des années 1930, lui et son équipe ont fait une découverte capitale. En effet, des niveaux de fluorure allant jusqu'à 1,0 ppm dans l'eau potable ne provoquaient pas de fluorose chez la plupart des gens et seulement une légère fluorose chez un petit pourcentage de personnes. Cette découverte a fait prendre à Dean une nouvelle direction, que l'émail des dents tacheté est exceptionnellement résistant à la carie. Dean se demandait si l'ajout de fluorure à l'eau potable à des taux précis aiderait à combattre la carie dentaire. Et en 1945, Grand Rapids est devenue la première ville au monde à fluorer son eau potable.(10)

### I.3. Rappel anatomophysiologique de la dent

#### I.3.1. Structure générale de la dent



**Figure 14: structure de la dent (43)**

Du point de vue anatomique la dent est divisée en 03 parties : la couronne, la racine et le ligament alvéolo-dentaire (ou desmodonte) :

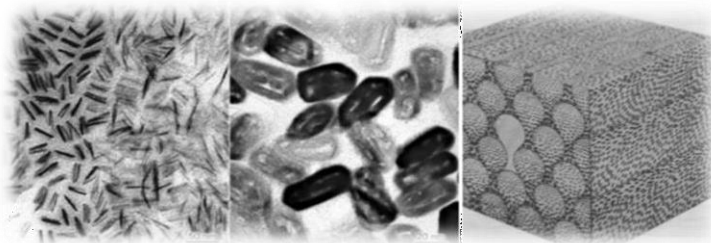
- La couronne est la partie visible en bouche. Elle comporte elle-même 03 parties : l'émail, la dentine et la chambre pulpaire.
- La racine est la partie non visible en bouche et qui sert de fixation à la dent dans l'os alvéolaire. Elle est liée par le ligament alvéolo-dentaire. Il y a 03 parties anatomiques distinctes dans la racine : le cément, la dentine et le canal pulpaire.
- Le desmodonte est le tissu conjonctif situé entre la corticale interne de l'os alvéolaire et le cément. Il fixe la dent dans son alvéole et joue un rôle nutritif et sensoriel.(11)

### I.3.1.1. L'émail

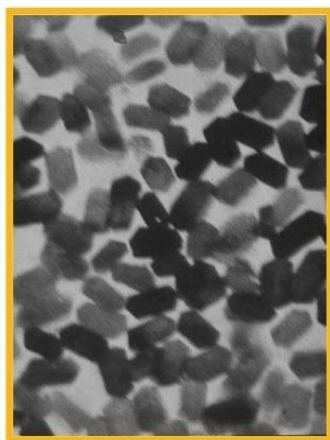
L'émail recouvre la couronne des dents, ce tissu est le plus dur de l'organisme. Il est minéralisé à 97% de l'hydroxyapatite. Les 3 % restants constituent la trame organique, composée essentiellement de collagène et d'eau. L'émail est avasculaire, acellulaire et non innervé.

Il est formé par la juxtaposition de structures élémentaires appelées cordons ou prismes d'émail. Chaque prisme minéralisé de 4 à 8  $\mu\text{m}$  de diamètre traverse l'émail, de la jonction émail-dentine jusqu'à la surface de la dent. Ces prismes sont des cristaux d'hydroxyapatite entourés par une gaine de nature organique, imbriqués les uns dans les autres.

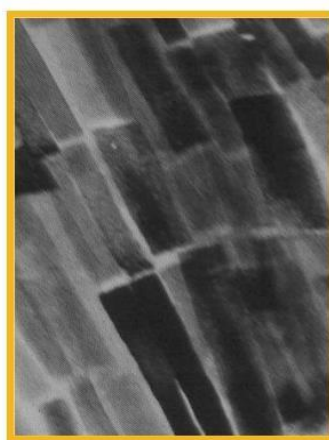
Ces cristaux d'hydroxyapatite sont d'une formule de  $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$  et d'une forme pyramidale.



**Figure 15: L'émail dentaire en microscope électronique(15)**

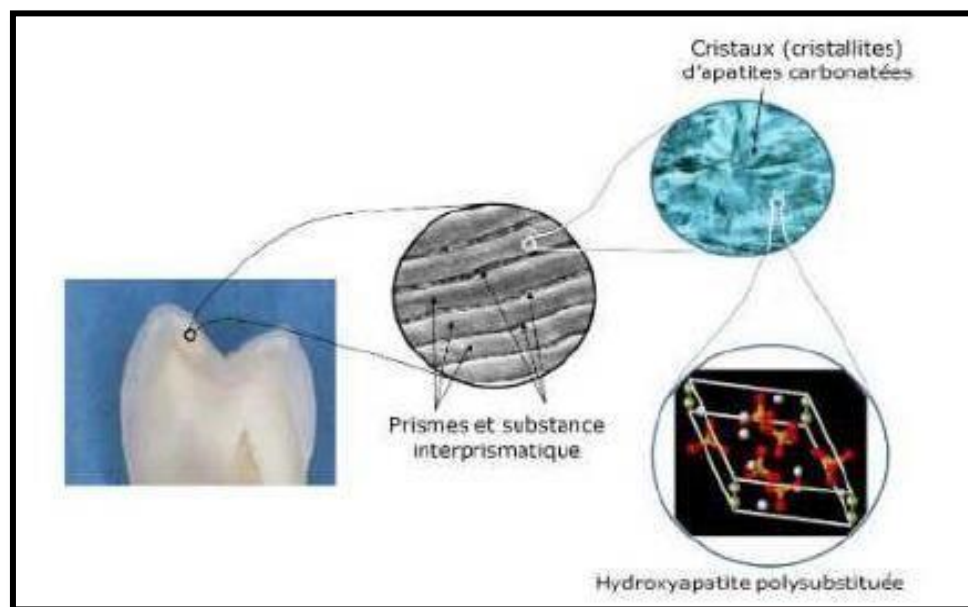


**Figure16 : Coupe longitudinale de l'émail dentaire(15)**



**Figure17 : Coupe transversal de l'émail dentaire (15)**





**Figure18 : Organisation de l'émail dentaire (12)**

### I.3.1.2. La dentine

La dentine est la substance majoritaire constituant la dent et plus généralement l'organe dentaire. Elle est composée à 70 % d'hydroxyapatite, à 20 % de matières organiques et à 10 % d'eau.

La dentine est vascularisée mais elle est creusée de nombreux canalicules dentinaires (ou tubule) parallèles qui contiennent les nerfs venant du desmodonte.

### I.3.1.3. La pulpe

La pulpe est la partie la plus interne de la dent, C'est un tissu conjonctif ayant des fonctions nutritives, neurosensorielles et réparatrices. On y trouve différents types de cellules :

- Des odontoblastes
- Des fibroblastes et macrophages
- Des nerfs : nerf trijumeau pour rameaux maxillaire et mandibulaires
- Des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

### I.3.1.4. Le ciment

Le ciment est une couche de tissu conjonctif minéralisé qui recouvre la dentine au niveau de la racine. Cette dernière n'est protégée que par le ciment.

### I.3.1.5. Le desmodonte

C'est un tissu conjonctif dense entourant la racine des dents et situé entre le ciment et la corticale alvéolaire interne de l'os alvéolaire

### I.3.2. Développement dentaire (odontogénèse)

C'est le processus par lequel les dents se forment, Il commence dans la période embryonnaire tardive (vers le 44<sup>ème</sup> jours).

Contrairement à la plupart des animaux, l'homme n'a que deux dentitions : une dentition temporaire et une dentition permanente. Les dents temporaires ou dents de lait poussent entre l'âge de 6/7 mois jusqu'à environ deux ans. Elles sont au nombre de 20, dont huit incisives, quatre canines et huit molaires. A partir de 6ans les incisives de lait font place aux incisives permanentes et les premières molaires permanentes font éruption si bien que le dentiste peut déceler une occlusion croisée, une dentition trop serrée (chevauchement) ou des incisives trop en avant.

L'éruption dentaire est un processus de développement dentaire au cours duquel les dents entrent dans la bouche et deviennent visibles.

Les premières dents qui apparaissent sont les dents de lait, qui sont progressivement résorbées au niveau de leur racine et chutent à partir de l'âge de 6 ans selon un processus appelé "dentition", pour laisser la place aux dents définitives. On constate donc la présence d'une denture mixte entre les âges de 6 et 12 ans, précédant la denture définitive de 8 dents par hémi-arcade dentaire.(12)

Deux dentitions successives évoluent au cours de la petite enfance:

- La dentition temporaire (ou lactéale):  
20 dents au total, apparition entre les âges de 6 mois et 30 mois ;
- la dentition définitive:  
32 dents au total, apparition entre les âges de 6 ans et 18 ans.

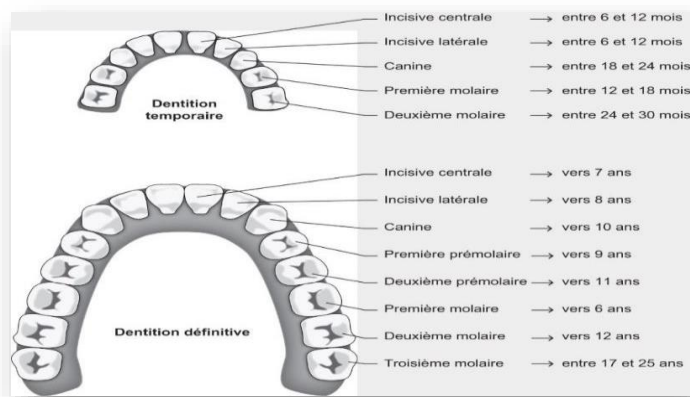


Figure19 : Dentitions temporaire et définitive (19)

### I.4. Effets du fluor sur les dents

Les effets des fluorures qui surviennent sur les tissus dentaires (c'est-à-dire en phase pré-éruptive) diffèrent de ceux qui s'exercent sur les tissus dentaires exposés au milieu buccal (c'est-à-dire en phase post éruptive).

#### I.4.1. Effet du fluor lors de la formation et maturation pré-éruptive

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

Il agit essentiellement sur le métabolisme cellulaire des améloblastes, cellules responsables de la formation et de la maturation initiale de l'émail. Les fluorures exercent une action directe sur des améloblastes sécréteurs. Cette activité est dose-dépendante.

Les fluorures ont également un effet sur le métabolisme cellulaire des odontoblastes, cellules impliquées dans la formation de la dentine

Les fluorures interviennent successivement sur les phases de sécrétion de la matrice amélaire (émail immature riche en amélogénine), de réabsorption matricielle et de minéralisation, aboutissant à une forme stable d'hydroxyapatite, carbonatée, magnésinée, où il va intégrer à la maille cristalline.

De plus l'apatite, ainsi formée, sa structure a été modifiée : il y a substitution des ions hydroxyles (OH) par les ions fluorures ( $F^-$ ), ce qui apporte une meilleure régularité et une meilleure résistance au cristal apatite car l'incorporation de fluorures dans la maille apatitique réduit la solubilité du minéral, d'où l'effet protecteur anti-cariogène. En effet la forte électronégativité du fluor, va réorienter les atomes d'hydrogènes vers l'ion fluorure, la liaison hydrogénée dans le Crystal de fluorapatite sera donc plus forte d'où sa grande résistance en présence d'ions fluorures mais l'ingestion de fluorures par le biais des eaux de boisson, des aliments, des suppléments fluorés donnés notamment aux enfants en bas âge ont changé les données et font craindre une fluorose. L'hypominéralisation de la dent fluoritique est essentiellement due à la persistance de produits de dégradation de l'amélogénine.

#### I.4.2. Effet du fluor après éruption de la dent

L'émail post-éruptif est exposé au milieu buccal donc à la salive, aux aliments et à la plaque bactérienne. Les aliments et liquides qui contiennent des glucides sont métabolisés par les bactéries cariogènes par un processus de fermentation. Les acides libérés à la surface de la dent font chuter le pH local et dissolvent les cristaux d'hydroxyapatite. Lorsque les apports topiques fluorés sont réguliers, la salive d'une part, la plaque dentaire et les muqueuses buccales d'autre parts échangent en ions fluorures. Ils constituent alors un véritable réservoir d'ions fluorures à proximité des surfaces amélaire.

Notons par ailleurs une xérostomie sur la disponibilité en fluor dans le milieu buccal. Certains médicaments vont en effet réduire la sécrétion salivaire et peuvent rendre inefficace la prévention fluorée de la carie dentaire (anticholinergiques, diurétiques et d'autres). (13)

### I.4.2.1. Limitation de la déminéralisation et favorisation de la reminéralisation

L'hydroxyapatite de l'émail dentaire est principalement composée d'ions phosphate ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) et d'ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Dans des conditions normales, il existe un équilibre stable entre les ions calcium et phosphate de la salive et l'hydroxyapatite cristalline qui constitue 96 % de l'émail des dents. Lorsque le pH descend en dessous d'un niveau critique (5,5 pour l'émail et 6,2 pour la dentine), il provoque la dissolution de l'hydroxyapatite dans un processus appelé déminéralisation. Lorsque le pouvoir tampon naturel de la salive augmente le pH, les minéraux sont réincorporés dans la dent par le processus de reminéralisation.

Lorsque le fluor est présent dans les liquides buccaux (la salive), c'est de la fluorapatite, plutôt que de l'hydroxyapatite, qui se forme au cours du processus de reminéralisation. Les ions fluorure ( $\text{F}^-$ ) remplacent les groupes hydroxyle ( $\text{OH}^-$ ) dans la formation du réseau cristallin de l'apatite. En fait, la présence de fluorure augmente le taux de reminéralisation.

La fluorapatite est intrinsèquement moins soluble que l'hydroxyapatite, même dans des conditions acides, elle est également plus résistante à la déminéralisation ultérieure lors de la dissolution de l'hydroxyapatite en cas d'une carie. (14)

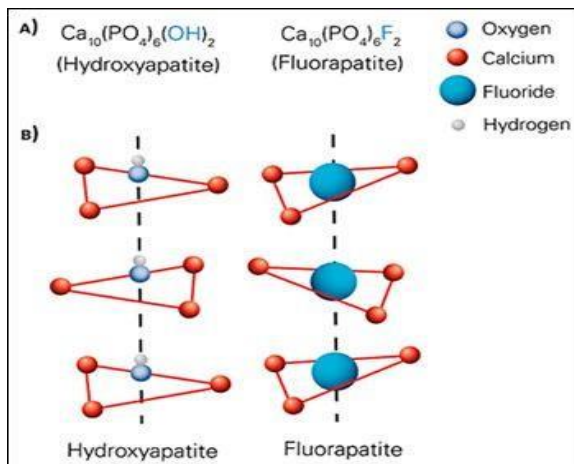


Figure20 : Formation de fluorapatite(20)

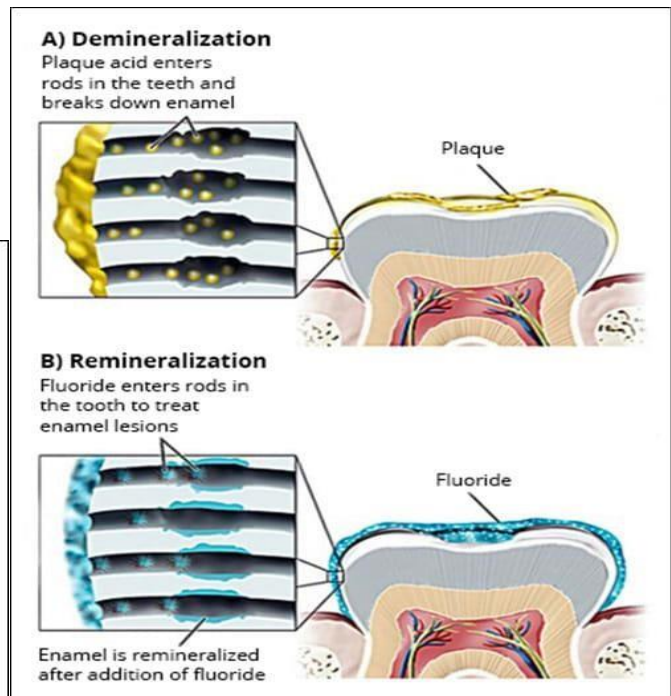


Figure21 : Déminéralisation/Reminéralisation(20)

### I.4.2.2. L'inhibition de métabolisme des bactéries cariogènes

L'énolase, est une enzyme de la chaîne de la glycolyse catalysant la conversion de 2-phospho-D-glycérate (2PG) en phosphoénolpyruvate (PEP), qui est l'avant-dernière étape de la glycolyse. Le fluorure est un compétiteur bien connu pour le substrat 2-PG qui doit s'attacher à l'énolase. Le fluorure fait partie d'un complexe avec le magnésium et le phosphate, qui se lie au site actif de l'énolase au lieu du 2-PG ainsi perturber la voie glycolytique des bactéries. Il y aura donc diminution de la croissance bactérienne aboutissant à un effet cardioprotecteur.

### I.4.2. *Salvadora persica*

*Salvadora persica* est un arbuste de la famille des Salvadoraceae, originaire du Moyen-Orient. Sa racine est utilisée comme moyen de nettoyage des dents et est appelée siwak, **miswak ou arbre brosse à dents**. Le miswak est utilisé par les musulmans depuis plus de 1000 ans, depuis que le prophète Muhammad (S.A.W) a réalisé sa valeur en tant que dispositif d'hygiène buccale. *S. persica* contient près de 1,0 µg/g de fluorure, Les bâtonnets à mâcher de *S. persica* libèrent de la sève fraîche, ce qui peut avoir un effet anticariogène. (15)



Figure 22 : *Salvadora persica* (43)

**Régne : Plantae**

**Classe : Magnoliopsida**

**Ordre : Brassicales**

**Famille : Salvadoraceae**

**Genre : *Salvadora***

**Espèce : *Salvadora persica***

Figure 23 : Classification scientifique de *Salvadora persica* (43)

## II. Les produits diagnostiques

### II.1. Les molécules marquées au Fluor -18

Le fluor-18, un des plus importants radioisotopes utilisés pour la tomographie par émission de positrons (TEP). Il possède les propriétés nucléaires les plus favorables pour l'imagerie par TEP :

- Il a une demi-vie relativement longue (110 minutes) par rapport aux autres radionucléides par lequel son transport se fait dès les installations de production aux centres d'imagerie locale des hôpitaux, tandis que les autres radionucléides doivent être produits sur place.
- Il a un pourcentage élevé d'émission  $\beta^+$  (97%),
- Il a une énergie de positron relativement faible (635 keV), donc l'imagerie peut potentiellement être réalisée aux plus hautes résolutions.
- L'autre propriété favorable est que l'atome du fluor est petit et donc la formation des liaisons fortes.

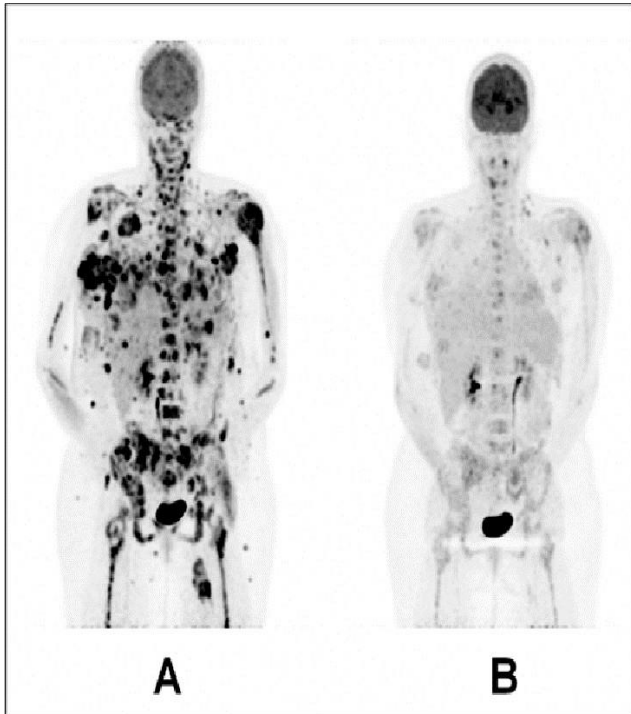
Le principal produit radiopharmaceutique utilisé est le [ $^{18}\text{F}$ ] - fluorodésoxyglucose (FDG), utilisé principalement dans les domaines d'oncologie pour l'imagerie des tumeurs, du cœur et du cerveau, aussi il est de plus en plus utilisé pour détecter les infections. L'absorption accrue de FDG se produit avec l'inflammation et l'infection à la suite de l'activation des granulocytes et des macrophages.

#### II.1.1. Le fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ )

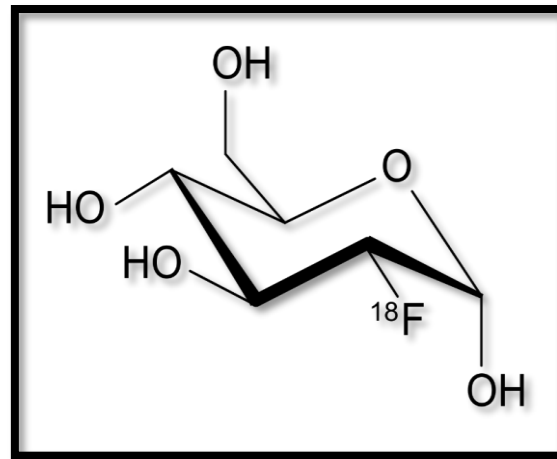
Le fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ), abrégé en  $^{18}\text{F}$ -FDG, est le 2-désoxy-2- $(^{18}\text{F})$ fluoro-D-glucose, un analogue radiopharmaceutique du glucose dans lequel l'hydroxyle du carbone 2 du glucose est remplacé par du fluor 18, un radioisotope du fluor.

Il est bien connu que la plupart des cellules cancéreuses produisent de l'énergie grâce à un fort taux de glycolyse, un phénomène connu sous le nom d'effet de Warburg.

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG est incorporé dans la cellule par des transporteurs de glucose (GLUTs), puis phosphorylé par des hexokinases (HXKs) au FDG-6-phosphate, qui sera ensuite accumulé dans les cellules cancéreuses, ce qui entraîne des signaux positifs dans les examens de tomographie par émission de positrons (TEP). (16)



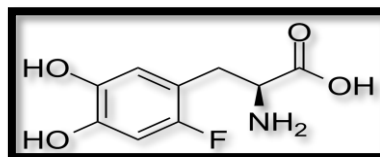
**Figure 24 : Images de balayage FDG-PET d'un patient atteint d'un mélanome métastatique avant (A) et après (B) le traitement. (32)**



**Figure25 : Structure chimique du fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ ) (43)**

### II.1.2. La Fluorodopa $^{18}\text{F}$

La fluorodopa, également connue sous le nom de FDOPA. C'est une forme fluorée de L-DOPA principalement synthétisée sous forme de son isotope fluor-18. La FDOPA est utilisée comme un radiotracteur en tomographie par émission de positrons (TEP), pour aider à détecter les cellules nerveuses endommagées ou perdues de système dopaminergique nigrostriatale pour le diagnostic de tremblements essentiels ou syndromes parkinsoniens, cancers et stadifications de cancers. En octobre 2019, La FDA (Food and Drug Administration) a approuvé aux États-Unis la Fluorodopa  $^{18}\text{F}$  pour la détection du syndrome parkinsonien, sur la base des résultats d'un essai clinique portant sur 56 patients chez lesquels on soupçonnait un syndrome parkinsonien.(18)



**Figure 26 : Structure chimique du Fluorodopa  $^{18}\text{F}$  (43)**

### II.1.3. La RMN du fluor 19 ( $^{19}\text{F}$ )

C'est l'application de la résonance magnétique nucléaire (RMN) au fluor. Le  $^{19}\text{F}$  possède un spin de  $\frac{1}{2}$ , ce qui où son utilisation en RMN est d'une grande importance en raison de sa réceptivité.

La thérapie cellulaire, y compris les greffes de cellules souches et les vaccins à base de cellules dendritiques, est généralement contrôlée pour l'optimisation du dosage, l'administration précise et la localisation au moyen d'une imagerie non invasive, dont l'imagerie par résonance magnétique est une modalité clé. Le  $^{19}\text{F}$  permet une détection directe des cellules marquées pour l'identification et la quantification. (17)

## III. Les biomatériaux fluorés

### III.1. Le polytétrafluoroéthylène expansé

Le polytétrafluoroéthylène (PTFE) est un fluoropolymère synthétique de tétrafluoroéthylène et du fait de ses propriétés il est utilisé dans la construction d'une grande variété d'accessoires médicaux, y compris les matériaux de soins des plaies, les masques faciaux et notamment matériaux en chirurgie cardio-vasculaire.

#### III.1.1. Propriétés de PTFE

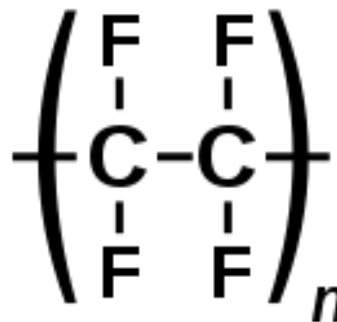
En raison de ses attributs physiques, de sa porosité et de sa résistance, le PTFE peut être formé sous de nombreuses formes, y compris des rubans, des bandes, des monofilaments, des greffons, des patchs, des sutures et des formes personnalisées telles que des implants.

Dans la majorité des cas, la PTFE est un substitut souhaitable pour les vaisseaux sanguins de  $\leq 6$  mm de diamètre. Les vides dans la membrane PTFE offrent l'espace idéal pour une croissance plus naturelle des tissus et des capillaires.

Les greffons en PTFE présentent certains comportements in vivo qui sont importants pour leur utilisation comme matériel de greffe. Par exemple, une hernie de la paroi abdominale est une protrusion de l'intestin, Le traitement consiste en une intervention chirurgicale à l'aide d'un patch. (19)



**Figure 27 : Raccordement par suture d'une prothèse vasculaire en PTFE à un vaisseau naturel (33)**



**Figure 28 : structure chimique de PTFE (43)**



### III.2. Le fluorure de polyvinylidène

Le PVDF, est un polymère du fluorure de vinylidène. Il présente une résistance mécanique et une rigidité élevée.

Le filtre à recirculation ou filtre de circulation extracorporelle est composé d'un filtre à membrane en polyfluorure de vinylidène (PVDF). Il est indiqué pour filtrer le perfusat pendant le processus d'amorçage du circuit de circulation du pontage cardio-pulmonaire sanguin dans les chirurgies cardio-vasculaires.



Figure 29 : Filtre à recirculation (28)

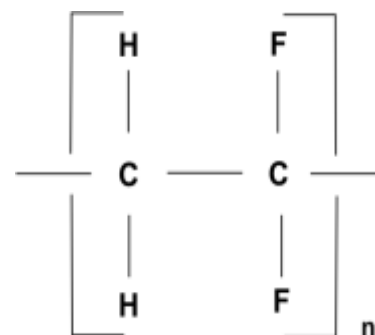


Figure 30 : structure chimique de fluorure de vinylidène (43)

### III.3. Tubes de prélèvement pour analyse de la glycémie

Les tubes de glucose sont utilisés pour les déterminations de glucose comme la glycémie, la tolérance au sucre. Ils sont fabriqués à partir de PET (polyéthylène téréphtalate).



Figure 31 : Tubes à glucose (28)

### IV. Les substituts sanguins

Les transporteurs d'oxygène ou substituts sanguins sont un groupe de composés destinés à se substituer, au moins temporairement, à la transfusion sanguine. Les principales catégories de substituts sanguins recherchées sont les transporteurs d'oxygène à base d'hémoglobine (HBOC) et les transporteurs d'oxygène à base de perfluorocarbure (PFBOC). Les traitements à base d'oxygène sont en cours d'essais cliniques aux États-Unis et en Europe.(20)

#### IV.1. Les perfluorocarbures

Les perfluorocarbures peuvent dissoudre environ 50 fois plus d'oxygène que le plasma sanguin. Ainsi qu'une grande inertie chimique et biologique. Ils sont relativement peu coûteux à produire et peuvent être dépourvus de tout matériel biologique. Cela élimine la possibilité réelle de propager une maladie infectieuse par le biais d'une transfusion sanguine.

##### IV.1.1. Le fluosol

Le fluosol était principalement constitué de perfluorodécane ou de perfluorotributylamine en suspension dans une émulsion d'albumine.

Il a été approuvé par la FDA en 1989 et a été homologué dans huit autres pays. Il a été utilisé lors des angioplasties.

En raison de la difficulté de stockage de l'émulsion de Fluosol, sa popularité a diminué et sa production a pris fin en 1994.

##### IV.1.2. Thixogel

Un gel topique acheminant l'oxygène vers la peau par un système de libération contrôlée, est l'un des objectifs des formulateurs pour les applications cosmétiques, de soins de la peau et de cicatrisation. Le thioxogel contient de Perfluorodécane comme Phase oléophile (agent de liaison de l'oxygène). L'oxygène dissous a été incorporé dans la formulation de Thixogel 36.7 (OxyDerm) en remplaçant tous les autres ingrédients de la phase huileuse par de la perfluorodécane à 10 % en poids.

Il est proposé qu'une fois les molécules d'oxygène sont libérées sur la peau vont lier à l'huile de perfluorodécane et seraient emprisonnées entre la peau et le film protecteur, assurant ainsi un dépôt d'oxygène disponible pour la peau endommagée par diffusion passive.

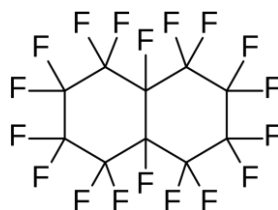


Figure 32 : structure chimique de perfluorocarbure (43)

### V. Les médicaments fluorés

#### V.1. Antitumoraux / antiviraux

##### V.1.1.5-Fluorouracil

Le 5-fluorouracile(5-FU) est un analogue de l'uracile pyrimidine. Il est utilisé dans le traitement de nombreux cancers. Le 5-FU agit de plusieurs façons, mais principalement comme un inhibiteur irréversible de la thymidylate synthase (TS) grâce à la liaison carbone-fluor, qui n'est pas présente dans l'uracile seul.

L'action du FU-5 est liée aux propriétés du fluor : l'atome de fluor va remplacer le proton H5 sur la desoxyuridine monophosphate (dUMP) ; puisque la liaison C-F est énergiquement plus forte, il y aura une inhibition de l'action de l'enzyme et blockage de la formation de thymidine monophosphate. (21)

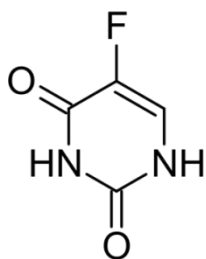


Figure 33 :5-Fluorouracil (43)

##### V.1.2.Efavirenz

L'Éfavirenz est un médicament antirétroviral, analogue non nucléosidique, un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH et est donc prescrit dans les traitements du SIDA.

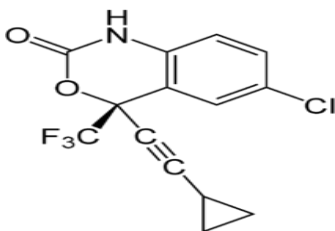


Figure 34 : Efavirenz (43)

##### V.1.3.Favipiravir

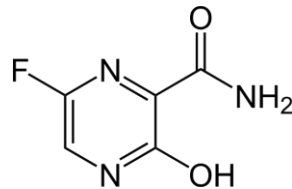
En 2014, le favipiravir a été approuvé au Japon pour traiter les cas de grippe qui ne répondaient pas aux traitements classiques. Le favipiravir est un analogue modifié de la pyrazine et il a été étudié pour le traitement d'agents pathogènes potentiellement mortels tels que le virus Ebola, le virus Lassa et maintenant le COVID-19.

Le 17 février 2020, favipiravir aurait reçu une autorisation de mise sur le marché en Chine pour le traitement de la grippe, et a également été approuvé pour être utilisé dans des essais cliniques comme traitement contre le covid- 19

Le 31 mars 2020 le japon a annoncé le début de la 3éme phase des essais cliniques de favipiravir sur des patients attentés par le COVID-19.

le japon a déjà commencé à augmenter la production du favipiravir commercialisé sous le nom d'Avigan et prévoit maintenant d'accélérer la production d'Avigan grâce à la coopération avec des partenaires nationaux et étrangers pour répondre aux besoins du gouvernement japonais et d'autres pays.

Le 9avril 2020, début d'un essai clinique de phase 2 du favipiravir chez environ 50 patients atteints de COVID-19 aux États-Unis.(27)

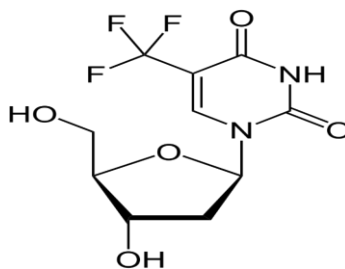


**Figure 35 : Favipiravir** (43)

### V.1.4.Trifluridine

La trifluridine appelé aussi trifluorothymidine, est un antiviral et un antinéoplasique analogue nucléosidique de la thymidine. L'association de la trifluridine et du tipiracil (inhibiteur de la thymidinephosphorylase(TPase))a fait preuve d'une activité antitumorale à la fois sur des lignées cellulairesdecancercolorectalsensiblesau5-fluorouracile(5-FU)etsurdeslignéescellulairesde cancer colorectal résistantes au 5-FU.

Toutefois, la trifluridine est rapidement dégradée par la TPase et facilement métabolisée par un effet de premier passage après administration orale. C'est pourquoi elle est associée au tipiracil, inhibiteur de la TPase. Par voie oculaire, la trifluridine est utilisée dans la prise en charge de kératites et kérato-uvéites.



**Figure 36 : Trifluridine** (43)

## V.2. Anti-infectieux

### V.2.1. Antibiotiques fluorés

#### V.2.1.1. Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones forment une classe d'antibiotiques à large spectre (bactéries Gram positif et négatif). Alors les premières quinolones n'étaient actives que sur les germes à Gram négatif que sur les germes à Gram négatif. Ils agissent en inhibant deux enzymes bactérienne : l'ADN gyrase et la topoisomérase II et IV bactérienne.

L'ajout d'un fluor en position 6 augmente l'activité antibactérienne en améliorant l'affinité de la molécule pour la gyrase bactérienne. Par exemple, l'énoxacin a une activité sur la gyrase 15 fois supérieure à celle du dérivé non fluoré ainsi qu'en favorisant la pénétration tissulaire. (25)

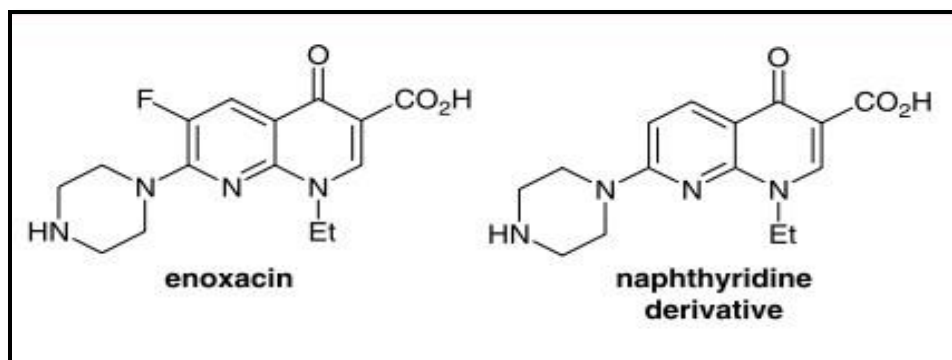


Figure 37 : Structures de l'énoxacin et de son dérivé non fluoré, la naphthyridine (43)

Des études structure-activité ont montré qu'un deuxième atome de fluor en position 8 était souhaitable pour une efficacité in vivo optimale, mais cela a été associé à une phototoxicité.

Tableau 2 : Classification des fluoroquinolones

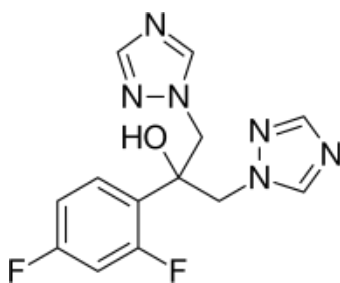
| Fluoroquinolones de première génération | Fluoroquinolones de deuxième génération | Fluoroquinolones de troisième génération | Fluoroquinolones de quatrième génération |
|---|---|--|--|
| <p>Flumequine</p>                       | <p>Ciprofloxacin</p>                    | <p>Grepafloxacin</p>                     | <p>Moxifloxacin</p>                      |

### V.2.2. Antifongiques fluorés

#### V.2.2.1. Fluconazole

Le fluconazole est un agent antifongique bis-triazolé. Il agit en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol d'origine fongique.

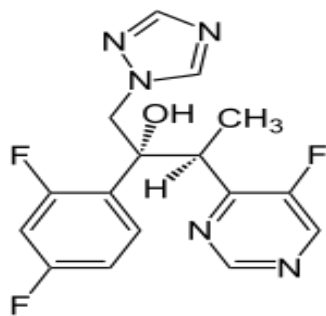
Le fluconazole est l'un des médicaments leader des antifongiques (produit à plus de 20 tonnes par an). A cause de sa faible lipophilie qui est due aux deux atomes de fluor, il est éliminé rapidement par voie rénale, donc une moindre accumulation du produit qui serait sinon hépatotoxique.



**Figure 38: Fluconazole (43)**

#### V.2.2.2. Voriconazole

Le voriconazole est un antifongique triazolé. Le mode d'action principal du voriconazole est l'inhibition de la déméthylation du 14 alpha-lanostérol, phase essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol fongique. Il est utilisé pour traiter les infections fongiques invasives.



**Figure 39 : Voriconazole (43)**

### V.2.3. Médicaments antiparasitaires

#### V.2.3.1. Méfloquine

La méfloquine est un antiparasitaire, antipaludique de synthèse. Elle exerce une action schizonticide sur les formes intra-érythrocytaires sur les quatre espèces de plasmodium (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*).

En raison de la présence d'atomes de fluor dans sa structure, la méfloquine, peut être facilement détectée dans les globules rouges normaux et infectés par *Plasmodium falciparum*, par microscopie ionique à balayage et spectrométrie de masse.

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

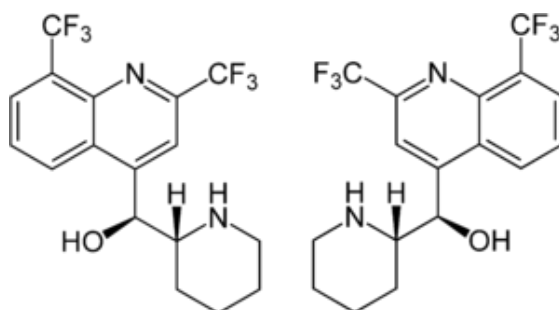


Figure40:Méfloquine (43)

#### V.2.3.2. Flubendazole

Le flubendazole est un antihelminthique intestinal à large spectre appartenant à la classe des benzimidazolés. Il est actif sur les nématodes : oxyures, ascaris et autres.

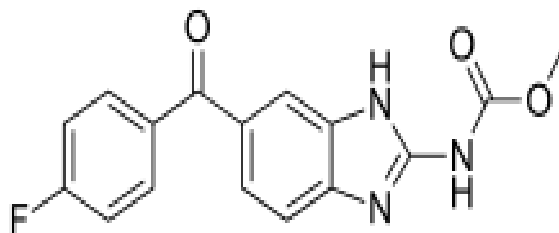


Figure 41 : Flubendazole (43)

### V.3. Médicaments des maladies inflammatoires et/ou immunitaires

#### V.3.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) fluorés

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une classe de médicaments étendue, très utilisée aussi bien en prescription qu'en automédication dans des syndromes aigus ou des affections chroniques, notamment rhumatismales. Le principal mécanisme d'action des AINS est l'inhibition de l'enzyme cyclooxygénase (COX). La cyclooxygénase est nécessaire pour convertir l'acide arachidonique en thromboxanes, prostaglandines et prostacyclines qui sont les médiateurs de l'inflammation. Tous les AINS possèdent des propriétés communes : anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et anti-agrégants plaquettaires (les coxibs ne possèdent pas cette dernière propriété).

Il existe deux isoenzymes de cyclo-oxygénase, la COX-1 et la COX-2. La COX-1 est exprimée de manière constitutive dans l'organisme et joue un rôle dans le maintien de la muqueuse gastro-intestinale, de la fonction rénale et de l'agrégation plaquettaire. La COX-2 elle n'est exprimée que de manière inductible lors d'une réponse inflammatoire. La plupart des AINS sont non sélectifs et inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2. Cependant, les AINS sélectifs de la COX-2 (ex. le célécoxib) ne ciblent que la COX-2.

##### V.3.1.1. Flurbiprofène

Le flurbiprofène est un dérivé de l'acide arylcarboxylique, et comme la plupart des AINS, c'est un inhibiteur réversible, non sélective de la cyclo-oxygénase, la lipophilie est un paramètre important qui influence la distribution et l'activité de la substance dans le corps humain. Une étude a été publiée en janvier 2019 par le département de la pharmacie physique et pharmacocinétique à l'université de Poznan a Pologne, sur la Détermination de la lipophilie de certains AINS: l'ibuprofène, naproxène, du kétoprofène et du flurbiprofène par chromatographie sur couche mince à haute performance (HPTLC), La lipophilie d'un composé organique peut être décrite par un coefficient de partage,  $\log P$ .

Les résultats montrent que le flurbiprofène a la valeur  $\log p$  la plus élevée et donc est le plus lipophile des composés étudiés, parce qu'il possède l'atome de fluor et les cycles phényle qui ne sont pas liés entre eux par un atome d'oxygène, qui est un accepteur de liaisons hydrogène qui va diminuer la lipophilie des autres composés. Le flurbiprofène a aussi la plus grande affinité pour la COX-1 et la COX-2.

La forte lipophilie des profens étudiés reflète également leur utilisation dans la pratique clinique. Ils peuvent être administrés par voie topique sur la peau (naproxène, ibuprofène et kétoprofène) ainsi que sur les muqueuses (flurbiprofène).

**Tableau 3 : La valeur  $\log P$  des composés étudiés**

| Compound     | Log P |
|--------------|-------|
| Ketoprofen   | 2.66  |
| Naproxen     | 2.69  |
| Ibuprofen    | 3.47  |
| Flurbiprofen | 3.82  |



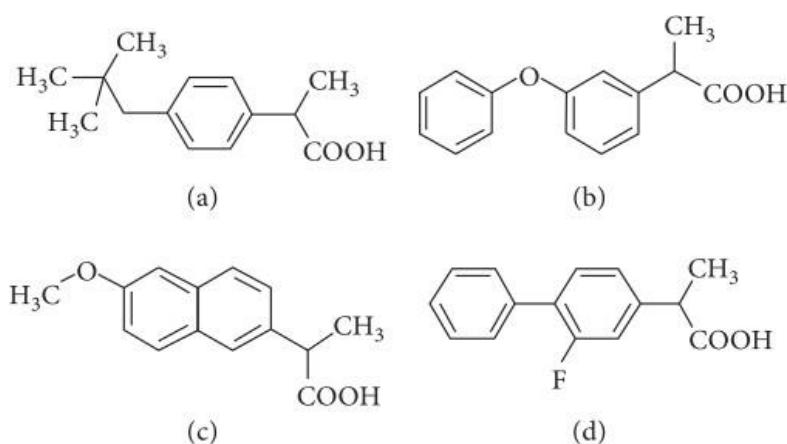


Figure 42 : Structures des composés étudiés : a (ibuprofène) b (kétoprofène), c(naproxène), d (flubiprofène) (43)

### V.3.1.2. Célécoxib

le célécoxib est un AINS de la famille des coxibs (inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2) utilisé essentiellement dans le traitement symptomatique d'affections rhumatismales (arthrose et polyarthrite rhumatoïde). Le rôle du fluor est en outre la mise en évidence par l'observation qu'il existe une flexibilité substantielle dans la position 3 des groupes pyrazole et trifluorométhyle et difluorométhyle, étaient optimaux en termes de puissance et de sélectivité.

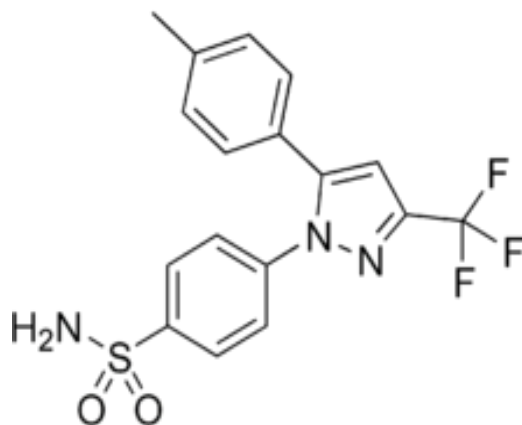


Figure 43: Célécoxib (43)

### V.3.2. Fluorocorticoïdes

Les corticostéroïdes présentent un intérêt historique particulier puisque c'est sur cette classe de substrat que les effets du fluor ont pour la première fois été mis en évidence. Les stéroïdes tels la dihydrocortisone présentent d'intéressantes propriétés anti-inflammatoires mais ne sont pas dépourvus d'effets secondaires comme la rétention des ions sodium entraînant un gonflement des tissus. L'acétate de la 9 $\alpha$ -fluorodihydrocortisone préparée en 1954 par Fried présente une activité anti-inflammatoire 11 fois supérieure à la molécule d'origine, tout en réduisant l'effet indésirable de rétention du sodium.

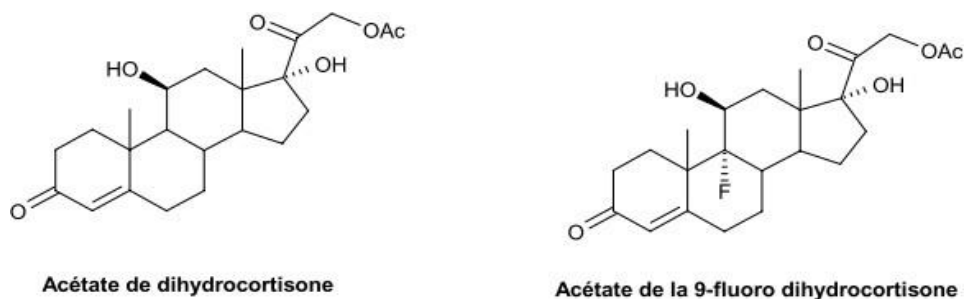


Figure 44 : Développement de dihydrocortisone (13)

#### V.3.2.1. Bétaméthasone

La bétaméthasone est un glucocorticoïde avec des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Il est utilisé pour un certain nombre de maladies, notamment les troubles rhumatismaux tels que l'arthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique

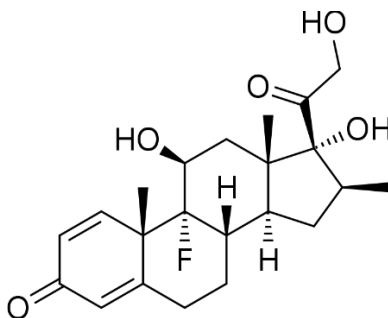


Figure 45 : Bétaméthasone (43)

### V.3.3. Antagonistes des récepteurs histaminiques H1

Les antihistaminiques sont sous-classifiés selon le récepteur d'histamine sur lequel ils agissent. Les antihistaminiques H1 sont des antagonistes très sélectifs de l'histamine au niveau des récepteurs H1.

L'astémizole et la levocabastine possèdent des propriétés antihistaminiques H1 utilisées dans le traitement des manifestations allergiques.

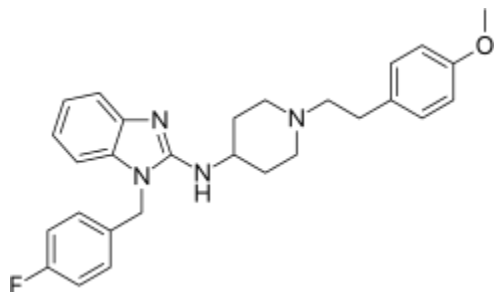


Figure 46 : L'astémizole (43)

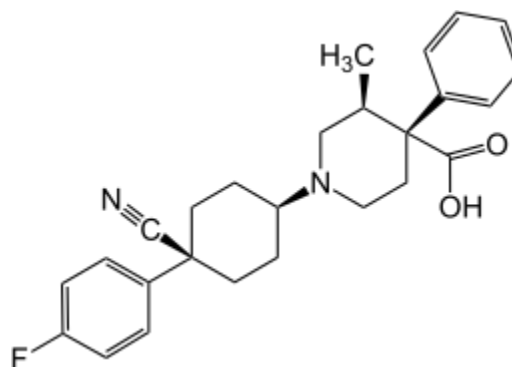


Figure 47 : Levocabastine (43)

### V.3.4. Médicaments de l'asthme et de l'insuffisance respiratoire

L'ajout d'un second atome de fluor en position 6 conduit à la synthèse de composés utilisés dans le traitement de l'asthme comme le fluticasone, l'effet de l'ajout d'un fluor en position 9 augmente l'activité des stéroïdes en général, et serait dû à une augmentation de l'acidité de l'hydroxyle adjacent qui augmente l'affinité de la molécule pour les récepteurs glucocorticoïdes.

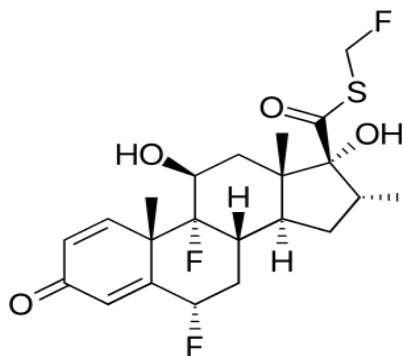


Figure 48 : Fluticasone (43)

### V.4. Médicaments de système nerveux centrale

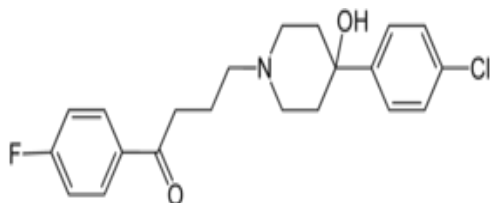
#### V.4.1. Neuroleptiques

Les neuroleptiques, également appelés antipsychotiques, sont des médicaments administrés dans le but de réduire ou atténuer certaines psychoses. Ils peuvent avoir diverses actions (antidélirante, antihallucinoire, anticonfusionnelle, désinhibitrice ou sédatrice) et diverses classes thérapeutiques (butyrophénones, phénothiazines, thioxanthènes et d'autres).

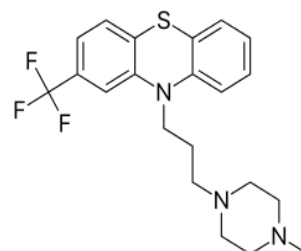
Beaucoup de ces médicaments contiennent soit un groupe trifluorométhyle, soit un groupe fluorophényle, qui contribuent à leur activité pharmacologique globale en améliorant la pénétration au SNC et en retardant leur dégradation métabolique.

Plusieurs phénothiazines sont cliniquement utiles, contenant du fluor ont été adoptées, La trifluorpromazine, la trifluperazine et la fluphénazine sont toutes plus actives que la chlorpromazine (respectivement 5 à 50 et 100 fois plus).

La butyrophénone le plus utilisé est l'halopéridol. Il a été établi que le groupe para-fluorophényle est optimal pour l'activité neuroleptique des butyrophénones. Dans la recherche de neuroleptiques les plus puissants, il a été constaté que le pimozide, diarylbutylamine, qui contient deux groupes fluorophényle, avait une action plus longue que l'halopéridol.



**Figure 49 : Halopéridol** (43)



**Figure 50 : Trifluperazine** (43)

#### V.4.2. Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des médicaments qui soulagent les symptômes de la dépression et améliorent l'humeur du patient. Il existe plusieurs classes d'antidépresseurs : les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les ATC (antidépresseurs tricycliques), inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) et d'autres.

La classe des ISRS a gagné une importance clinique au cours de ces dernières années, Parmi les agents les plus utilisés de cette classe: la fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et, seule la sertraline ne contient pas d'atome de fluor dans sa structure. La sertraline a la demi-vie la plus courte des médicaments mentionnés (26h) , une absorption lente et subit une conversion métabolique presque totale.

Toutes les propriétés qui peuvent être associées à l'absence de l'atome de fluor. La fluoxétine est un médicament leader dans le traitement de la dépression qui fait partie de cette classe dont la présence du fluor, par son caractère polarisant, intensifie l'activité de la molécule.

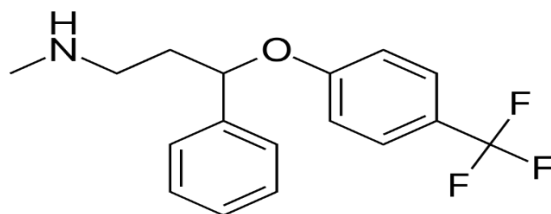


Figure 51 : Trifluoperazine (43)

### V.4.3. Anxiolytiques et sédatifs (benzodiazépines)

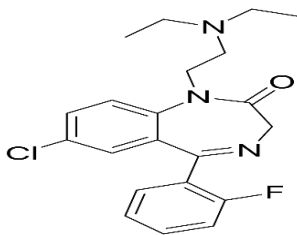
Une classe de médicaments qui agissent comme des tranquillisants utilisés dans le traitement de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation psychomotrice, des convulsions, des spasmes,. Ils sont principalement utilisés comme anxiolytiques, moins pour leurs propriétés hypnotiques.

Le quazépam et l'halazépam, sont deux benzodiazépines fluorées agissant sur le récepteur GABA.

La substitution de l'oxygène par le soufre permet de faire varier l'effets biologique : l'halazépam est un anxiolytique alors que le quazépam est un hypnotique.



Quazépam



Flurazépam



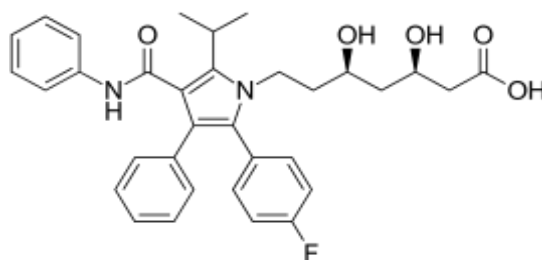
Halazépam

Figure 52 : Structures chimiques de quelques benzodiazépines (22)

### V.5. Médicaments de système cardiovasculaire

#### V.5.1. Hypolipémiants

Les hypolipémiants sont des médicaments qui visent à diminuer le taux sanguin de cholestérol. Atorvastatine inhibe de façon compétitive la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase. En empêchant la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, un intermédiaire clé dans la biosynthèse du cholestérol.

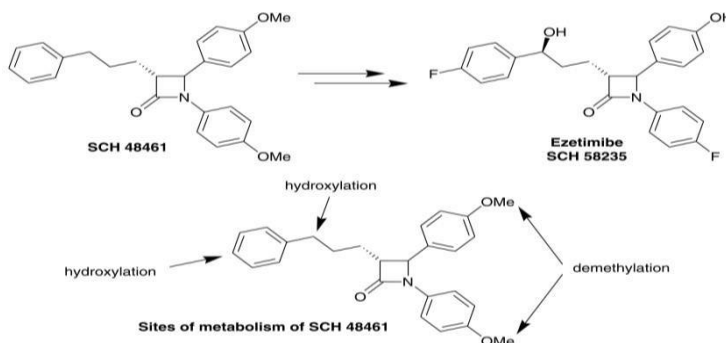


**Figure 53 : Atorvastatine (44)**

#### V.5.1.1. L'ézétimibe

L'ézétimibe est un inhibiteur de l'absorption du cholestérol au niveau intestinal, Il fournit un bon exemple de la manière dont la conception rationnelle d'un médicament "Drug design" a conduit à l'incorporation de fluor dans un composé , afin d'améliorer la stabilité métabolique et d'accroître la puissance in vivo.

L'ézétimibe a été développé à partir du composé SCH 48461, qui est un inhibiteur puissant de l'absorption du cholestérol. Toutefois, cette molécule est métabolisée dans quatre sites principaux par déméthylation , hydroxylation et / ou oxydation . Ces données ont été utilisées ensemble avec des études de relation structure-activité (SAR) pour concevoir un analogue du SCH 48461 plus stable métaboliquement, sans affecter sa puissance .Cela a finalement conduit au développement de SCH 58235, maintenant connu sous le nom d'ézétimibe, dont l'activité a été multipliée par 50 fois chez le hamster au SCH48461.



**Figure 54 : Développement de l'ézétimibe (SCH 58235) par optimisation qui impliquait l'utilisation de substitués du fluor pour bloquer les deux sites du métabolisme(19)**

### V.5.2. Antihypertenseurs

Les antihypertenseurs sont utilisés pour rétablir une tension artérielle normale en cas d'hypertension. Cette classe de médicaments regroupe un très grand nombre de substances aux modes d'action variés. L'hydrofluméthiazide est un thiazide utilisé pour traiter l'hypertension et l'œdème qui inhibe la réabsorption de l'eau dans le néphron en inhibant le symport du chlorure de sodium au niveau de tube contournée distale.

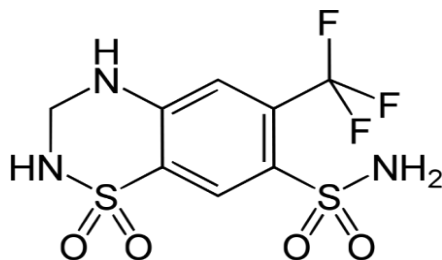


Figure 55 : L'hydrofluméthiazide (44)

### V.5.3. Anticoagulants

Les traitements anticoagulants sont destinés à empêcher la formation de caillots sanguins. La fluindione est utilisée comme anticoagulant et agit comme antagoniste de la vitamine K.

L'introduction d'un atome de fluor dans la molécule de fluindione ralentit fortement la métabolisation de ce composé en inhibant son métabolisme oxydatif. En effet le site d'oxydation en position para du noyau aromatique se trouve occupé par l'atome du fluor, et la force de la liaison C-F empêche alors l'introduction d'un atome d'oxygène, ainsi la durée de vie de ce composé dans le plasma sanguin est triplée par rapport à la même molécule non fluorée.

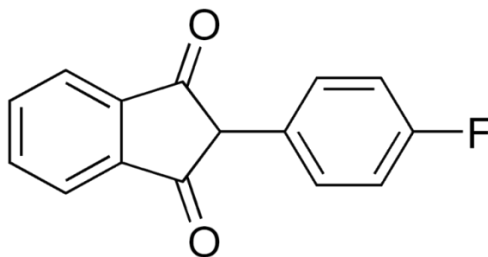
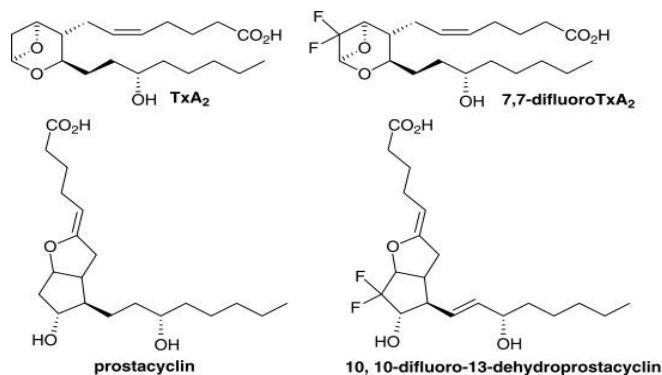


Figure 56 : Fluindione (44)

Les prostanoides ont généralement des demi-vies très courtes in vivo, (<à 5 minutes). Le thromboxane A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)estunagrégantplaquettaireavecunedemi-vied'environ30secondes. En introduisant du fluor , le 7,7-difluoro-TxA<sub>2</sub> a un taux d'hydrolyse 108 fois plus lent que le TXA<sub>2</sub>.

Prostacycline (également appelée prostaglandine I<sub>2</sub> ou IGP<sub>2</sub>), est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, contient un groupe éno-éther labile acide qui est responsable de sa courte demi-vie. En introduisant un atome de fluor dans le groupe éno-éther, la densité électronique de ce groupe est réduite par ses effets inductifs, ce qui améliore la stabilité de la molécule à l'hydrolyse acide. Des scientifiques ont synthétisé la 10,10-difluoro-13-déshydro-prostacycline, et ont constaté qu'elle conservait, tant qualitativement que quantitativement ,les puissantes propriétés biologiques de la prostacycline naturelle. Cet analogue imite l'IGP<sub>2</sub> naturelle à de nombreux égards, sauf qu'il a une demi-vie 150 fois plus longue que l'IGP<sub>2</sub> et qu'il n'est pas inactivé par la 15- hydroxy prostaglandine déshydrogénase.



**Figure 57 : L'utilisation de la substitution du fluor pour prolonger la demi-vie biologique, illustrée par (a) thromboxane A<sub>2</sub> et son dérivé 7,7-difluoro, et (b) la prostacycline naturelle et le 10,10-difluoro-13-déshydro- prostacycline. (17)**



### V.5.4. Antiarythmiques

Les médicaments antiarythmiques sont destinés à réduire la morbidité et si possible–mais ce n'est en règle générale pas le cas–la mortalité associées aux troubles du rythme cardiaque ventriculaires et supraventriculaires de type tachyarythmies.

#### V.5.4.1. Le flécaïnide

Le processus de découverte et de développement de flécaïnide a débuté en 1966 avec pour objectif général d'étudier les effets de la substitution du fluor dans les molécules médicamenteuses potentielles.

Le flécaïnide est le premier agent antiarythmique de classe IC commercialisé aux États-Unis. Le flécaïnide inhibe l'action des canaux ioniques de sodium et de potassium dans le cœur, ce qui augmente le seuil de dépolarisation et corrige les arythmies, mais des études sur la relation entre les concentrations sériques de flécaïnide et de fluorure chez l'homme suggèrent que le flécaïnide pourrait être biotransformé pour donner du fluorure ionique qui contribue à l'apport quotidien de fluorure.

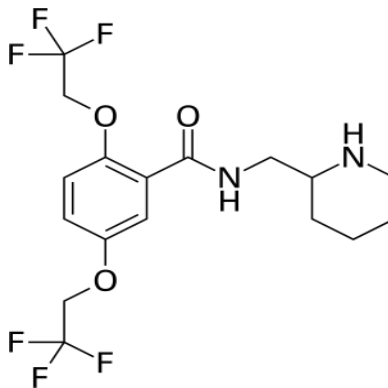


Figure 58 : Flécaïnide (44)

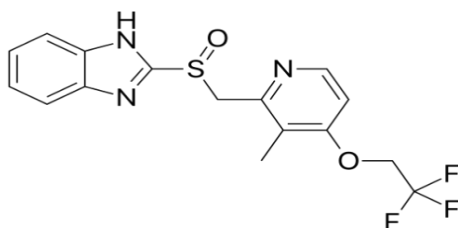
## V.6. Médicaments de système digestif

### V.6.1. Lesantiacides

Les antiacides sont des sels de calcium, d'aluminium ou de magnésium, utilisés seuls ou en association. Ils sont indiqués pour soulager de manière transitoire les sensations de brûlures gastro- œsophagiennes peu sévères.

### V.6.1.1. Lansoprazole

Le lansoprazole est un inhibiteur de la pompe à protons gastrique. Il permet d'inhiber le dernier stade de formation de l'acide gastrique en inhibant l'activité de la pompe à protons H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase au niveau des cellules pariétales de l'estomac. Il contient un groupe trifluorométhyle aliphatiques, le groupe trifluorométhyle, ayant trois atomes de fluor et non un seul, est l'un des groupes fonctionnels les plus lipophiles connus.(28)

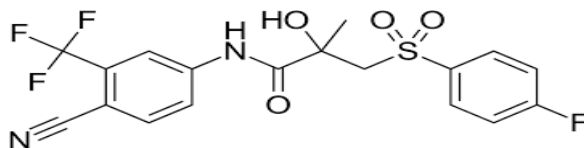


**Figure 59 : Lansoprazole (44)**

## V.7. Médicaments hormonaux

### V.7.1. Le bicalutamide

Le bicalutamide est un antiandrogène, spécifique des récepteurs androgéniques, Il induit une régression du cancer de la prostate en bloquant l'activité des androgènes au niveau de leurs récepteurs.

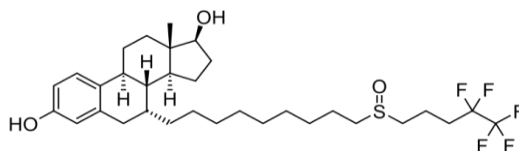


**Figure 60 : Bicalutamide (44)**

### V.7.2. Fulvestrant

Le fulvestrant est un antagoniste compétitif des récepteurs aux œstrogènes. Son mécanisme d'action est associé à une diminution des taux d'expression de la protéine du récepteur aux œstrogènes.

Le fulvestrant est utilisé dans la prise en charge de cancers du sein chez la femme ménopausée.



**Figure 61 : Fulvestrant (44)**

## V.8. Les composés hautement fluorés utilisés en thérapeutique

### V.8.1. Anesthésiques généraux

L'effet de la substitution du fluor sur le métabolisme et la toxicité des médicaments pour le développement d'agents thérapeutiques plus sécurisés ; est clairement illustrée par le groupe des anesthésiques fluranes. (23)

Le méthoxyflurane a été largement utilisé en anesthésie clinique dans les années 1960, jusqu'à la découverte de sa néphrotoxicité qui était liée au métabolisme intense (40%) du méthoxyflurane et aux concentrations sériques élevées de fluorure inorganique. Cette théorie a été remise en question ces dernières années, depuis l'introduction du sévoflurane, qui produit également du fluorure sérique élevé, mais il n'est pas néphrotoxique

Les études réalisées à ce jour n'ont montré que des taux modestes de fluorure inorganique avec l'enflurane et l'isoflurane, et il n'existe que des rapports occasionnels de néphrotoxicité pour l'enflurane et aucun pour l'isoflurane.

L'augmentation de la substitution du fluor entraîne une réduction du métabolisme global, et plus particulièrement des biotransformations conduisant à la défluoration.

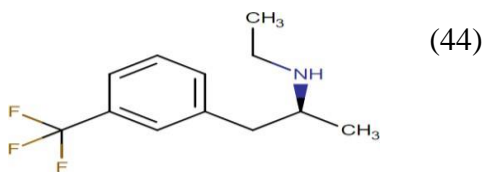
|  | Metabolism<br>(% dose) | Toxicity                                   |
|--|------------------------|--|
| $\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{H} \end{array}$ <p>methoxyflurane</p> | 50%                    | nephrotoxicity                             |
| $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{Br} \\   \quad   \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{F} \quad \text{Cl} \end{array}$ <p>halothane</p>  | 20-50%                 | reversible and irreversible hepatotoxicity |
| $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \\   \quad   \quad   \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{Cl} \quad \text{F} \quad \text{F} \end{array}$ <p>enflurane</p>       | 3%                     | rare cases of hepatotoxicity               |
| $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{H} \quad \text{F} \\   \quad   \quad   \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{F} \quad \text{Cl} \quad \text{F} \end{array}$ <p>isoflurane</p>      | <1%                    | rare cases of hepatotoxicity               |
| $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CF}_3 \\   \quad   \\ \text{F}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{CF}_3 \end{array}$ <p>sevoflurane</p>   | 3%                     | rare cases of hepatotoxicity               |
| $\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \\   \quad   \quad   \\ \text{F}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{H} \\   \quad   \quad   \\ \text{F} \quad \text{F} \quad \text{F} \end{array}$ <p>desflurane</p>       | <1%                    | none reported                              |

Figure 62 : La toxicité et le métabolisme des anesthésiques généraux (27)

### V.9. Autres médicaments fluorés

#### V.9.1. Dexfenfluramine

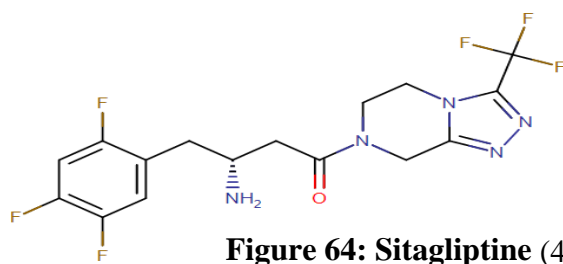
C'est un médicament anorexigène sérotoninergique. Utilisée pour traiter le diabète et l'obésité, il agit comme un inhibiteur du recaptage de la sérotonine.



**Figure 63: Dexfenfluramine**

#### V.9.2. Sitagliptine

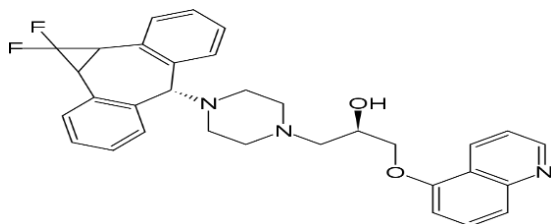
La sitagliptine est un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), utilisée en association avec le régime alimentaire et l'exercice physique pour améliorer la glycémie chez les patients atteints de diabète sucré type 2. (29)



**Figure 64: Sitagliptine (44)**

#### V.9.3. zosuquidar

Le Zosuquidar est un composé médicaments antinéoplasiques, actuellement en cours de développement. Il est en "phase 3" de tests cliniques aux États-Unis. Son mécanisme d'action consiste en l'inhibition la P-glycoprotéine, responsable du phénomène de résistance aux médicaments. Il comporte un motif difluorocyclopropyle récent en chimie du fluor. (30)



**Figure 65: Zosuquidar(44)**

---

# **Chapitre III: Toxicité du fluor**

---

### I. Vue générale

Lorsque le fluor a été ajouté pour la première fois dans l'eau durant les années 1940 pour prévenir la carie dentaire, aucun produit dentaire ne contenait de fluor : pas de dentifrices fluorés, pas de rince-bouche fluoré, pas de vernis et gels fluorés.

Durant les 60 dernières années, et suite à l'arrivée sur le marché d'un produit fluoré après l'autre, l'exposition au fluor a considérablement augmenté, en particulier chez les enfants.

L'exposition à d'autres sources a aussi augmenté (aliments, poêles en téflon, les pesticides...etc.) les modes d'administrations topiques de fluorures se sont ensuite multipliés et diversifiés. Cette multiplication des sources de fluor a eu pour principale conséquence un risque évident de surconsommation pour la population

### II. Sources d'expositions

#### II.1. L'air

En raison de son utilisation industrielle étendue, le fluorure d'hydrogène est probablement le plus grand contaminant atmosphérique de fluorure . Dans une étude réalisée aux États-Unis d'Amérique, la concentration maximale de fluorure dans l'air était de 1,89 mg/m<sup>3</sup> et des résultats similaires ont été signalés en Europe. L'industrie de l'aluminium était responsable d'environ 10 % de ces émissions, Les fluorures sont émis dans l'air sous forme gazeuse et particulaire. Fluorures particulaires dans l'air autour les fonderies d'aluminium varient en diamètre de 0,1 µm à environ 10 µm. Cela signifie que la pénétration dans les alvéoles pulmonaires est possible, avec des effets sur la santé.

#### II.2. L'eau

##### II.2.1. L'eau naturel

On trouve des fluorures dans les eaux souterraines et les eaux de surface. Leur concentration varie en fonction de différents facteurs: la disponibilité et la solubilité des minéraux contenant des fluorures, la porosité des roches ou des sols dans lesquels passent les eaux, le temps de stagnation, la température, le pH, et la présence d'autres éléments qui pourraient former des complexes avec les fluorures. La plupart des eaux de surface contiennent moins de 0.1 ppm de fluorures; la Concentration varie selon les sources et les précipitations. Ces concentrations pouvant être considérablement augmentées par le déversement des déchets industriels dans le courant.(31)

### II.2.2. L' eau embouteillée

La consommation d'eau provenant de systèmes de distribution publique est en baisse dans plusieurs pays et est remplacée par la consommation d'eau minérale en bouteille .Certaines marques d'eau minérales peuvent contenir des taux élevés de fluorures .ces concentrations varient également entre différentes bouteilles de la même marque.

L'Organisation mondiale de la santé suggère un niveau de fluorure entre 0,5 et 1,5 mg/L.

L'union Européenne n'oblige pas les industries à afficher les concentrations en fluor sur leurs étiquètes .même s'il est affiché il a une faible fiabilité. Certaines eaux minérales contiennent du fluorure à une concentration de 8,5 mg/litre et ont été associées à la fluorose squelettique.

### II.3. L'alimentation

Les valeurs les plus élevées ont été signalées chez les poissons surtout dans les conserves de poisson (0,9-8,0 mg/kg de poids net).

Les boissons( Jus ; boissons gazeuses ),peuvent contenir des quantités de fluor non négligeable. La concentration en fluor de ces boissons dépend largement de la concentration en fluor de l'eau utilisée dans les usines de fabrication.

Le fluor s'accumule principalement dans les feuilles et sa concentration augmente avec l'âge des feuilles. En effet elles contiennent 1200 à 1900 mg de fluorures/kg de substance, l'infusion entraîne une diminution importante de cette teneur, par dilution; cependant, plus l'infusion est longue et plus la concentration en fluorures sera élevée. En moyenne, les valeurs de la teneur du thé en boisson varient de 0.02 à 5.2 mg/l

Le contenu en fluor de lait maternel est très faible et est estimé à 0.01mg/l. Le lait de vache a une très faible teneur en fluor :0.04ppm en moyenne.

Le fluor contenu dans le plasma de la mère n'est que peut ransféré au lait maternel . Les nourrissons ne reçoivent ainsi qu'une très faible quantité de fluor lors de l'allaitement maternel. Les dattes contiennent du fluorure dont la teneur moyenne est de 10,0mg/kg.

### II.4. Le sel de table fluoré

L'administration de fluorure par consommation de sel est une option lorsque la situation locale ne convient pas à la fluoration de l'eau .

Le sel fluoré contient 250mg de fluor par kg de sel (sous forme de fluorure de potassium). Le taux de pénétration de sel fluoré est actuellement de 35%.

La quantité de sel consommée par personne est environ de 2 à 3 grammes par jour on en déduit que la ration journalière maximum est de 0.75mg.

### II.5. Les produits pharmaceutiques

Comme nous avons vu, de nombreux produits pharmaceutiques sont fluorés, ce qui signifie qu'ils contiennent une liaison " carbone-fluorure". Même si la liaison carbone-fluorure de la plupart des médicaments est suffisamment forte pour résister à la décomposition en fluorure dans le corps, ce n'est pas toujours le cas car des recherches ont montré que certains médicaments fluorés, dont la Ciprofloxacine, se décomposent en fluorure et peuvent donc être une source majeure d'exposition au fluor pour certains individus.

### II.6. Produits dentaires

De nombreux produits dentaires contiennent du fluor. Que ce soient des gels, des vernis, des gommes à mâcher, des bains de bouche dont plus de 95 % du dentifrice.

Des études montrent qu'un nombre significatif d'enfants avalent plus de fluorure provenant du dentifrice seul que ce qui est recommandé en termes d'ingestion quotidienne totale.

### II.7. Contamination industrielle

Le fluorure est un agent contaminant de l'air courant au niveau des lieux de travail industriels. Par conséquent, les travailleurs de nombreuses industries lourdes - notamment les industries de l'aluminium, des engrais, du fer, du raffinage du pétrole, des semi-conducteurs et de l'acier - peuvent être régulièrement exposés à des niveaux élevés de fluorure.

En plus d'être un facteur de risque important pour les maladies respiratoires, les fluorures en suspension dans l'air peuvent être une source importante d'absorption quotidienne de fluorure.

### II.8. Contamination domestique

La cuisson des aliments, ou l'ébullition de l'eau, dans des casseroles en téflon peut augmenter la teneur en fluor des aliments. Une étude a montré que l'ébullition de l'eau dans une casserole en téflon (polytétrafluoroéthylène) pendant seulement 15 minutes ajoutait 2 ppm de fluorure à l'eau, portant ainsi la concentration finale à 3 ppm. Pour en savoir plus (Full & Parkins 1975).

À cause de la toxicité de fluor, il est utilisé dans certains pesticides pour tuer les insectes et autres parasites. En raison de l'utilisation de pesticides fluorés, certains produits alimentaires, en particulier les produits à base de raisin, les fruits secs, les haricots secs, la poudre de cacao et les noix, présentent des taux élevés de fluorure.





Figure 66 : ustensiles de cuisine en téflon(43)

### III. Toxicocinétique

#### III.1. Absorption

Il existe trois 3 voies de pénétration des fluorures dans le corps humain :

- Voie orale : Les fluorures solubles sont facilement et complètement absorbés par le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité des dentifrices est de 84 à 100% . Après des doses orales uniques de fluorure de 1,5 à 10 mg, les niveaux de fluorure dans le plasma atteint 0,06-0,4 mg/litre dans 30 minutes.
- Voie pulmonaire : inhalation des vapeurs de HF et F<sub>2</sub>, généralement en milieu professionnel.
- Voie cutanée : HF entraine des brulures dont l'effet est immédiatement local ou même systémique.(32)

#### Le fluor

| Age, sexe                  | apport conseillé, mg.j <sup>-1</sup> | limite de sécurité, mg.j <sup>-1</sup> |
|----------------------------|--------------------------------------|--|
| Enfants 0-6 mois           | 0,1                                  | 0,4                                    |
| Enfants 6-12 mois          | 0,2                                  | 0,5                                    |
| Enfants 1-3 ans            | 0,5                                  | 0,7                                    |
| Enfants 4-8 ans            | 1,0                                  | 2,2                                    |
| Garçons et filles 9-13 ans | 1,5                                  | 4,0                                    |
| Adolescent(e)s14-18 ans    | 2,0                                  | 4,0                                    |
| Hommes adultes             | 2,5                                  | 4,0                                    |
| Femmes adultes             | 2,0                                  | 4,0                                    |
| Femmes enceintes           | 2,0                                  | 4,0                                    |
| Femmes allaitantes         | 2,0                                  | 4,0                                    |
| Personnes âgées valides    | 2,0 (femmes), 2,5 (hommes)           | 4,0                                    |



Cours P2 – Besoins - Minéraux



Figure 67 : Références nutritionnelles (apports nutritionnels conseillés) (35)

### III.2. Distribution

Le fluor ne se lie pas aux protéines et se présente sous forme d'ion libre dans le plasma. Le volume de distribution est de 0,5-0,7 litre/kg. La plus grande partie du fluor non éliminé va ensuite se fixer sur :

- Le squelette (96%) : Fixation rapide, Plus importante au niveau de l'os jeune, où siège une activité biologique intense dont la gravité de l'atteinte chez l'enfant est à souligner car les dépôts osseux de fluorure atteignent 50 % chez eux en pleine croissance, mais seulement 10 % chez les adultes, l'incorporation du fluor n'est pas définitive, à cause du remodelage permanent.
- Les dents (2%) : ou l'incorporation du fluor dans les tissus dentaires est définitive
  - Dans l'émail, une partie a été incorporée pendant la période de développement, puis lors de l'éruption une autre partie provient de l'environnement buccal ; Cette concentration augmente avec l'âge.
  - Dans la dentine, les concentrations moyennes sont 2 à 3 fois plus élevées que dans l'émail, avec toujours une concentration plus élevée en surface qu'en profondeur.

Le cément est un tissu un peu plus méconnu car moins facilement exploitable de par sa finesse, mais des études ont conclu que la concentration en fluorures y était plus élevée que dans les os ou les autres tissus dentaires.

- Dans le sang, la concentration est variable suivant l'absorption. Ce sont les tissus minéralisés qui ont la plus forte affinité pour les fluorures; la concentration en fluorures dans ces derniers dépend de nombreux facteurs et varie avec l'âge ; les taux sont en général plus élevés en surface.
- Il existe un passage transplacentaire, avec une barrière partielle, à 75%. On ne connaît pas d'effets toxiques ou tératogènes du fluor. (32)

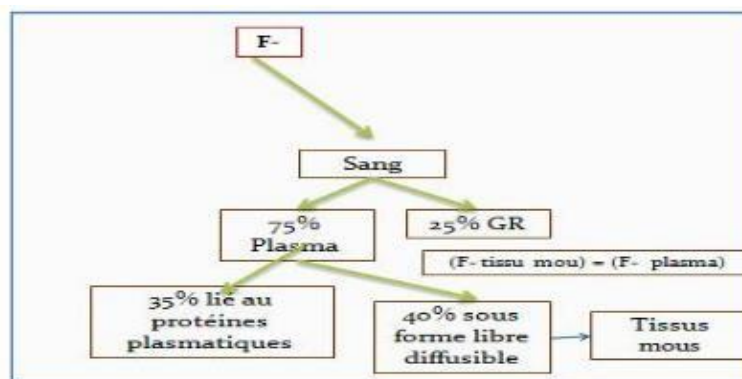


Figure 68 : Distribution des fluorures (36)

### III.3.Métabolisme

Le fluor n'est pas métabolisé mais ses composés. Lorsque l'apport alimentaire augmente, par exemple par la consommation d'eau riche en fluor, la fluorémie s'élève. Elle s'élève également après la prise de certains médicaments, soit le fluorure de sodium, soit des médicaments comportant dans leur molécule un ou plusieurs atomes de fluor qui sont libérés au cours du métabolisme.

### III.4. Elimination

L'excrétion rénale du fluorure est lente ; 50 % du fluor ingéré sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Le fluorure est également excrété par les fèces (<10%), la salive, la sueur et le lait maternel et le reste est déposé dans les os. Après arrêt d'exposition, le relargage osseux est lent .La demi-vie de fluor est environ 8ans.

## IV. Toxicité aigue

### IV.1. Fluor gazeux

Vu que les effets toxiques du fluor sont largement dus à l'action de la molécule de fluor sur les voies respiratoires ou d'autres voies, l'exposition au fluor est considérée comme une exposition à un certain taux de fluor diatomique. En revanche, les effets systémiques du fluorure d'hydrogène sont dus à l'ion fluorure.

Le fluor est un gaz extrêmement irritant. Les principaux effets de l'inhalation de fluor sont l'irritation nasale et oculaire (à de faibles concentrations), et la mort due à un œdème pulmonaire (à des fortes concentrations). Chez les animaux, des atteintes rénales et hépatiques ont également été observés. (34).

### IV.2. Fluorure d'hydrogène (HF)

Le fluorure d'hydrogène (HF) est un gaz fumant très soluble dans l'eau où il se dissout facilement en formant une solution d'acide fluorhydrique incolore qui, une fois diluée devient visiblement impossible à distinguer de l'eau avec une odeur forte , irritante et piquante , même à la concentration de 0,04 ppm (ce qui est considérablement inférieur à la PEL - limite d'exposition admissible qui est de 3ppm).

L'acide fluorhydrique génère une double action : corrosive par les ions  $H^+$  de l'acide et toxique par les ions fluorures  $F^-$  qui, du fait de la destruction de la couche superficielle de la peau ou de l'œil, vont pouvoir pénétrer en profondeur, chélater le calcium et le magnésium, perturbant ainsi les équilibres biologiques. Les résultats sont des nécroses très importantes et des perturbations de différents cycles métaboliques ; hypocalcémie, hypomagnésémie.

À des concentrations élevées (>50%) , l'acide fluorhydrique provoque des brûlures corrosives par contact immédiat avec la peau, les yeux, les muqueuses respiratoires et gastro-intestinales. qui se produisent immédiatement avec une destruction tissulaire visible.

Les brûlures à l'acide fluorhydrique présentent un risque unique de toxicité systémique du fluorure, notamment des symptômes cardiovasculaires, pulmonaires, rénaux et neuromusculaires, un déséquilibre électrolytique et une inhibition enzymatique pouvant entraîner des arythmies cardiaques et la mort.



Figure 69 : Une brûlure à l'acide fluorhydrique de la main (43)

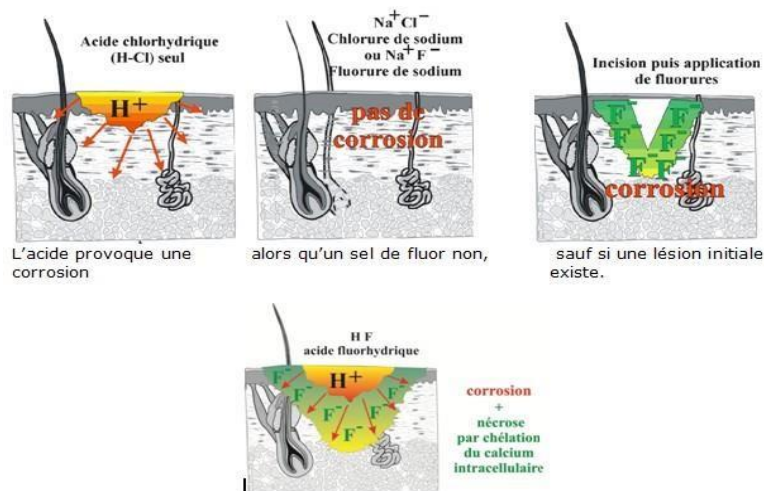


Figure 70 : L'action de l'acide fluorhydrique (42)

**Tableau 04 : Relation dose -effets toxiques de fluor**

| La dose des fluorures | L'effet  |
|-----------------------|--|
| < 0,05 mg/kg/jour     | n'est d'aucun effet sur la prévention de la carie dentaire |
| < 2 mg/jour           | risque de fluorose dentaire                                |
| < 10 à 40 mg/jour     | fluorose du squelette                                      |
| < 20 à 80 mg/jour     | fluorose ankylosante                                       |
| < 2 mg/jour           | 100 mg/jour  |
| < 125 mg/jour         | altération rénale  |
| 200 à 500 mg/jour     | dose létale  |

### IV.3. Le fluor solide

D'une manière générale, l'intensité des manifestations constatées est plus importante dans le cas des composés solubles.

L'ingestion d'une dose importante de fluorure n'est pas exceptionnelle et se traduit par des signes variés :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, diarrhée, gastroentérite hémorragique.
- **Neurologiques** : fatigue, crampes musculaires, convulsions, troubles de conscience.
- **Cardiovasculaires** : collapsus, fibrillation.
- **Rénaux** : albuminurie, néphrite aiguë.

La dose toxique probable (PTD) a été définie à 5 mg / kg de masse corporelle. La PTD est la dose minimale qui peut déclencher des signes et des symptômes graves et mettre la vie en danger.

### IV.4. Mode d'action du fluor durant une exposition aigue

La toxicité du fluor est due à la toxicité de l'ion fluorure, un poison cellulaire direct qui se lie au calcium et interfère avec l'activité des enzymes protéolytiques et glycolytiques .Le fluorure inhibe la consommation d'oxygène, la coagulation du sang et diminue la glycolyse des érythrocytes

Il induit également l'efflux de potassium des globules rouges ; l'hyperkaliémie et l'hypocalcémie qui en résultent ont été mis en cause en tant que facteurs contributifs dans les arythmies induites par le fluorure.

Les effets aigus de l'inhalation de fluorure d'hydrogène sont une irritation extrême des voies respiratoires avec toux et étouffement ; au contact de la peau et des yeux, il provoque de graves brûlures et des troubles visuels prolongés ou permanents.

Après leur ingestion, les fluorures réagissent avec l'acide gastrique pour produire de l'acide fluorhydrique très corrosif qui provoque des nausées, des vomissements, diarrhée, des douleurs abdominales et une gastro-entérite hémorragique, des troubles cardiaques arythmies, réflexes hyper actifs et contractures tétaniques dues à une hypocalcémie. La respiration est d'abord stimulée, puis déprimée. La mort est généralement causée par une paralysie respiratoire.

Les déshydrations (vomissements et les diarrhées) pourront provoquer une forte perte en eau et en électrolytes.

le fluor est responsable d'une toxicité directe sur certains organes. Le foie, les reins ou encore la vessie pourront être touchés.

### IV.5. Traitement de l'intoxication aigue

Le traitement consiste à minimiser l'absorption en ions fluorures. (35)

**Tableau 05 : Traitement de l'intoxication aigue**

| Fluorure/kilogramme de poids corporel | Traitement   |
|---------------------------------------|--|
| < 5.0 mg/kg                           | <ol style="list-style-type: none"><li>1) Administration orale de calcium soluble (par exemple, lait, lactate de calcium ou solution de gluconate).<br/>pour soulager les symptômes gastrointestinaux.</li><li>2. observer pendant quelques heures</li><li>3. vomissements provoqués nonrequis</li></ol>  |
| > 5 mg/kg                             | <ol style="list-style-type: none"><li>1. exiger une hospitalisation</li><li>2. utiliser un émétique pour vider l'estomac.<br/>Toutefois, si le patient a un réflexe de déglutition déprimé, par exemple dans le cas des bébés (&lt;6 mois), du syndrome de Down ou d'un retard mental, une intubation endotrachéale doit être effectuée avant le lavage gastrique.</li><li>3) Administration orale de calcium soluble</li><li>4. Garder sous observation pendant quelques heures.</li></ol>  |
| >15 mg/kg                             | <ol style="list-style-type: none"><li>1. hospitalisation immédiate</li><li>2. Vidange immédiate de l'estomac et lavage gastrique</li><li>3. commencer la surveillance cardiaque et être prêt à faire face aux arythmies cardiaques</li><li>4) Administration intraveineuse d'une solution de gluconate de calcium à 10%.</li><li>5) Les électrolytes (calcium et potassium) doivent être contrôlés et corrigés si nécessaire</li><li>6. le maintien d'un débit urinaire adéquat par des diurétiques si nécessaire</li><li>7. mesures générales de soutien en cas de choc</li></ol> |

### V. Toxicité chronique

L'ingestion d'un excès de fluor, le plus souvent dans l'eau de boisson, peut causer une fluorose qui altère les dents en formation (fluorose dentaire) et les os (fluorose osseuse).

#### V.1. La fluorose osseuse

##### V.1.1. Définition

La fluorose osseuse est une condition qui résulte de l'accumulation excessive de fluor dans les os, entraînant des changements dans la structure des os et les rendant extrêmement fragiles et cassants. Les premiers stades de fluorose osseuse se caractérisent par une masse osseuse accrue détectable aux rayons x. Si l'apport en fluorures reste très élevé durant de nombreuses années, les changements au niveau des os peuvent entraîner une raideur et des douleurs au niveau des articulations.

La forme la plus sévère de fluorose osseuse est connue sous le nom de "fluorose osseuse invalidante" et peut se traduire par une calcification des ligaments, une immobilité, une perte de muscles ainsi que des problèmes neurologiques liés à la compression de la moelle épinière. (36)

##### V.1.2. Physiopathologie

Lorsqu'il est présent en faible dose, le fluor possède un effet bénéfique car il stimule la production des ostéoblastes et donc la synthèse osseuse. En revanche à forte dose, le fluor va réagir avec le calcium de l'hydroxy apatite osseuse pour former un complexe insoluble ( $\text{CaF}_2$ ). Ce sel sera éliminé par voie urinaire avec pour conséquence une augmentation de la fluorurie et une diminution des concentrations en calcium de la matrice osseuse. La somme de ces deux effets conduit à une augmentation de la densité (augmentation de la formation osseuse), mais une diminution de la résistance des os (troubles de la calcification).

##### V.1.3. Symptômes

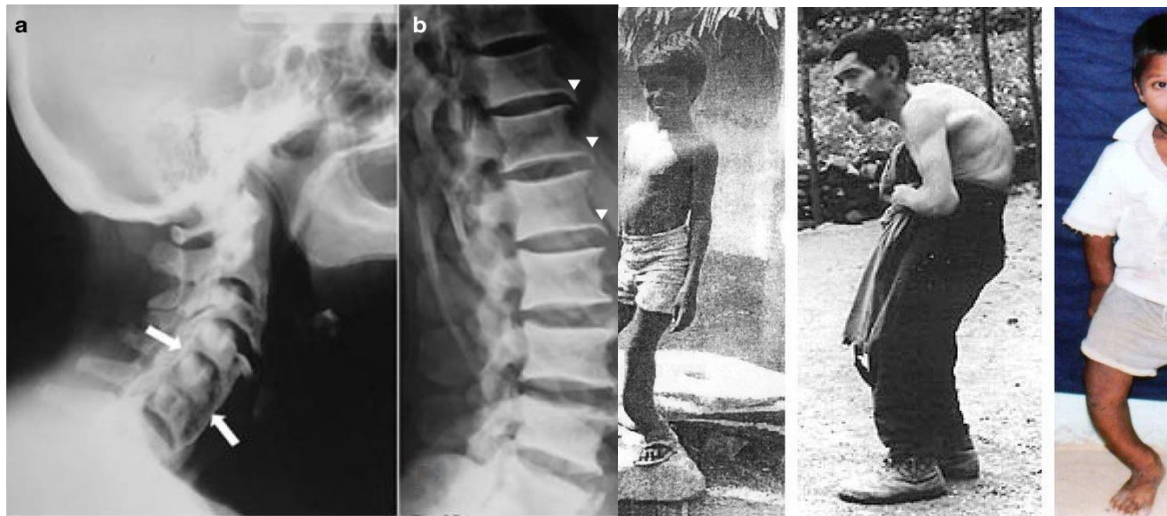
Les principaux signes cliniques observés dans la fluorose osseuse sont les suivants : des douleurs osseuses, une raideur et une réduction des mouvements de la colonne vertébrale et des articulations, des déformations de la colonne vertébrale et des membres.

La fluorose squelettique est très souvent associée avec une ostéosclérose (pathologie osseuse qui se caractérise par une densification anormale de l'os), principalement de la colonne vertébrale, de la ceinture pelvienne et du thorax.



## Chapitre III: Toxicité de fluor

Plusieurs caractéristiques radiologiques ont aussi été décrites : formation osseuse périostée irrégulière, calcifications ectopiques (ligament, capsule, membrane inter-osseuse, tendon), ostéophytose irrégulière et exostoses. L'ostéosclérose représente la forme habituelle de description de la fluorose osseuse alors que l'ossification de la membrane inter-osseuse des deux os de l'avant-bras constitue pour beaucoup d'auteurs un signe pathognomonique. Des fractures osseuses ont été rapportées dans des cas sévères de fluorose squelettique. Ces signes cliniques peuvent conduire certains patients à devenir grabataires.



**Figure 71 : Fluorose osseuse (43)**

### V.1.4. Diagnostic

Le diagnostic de fluorose osseuse est basé sur l'aspect radiologique caractéristique (un examen aux rayons X), confirmé par les teneurs élevées en fluor dans le sang et les urines. Les valeurs de fluor dans le sang inférieures à 0,05 mg/l sont considérées comme normales, tandis que les valeurs supérieures à 0,2 mg/l sont associées à un risque élevé de fluorose osseuse. L'ostéosclérose dans les os du bassin, les vertèbres, les côtes et les os tubulaires est révélée.

### V.1.5. Traitement

Si la maladie est détectée, il est nécessaire d'arrêter tout contact avec les fluorures, d'arrêter d'utiliser de l'eau ou des produits contaminés par du fluor et de prescrire un traitement symptomatique.

Au cours des dernières années, des études ont montré que la prise de calcium, de vitamine C et D est efficace. Cependant, il a été démontré que la prise de vitamine C seule n'a que de faibles effets sur la fluorose squelettique, et que les médicaments anti-inflammatoires et analgésiques sont nocifs lorsqu'ils sont pris à long terme.

De nombreuses études récentes ont évalué les stratégies de traitement de la fluorose squelettique. Blaszczyk et al. ont démontré que la méthionine combinée à la vitamine E peut avoir des applications dans le traitement. La méthionine et la vitamine E peuvent réduire les effets du fluor sur les tissus mous et prévenir son accumulation excessive sur les os. Il n'y a pas de traitement curatif,

la chirurgie qui consiste en une laminectomie décompressive peut améliorer la symptomatologie mais ce résultat reste modeste. Il faut donc insister sur la prévention d'autant plus que la symptomatologie est souvent silencieuse pendant longtemps et les délais de prise en charge souvent prolongés.

### V.1.6. Prévalence

En Chine, l'OMS a récemment estimé que 2,7 millions de personnes souffrent de la forme invalidante de la fluorose squelettique, tandis qu'en Inde, 17 de ses 32 États ont été identifiés comme des zones "endémiques", avec un nombre estimé de 66 millions de personnes à risque et 6 millions de personnes gravement atteintes. Selon des études scientifiques. Le gouvernement chinois considère désormais que tout approvisionnement en eau contenant plus de 1 ppm de fluorure présente un risque de fluorose squelettique.

## V.2. La fluorose dentaire

La fluorose dentaire est une dysplasie due à une ingestion excessive de fluorures au cours d'une période pouvant aller de quelques mois à quelques années et ce, de la naissance jusque l'âge de 6- 8 ans.

D'après l'OMS, « la dose à ne pas dépasser pour éviter tout risque de fluorose, est de 0,05 mg/kg/jour, tous apports confondus, sans jamais dépasser 1mg/jour.

Le mécanisme par lequel le fluor provoque la fluorose dentaire n'est pas encore totalement compris. Plusieurs mécanismes ont été proposés, et il est généralement admis que l'hypominéralisation de l'émail des dents est un fait réel et que l'émail devient plus poreux et plus mou que ses homologues normaux. (37)

### V.2.1. Physiopathologie

Le fluor va interagir avec les cellules et la matrice lors de la formation de l'émail de manière plus ou moins importante en fonction de la dose de fluorures et de la durée d'exposition.

Les principales protéines de la matrice extracellulaire de l'émail sont composées d'amélogénines, d'améloblastines et d'énamélines. Ce sont ces protéines qui vont moduler le processus de minéralisation de l'émail. (Les amélogénines représentent 90 à 95 % des protéines de la matrice de l'émail).

Lors de la fluorose, il y a une diminution de l'activité des protéases matricielles, ce qui entraîne une accumulation de protéines (notamment les amélogénines) lors de la phase de maturation de l'émail et ceci toujours de façon proportionnelle à la dose ingérée.

L'hydrolyse réalisée par les protéases est retardée à cause de l'altération de la liaison des amélogénines avec les cristaux d'hydroxyapatites de l'émail.

En effet, lors de l'étape de sécrétion de l'émail, l'incorporation de fluorures dans le réseau cristallin d'hydroxyapatite va modifier la surface du cristal et améliorer la liaison des amélogénines sur celui-ci, entraînant ainsi une augmentation de la quantité d'amélogénines et une inhibition de la croissance des cristaux d'hydroxyapatites.

Ainsi, lors de l'étape de maturation de l'émail, les protéines de la matrice sont donc conservées dans l'émail fluoritique. Plus les niveaux de fluorures ingérés seront élevés, plus la rétention de protéines matricielles sera importante.

Cette rétention d'amélogénines va retarder la phase de minéralisation finale de la matrice amélaire, entraînant la formation d'une hypo-minéralisation de sub-surface caractéristique de l'émail fluoritique.

L'émail poreux de sub-surface constitue la principale caractéristique de la fluorose.

### V.2.2. Symptômes

La fluorose va donc se caractériser par l'apparition de taches sur l'émail dentaire, et éventuellement, par la déformation de la dent par perte de substance. Elle atteint presque toujours toutes la dentition et les dents homologues sont toujours atteintes de la même façon, de plus, toute les faces d'une dent atteinte sont touchées. La sévérité de la décoloration augmente avec l'âge et la dose de fluor reçu.

Les lésions se présentent sous forme de bandes suivant les lignes de développement de l'émail . La position de l'opacité sur la dent signe donc la chronologie de l'exposition à des produits fluorés. Les dents qui se forment et se minéralisent tôt vont être les moins touchées, en particulier les incisives mandibulaires, les premières molaires permanentes et les dents de lait.

Au contraire, les dents qui se forment tardivement vont être les plus affectées.

La période d'exposition critique aux fluorures est entre 1 mois et 8 ans. L'ingestion excessive de fluorures après 8 ans n'entraînera pas de fluorose dentaire.



**Figure 72 : Symptômes de fluorose dentaire (34)**

### V.2.3. Diagnostic

#### V.2.3.1. Diagnostic clinique

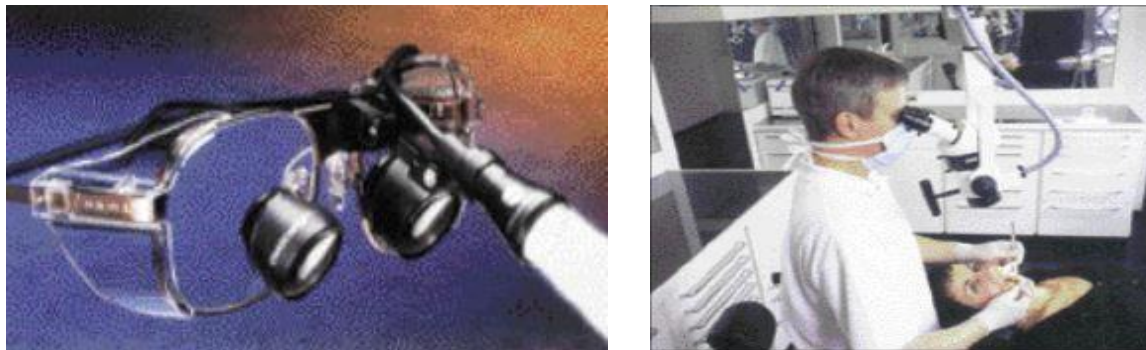
La fluorose dentaire apparaît cliniquement comme des taches confinées à l'émail, allant d'aires tachetées à des marbrures, striations, bandes opaques diffuses superposant un fond blanc crayeux ou marron/noir.

Les colorations sombres seraient post-éruptives par incorporation de matériaux extrinsèques dans les porosités amélaire. La sévérité de la décoloration augmente avec l'âge et la dose de fluor reçue. La fluorose se présente également sous forme de puits dans les formes sévères, suite à la perte de l'émail de surface. Les opacités se présentent sous forme de bandes suivant les lignes de développement de l'émail et présentent une certaine symétrie avec la dent controlatérale.

Le diagnostic clinique de la fluorose dentaire peut être effectué grâce à des aides optiques (loupes binoculaires, microscope optique, transillumination, ...).



**Figure 73 : Exemple de diagnostic d'une fluorose dentaire par transillumination par fibre optique (37)**



**Figure 74 : Exemple d'un modèle de loupes binoculaires et d'un modèle de microscope optique (37)**

### V.2.3.2. Diagnostic étiologique

La recherche des différentes sources d'ingestion de fluor permet de confirmer le diagnostic clinique. Un bilan fluoré est réalisé grâce à l'interrogatoire des parents et permet de mettre en évidence une ou plusieurs sources de fluor en concordance avec les signes cliniques. La période, durée d'ingestion et l'accumulation de sources fluorées confirment le diagnostic : les surfaces atteintes correspondent aux phases de minéralisation . L'apport excessif de fluor (eau , dentifrice...) peut être dû à une méconnaissance du nombre des sources fluorées , par une volonté des parents de protéger leurs enfants des caries, par un bilan fluoré mal ou non réalisé par le praticien (pédiatre, médecin généraliste ou chirurgien-dentiste) ou encore du fait d'eau potable provenant de régions richement fluorées.(38)

### V.2.3.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel permet d'écarter toutes les pathologies ayant des similitudes avec la fluorose dentaire comme le MIH (Molar Incisor Hypomineralisation), les dyschromies, l'hypoplasie de l'émail, l'amélogénèse imparfaite, la dentinogénèse imparfaite...etc. Ceci permet d'élaborer un diagnostic précis permettant une prise en charge thérapeutique optimale du patient.

Toutefois, le fluor peut ne pas être la seule cause de défauts de l'émail dentaire. Dans les cas de malnutrition avec carence en vitamine D et A ou lors d'un régime pauvre en protéines, par exemple, l'émail présente des zones opaques similaires à celles causées par la fluorose dentaire. Les antibiotiques provoquent des colorations superficielles comme l'amoxicilline, mais également la doxycycline et la minocycline. (Suliman, 2005) Les cyclines engendrent des colorations de l'émail mais surtout de la dentine. Les tétracyclines sont les plus connues et pour éviter leur chélation aux ions calcium à la surface des cristaux d'hydroxyapatite L'importance de la coloration, jaune ou marron-grise dépend de la durée d'administration.

Suite à un traumatisme dentaire , des colorations peuvent se produire suite à l'hémorragie pulpaire consécutive au choc. L'hémoglobine pénètre dans la dentine et la colore.

Le diagnostic différentiel de la fluorose se fait grâce aux nombres de dents atteintes : dans la fluorose dentaire, six ou huit dents homologues sont concernées.

### V.2.4. Classification

Les indices de description de la fluorose peuvent être séparés en deux catégories : les indices décrivant tous les défauts de l'émail (dont la fluorose fait partie) et les indices spécifiques à la fluorose. L'indice de Dean ou indice de fluorose dentaire (DFI) est aujourd'hui très utilisé. Il comporte 6 niveaux classant l'aspect de l'émail et s'applique à partir de l'observation des 2 dents les plus affectées.

**Tableau 06 : Classification de Dean**

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Stade 0: dent normale</b></p> <p>L'émail est translucide. La surface dentaire est lisse et brillante. La teinte est normale et uniforme.</p>  |    |
| <p><b>Stade 1: Fluorose discutable, douteuse</b></p> <p>L'émail présente quelques petits défauts de translucidité (petites taches blanches occasionnelles). L'émail n'est donc pas fluorotique, mais n'est pas normal non plus, il est entre les deux.</p>  |    |
| <p><b>Stade 2: Fluorose très légère</b></p> <p>De petites zones blanches opaques sont réparties irrégulièrement sur la surface de l'émail. Ces petites taches représentent moins de 25% de la surface de la dent concernée</p>  |   |
| <p><b>Stade 3: Fluorose légère</b></p> <p>Les zones opaques blanches de l'émail sont plus étendues mais ne représentent pas plus de 50% de la surface de la dent</p>  |  |
| <p><b>Stade 4: Fluorose modérée</b></p> <p>Toutes les surfaces de l'émail sont affectées mais la forme des dents reste inchangée. Les surfaces qui sont sujettes à l'attrition présentent une usure marquée. Des taches brunes peuvent être présentes.</p>  |  |
| <p><b>Stade 5: Fluorose sévère</b></p> <p>Toutes les surfaces d'émail sont affectées. L'hypoplasie est tellement marquée que la forme de la dent peut être altérée. Les taches brunes sont très répandues. L'émail présente des puits marqués et profonds qui peuvent confluer et entraîner une perte d'émail de surface.</p> |  |

### V.2.5. Prévalence

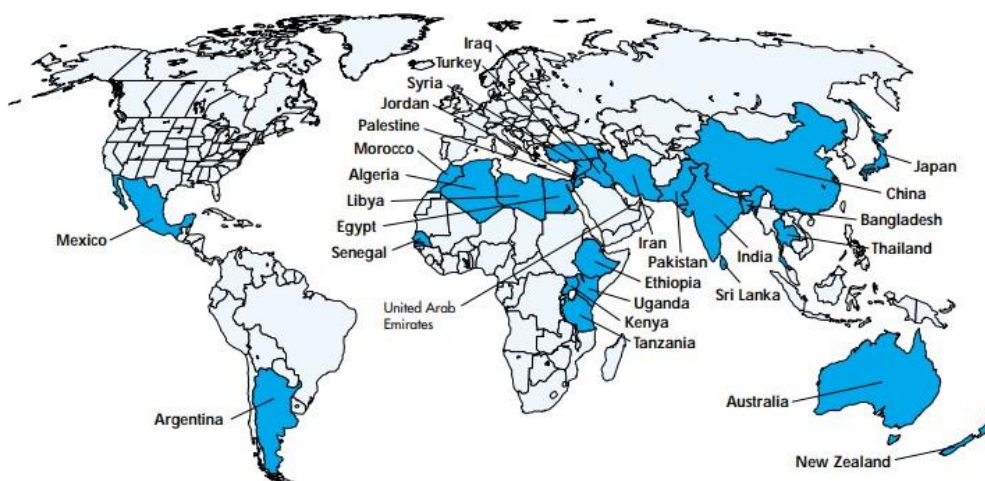
#### V.2.5.1. La situation dans le monde

Selon l'UNICEF, la fluorose est endémique dans au moins 25 pays à travers le monde. Le nombre total de personnes touchées n'est pas connu, mais une estimation conservatrice se chiffrerait en dizaines de millions. En 1993, 15 des 32 États de l'Inde ont été identifiés comme endémiques de la fluorose.

Au Mexique, 5 millions de personnes (environ 6 % de la population) sont affectés par le fluorure dans les eaux souterraines. La fluorose est très répandue dans certaines régions du centre et de l'ouest de la Chine et elle n'est pas seulement due au fluorure des eaux souterraines mais aussi en respirant du fluorure en suspension dans l'air provenant de la combustion de charbon chargé en fluorure. (39)

#### V.2.5.2. La situation dans l'Algérie

La fluorose dentaire est très répandue en Algérie surtout le sud algérien, une étude a été réalisée par l'université de Ouerguela, dans le but d'estimer le niveau d'exposition et de localiser les zones à risques de fluorose dans deux principales régions du Sud-est Algérien (Ouargla et à El-Oued). Les résultats sont montrés que les principales sources de fluor sont: l'eau, de 0,5 à 2,6 mg/L, le thé, et les dattes où la quantité de fluor effectivement ingérée par un adulte dépasse l'optimale de 0,05 à 0,07 mg/kg/jour. (40)



**Figure 75 : Pays où la fluorose est endémique en raison d'un excès de fluorure dans l'eau potable (39)**

### V.2.6. Traitement

L'essentiel des traitements de la fluorose dentaire portent sur l'amélioration esthétique de la dent. Les traitements dépendent de l'étendue de la fluorose dentaire. Pour les fluoroses faibles à modérées, seul la surface d'émail est traitée ; pour les fluoroses sévères, on peut avoir recours à la réalisation d'un composite, d'une céramique, ou d'une couronne.

Diverses techniques existent. La plupart d'entre elles visent à masquer les taches. Parmi ces techniques :

- La macro/micro-abrasion est une technique consistant à éliminer de manière contrôlée les colorations superficielles de l'émail. Cette technique peut être utilisée dans les cas de fluoroses légères à modérées. La micro-abrasion est souvent combinée avec le blanchiment pour éliminer efficacement les taches de fluorose. Il a été suggéré que c'est un traitement de choix lorsque la fluorose est légère
- La restauration par composite consiste à éliminer la partie superficielle colorée de l'émail et de combler le manque ainsi créé par du composite. En effet le traitement est réalisé en une seule et unique séance et il est important de prévenir le patient qu'il existe un risque de coloration inesthétique du composite à plus ou moins long terme en fonction de ses habitudes d'hygiène et alimentaires.
- Le traitement par facettes composites est utilisé dans le cas de fluoroses modérées à sévères. C'est une technique plus invasive que la restauration par composite, car une réduction plus importante de la surface de la dent est nécessaire.
- La facette en céramique est un revêtement mince (de 0,5 à 0,8 mm d'épaisseur), constitué de céramique, qui va être collé sur la face vestibulaire des dents préalablement préparées. Le traitement par facettes céramiques est indiqué dans les cas de fluoroses modérées à sévères s'il n'y a pas de colorations trop sombres. C'est le meilleur compromis en ce qui concerne l'esthétique et l'économie tissulaire. En effet, le traitement par facettes céramiques est une technique invasive, mais qui reste nettement moins invasive que le traitement par couronne, tout en garantissant une excellente esthétique.
- MI Paste, un produit à base de phosphate de calcium qui est parfois combiné avec des méthodes comme la microabrasion pour minimiser la décoloration des dents.
- La restauration par couronnes céramiques est indiquée uniquement dans les cas de fluoroses sévères présentant des colorations sombres très profondes et/ou des pertes d'émail importantes.(38)



**Figure 76 : Une facette en céramique (35)**



---

# Partie pratique

---

Etude statistique : la fluorose  
dentaire et ses facteurs de risque

## I. Étude statistique : la fluorose dentaire et ses facteurs de risque

L'étude suivante a été souhaitée d'être une étude épidémiologique de type cas-témoins , pour étudier la relation des causes (facteurs de risque) à effet (la fluorose dentaire). Par la constitution de deux groupes d'individus ; l'un concerné par le problème « groupe d'étude », l'autre non concerné par le problème « groupe témoins » qui doit être aussi similaire que le cas mais non concerné par le problème en question. Cette étude devait être réalisée dans des cabinets dentaires où la plupart d'entre eux étaient indisponibles en raison de la situation délicate due à la pandémie du covid-19.

Et de ce fait elle n'a pas pu être réalisée de la manière dont elle devait l'être. Par conséquent, cette étude n'a pas été faite, mais les données obtenues y sont mentionnées.

Pour collecter des cas ,des questionnaires à remplir ont été distribués à partir du 09 février 2020 jusqu'au 27 février 2020 sur 14 cabinets dentaires au niveau de 03 wilayas :Ain defla ,Blida, Alger ; où les dentistes ont été chargés de les donner aux cas susceptibles pour les remplir. Nous voulions déposer les questionnaires dans les wilayas du sud comme Laghouat ,Biskra , Ouargla et El oued mais à cause de la pandémie nous n'avons pas pu les y déposer dans ces wilayas.

Le 23 juillet 2020 seulement 08 cas ont été collectés et seulement au niveau de la wilaya de Ain defla. aucun cas témoin n'a été collecté.

### I.1. Matériel

#### I.1.1. Le questionnaire

L'objectif de ce questionnaire est d'établir une relation entre la fluorose dentaire et ses facteurs de risque en demandant aux patients s'ils ont été en contact avec ces facteurs via certaines questions

Les facteurs indiqués dans ce questionnaire , sont les principaux qui causent une fluorose dentaire :

- L'eau potable, les dattes et le thé ( parmi les aliments les plus consommés en Algérie et les plus concentrés en fluor),
- Jus de fruits et boissons gazeuses qui sont préparés principalement avec de l'eau fluorée.

D'autres questions ont été posées pour avoir une idée sur que savent les patients atteints de fluorose dentaire sur la fluorose dentaire et ses facteurs de risque.

#### I.1.2. Population

Il s'agit d'une population de 08 personnes, ayant un âge compris entre 07 et 48 ans.

Pour un meilleur captage des cas, les cabinets dentaires ont été choisis.

### I.2. Méthode

Il s'agit d'une étude cause à effet (cas-témoins).

C'est une étude à un passage, dans les cabinets et les cliniques dentaires à travers 03 wilayas (Ain defla, Blida, Alger). Cette enquête a ciblé 08 personnes.

# QUESTIONNAIRE

Ce questionnaire vise à connaître le taux d'apparition de la fluorose dentaire en Algérie, et sa relation avec certains aliments et boissons

*Informations sur la maladie: Cette maladie n'est pas du tout considérée comme dangereuse et n'affecte du tous la santé humaine.*

### Notes importantes:

- 1-Cette maladie ne survient chez l'homme que dans l'enfance (de 02 à 08 ans environ) et ne survient pas après 08 ans, la plupart des questions porteront donc sur l'enfance.
- 2-Si la personne concernée est un enfant, ses parents devraient remplir ce questionnaire à sa place.
- 3-Répondez aux questions en cochant par X sur la réponse que vous choisissez.
- 4-Choisissez une seule case .

Nom:..... Prénom:.....  
 Âge: ..... La date de la réponse :../.../2020  
 Male  Femelle

#### Avez-vous mangé des dattes?

Oui  Non

Si la réponse à la question précédente était oui, à quelle fréquence évalueriez-vous votre consommation?

Trop  Parfois  Un petit peu

#### Avez-vous brossé vos dents ?

Oui  Non

Si la réponse à la question précédente était oui, quel est le rythme auquel vous vous brossez les dents ?

Trop  Parfois  Je ne m'en souviens pas, mais je me brossais les dents

#### Avez-vous déjà eu une carie dentaire

Rarement  Jamais  Oui

Avant de répondre à cette enquête, saviez-vous que les taches brunes à la surface de vos dents sont causées par la fluorose ?

Oui, je le savais  Non, je ne le savais pas

Si la réponse à la question précédente est oui, avez-vous essayé de les soigner ?

Oui  Non

#### Quelle était votre principale source d'eau potable dans l'enfance ?

Eau de puit  Eau minérale  Eau de source

#### Buviez-vous du thé lorsque vous étiez enfant ?

Oui  Non

Si la réponse à la question précédente était oui, à quelle fréquence évalueriez-vous votre consommation de thé ?

Trop  Parfois  Un petit peu

#### Avez-vous bu des jus de fruits lorsque vous étiez enfant ?

Oui  Non

Si la réponse à la question précédente était oui, à quelle fréquence évalueriez-vous votre consommation?

Trop  Parfois  Un petit peu

#### Avez-vous bu des boissons gazeuses lorsque vous étiez enfant ?

Oui  Non

Si la réponse à la question précédente était oui, à quelle fréquence évalueriez-vous votre consommation?

Trop  Parfois  Un petit peu

Figure 77 : le questionnaire distribué sur les 14 cabinets dentaires

I.3. Visualisation des données relatives aux 08 cas affectés par la fluorose dentaire :

I.3.1. Répartition des cas selon le sexe :

Tableau 07: Répartition selon le sexe

| Sexe     | Effectif | %   |
|----------|----------|-----|
| Males    | 04       | 50  |
| Femelles | 04       | 50  |
| Total    | 08       | 100 |

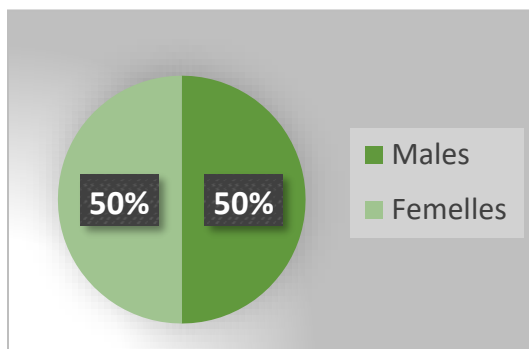


Figure 78: Répartition selon le sexe

I.3.2. La principale source d'eau potable :

Tableau 08 : La principale source d'eau

| La principale source d'eau | Effectif | %    |
|----------------------------|----------|------|
| Eau minérale               | 03       | 37.5 |
| Eau de source              | 02       | 25   |
| Eau de puit                | 03       | 37.5 |

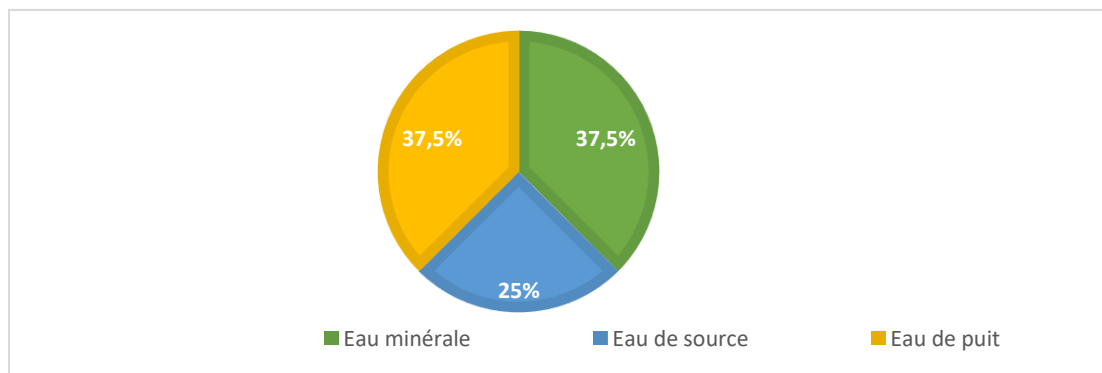


Figure 79: La principale source d'eau

I.3.3.La consommation du thé :

Tableau 09 : Réponses de la consommation du thé

| Réponses | Effectif | %    |
|----------|----------|------|
| Non      | 05       | 62.5 |
| Oui      | 03       | 37.5 |

Tableau 10 : Estimation de la consommation du thé

| Réponse par oui | Effectif | %    |
|-----------------|----------|------|
| Trop            | 0        | 0    |
| Parfois         | 02       | 25   |
| Un petit peu    | 01       | 12.5 |

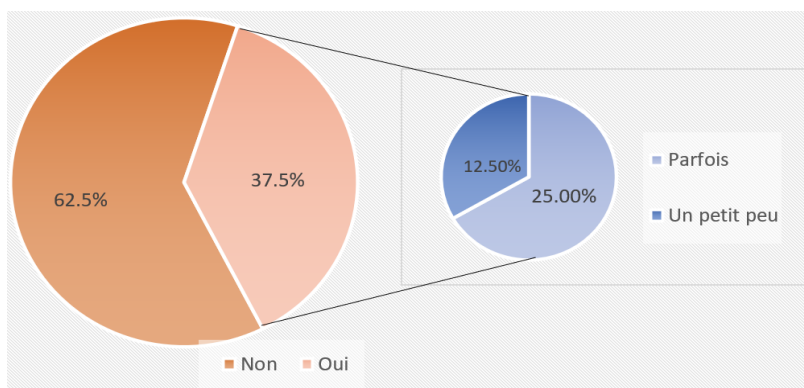


Figure 80: La consommation du thé

I.3.4. La consommation de jus de fruits

Tableau 11 : Réponses de la consommation de jus de fruit

| Réponses | Effectif | %    |
|----------|----------|------|
| Non      | 01       | 12.5 |
| Oui      | 07       | 87.5 |

Tableau 12 : Estimation de la consommation de jus de fruit

| Réponse par oui | Effectif | %    |
|-----------------|----------|------|
| Trop            | 03       | 37.5 |
| Parfois         | 01       | 12.5 |
| Un petit peu    | 03       | 37.5 |

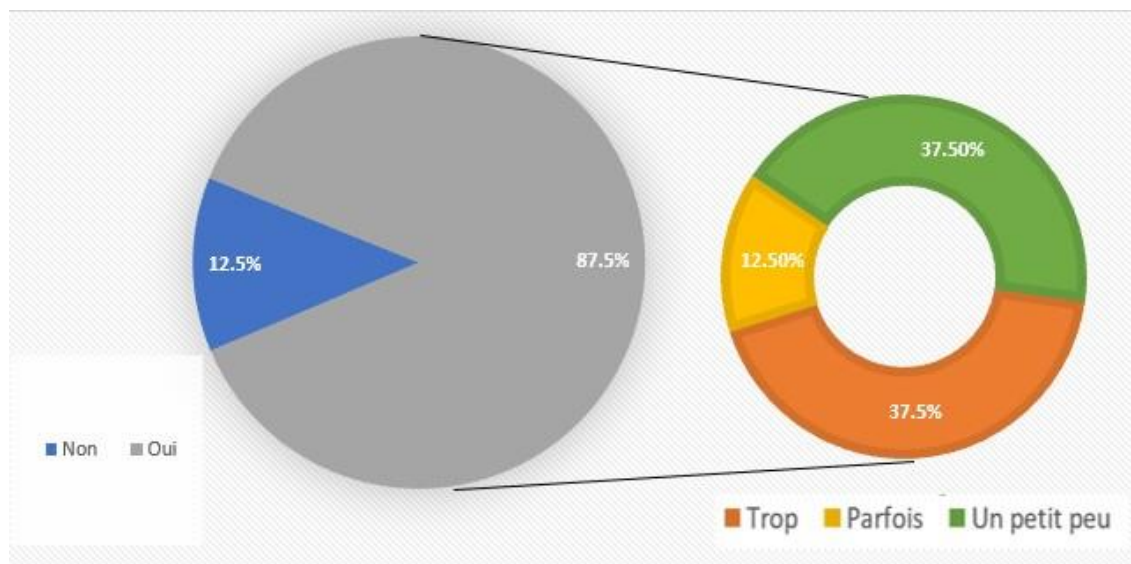


figure 81: La consommation de jus de fruit

### I.3.5. La consommation des boissons gazeuses

Tableau 13 : Réponses de la consommation des boissons gazeuses

| Réponses | Effectif | %   |
|----------|----------|-----|
| Non      | 00       | 00  |
| Oui      | 08       | 100 |

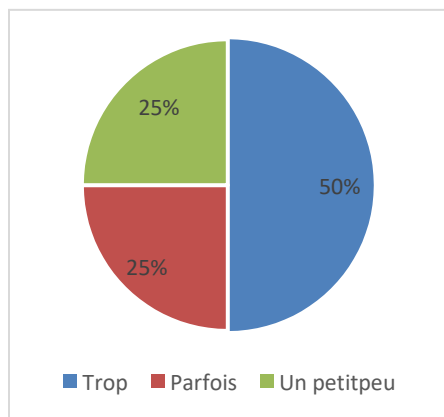


Figure 82: la consommation des boissons gazeuses

Tableau 14 : Estimation de la consommation des boissons gazeuses

| Réponse par oui | Effectif | %  |
|-----------------|----------|----|
| Trop            | 04       | 50 |
| Parfois         | 02       | 25 |
| Un petit peu    | 02       | 25 |

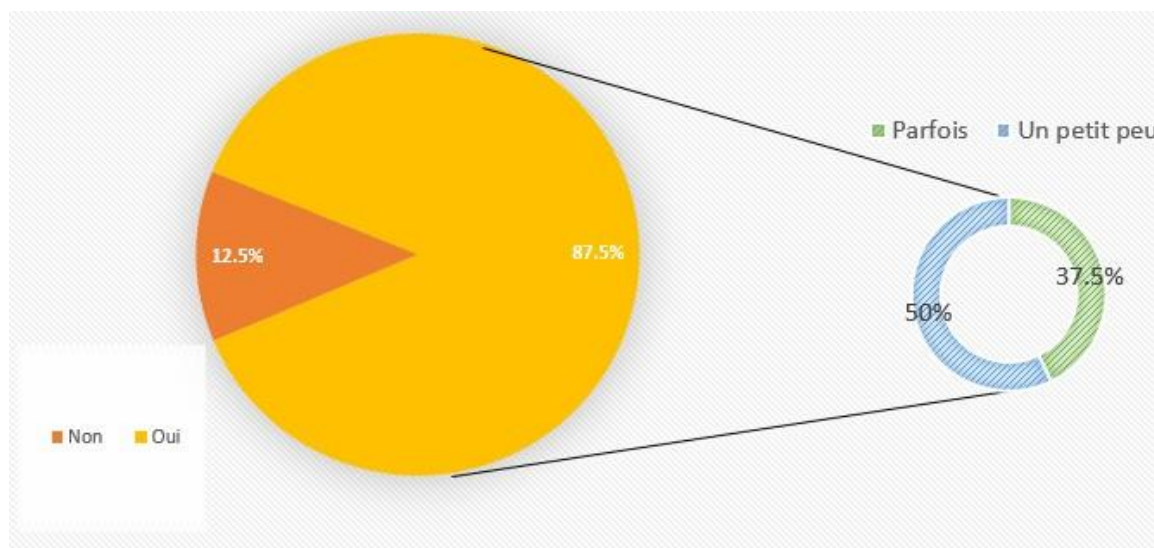
## I.3.6. La consommation des dattes

**Tableau 15 : Réponses de la consommation des dattes**

| Réponses | Effectif | %    |
|----------|----------|------|
| Non      | 01       | 12.5 |
| Oui      | 07       | 87.5 |

**Tableau 16 : Estimation de la consommation des dattes**

| Réponse par oui | Effectif | %    |
|-----------------|----------|------|
| Trop            | 00       | 00   |
| Parfois         | 03       | 37.5 |
| Un petit peu    | 04       | 50   |



**Figure 83: la consommation des dattes**

I.3.7. Le brossage des dents

Tableau 18 : Réponses de brossage des dents

| Réponses | Effectif | %    |
|----------|----------|------|
| Non      | 01       | 12.5 |
| Oui      | 07       | 87.5 |

Tableau 17 : Estimation de rythme de brossage des dents

| Réponse par oui  | Effectif | %    |
|--|----------|------|
| Trop   | 00       | 00   |
| Parfois  | 02       | 25   |
| Je ne m'en souviens pas, mais je me brossais les dents | 05       | 62.5 |

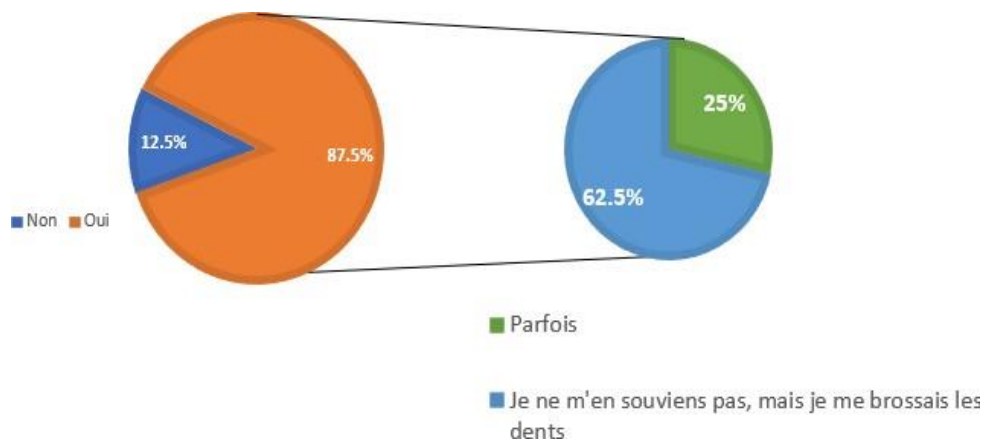


Figure 84: Brossage des dents



I.3.8. l'incidence de la carie dentaire

Tableau 19 : l'incidence de la carie dentaire

| Réponses | Effectif | %    |
|----------|----------|------|
| Oui      | 05       | 62.5 |
| Jamais   | 00       | 00   |
| Rarement | 03       | 37.5 |

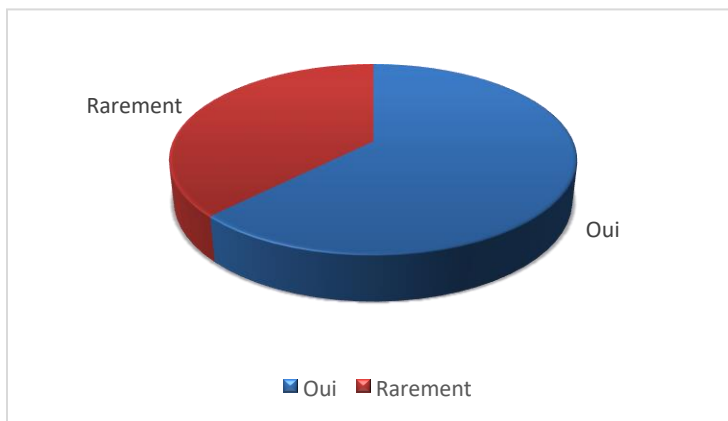


Figure 85: l'incidence de la carie dentaire

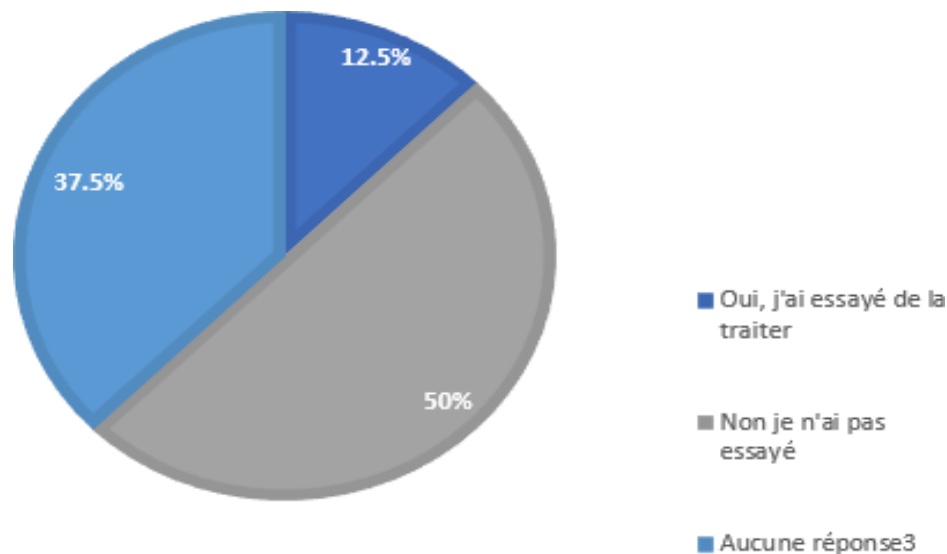
I.3.9. Que savez-vous sur la fluorose dentaire ?

Tableau 20 : un tableau qui fait apparaître si les cas étudiés sont conscients de la fluorose dentaire

| Réponses       | Effectif | %   |
|----------------|----------|-----|
| Oui je sais    | 00       | 00  |
| je ne sais pas | 08       | 100 |

Tableau 21 : un tableau qui fait apparaître les cas qui sont intéressés pour traiter la fluorose dentaire

| Réponse par oui                | Effectif | %    |
|--------------------------------|----------|------|
| Oui, j'ai essayé de la traiter | 01       | 12.5 |
| Non je n'ai pas essayé         | 04       | 50   |
| Aucune réponse                 | 03       | 37.5 |



**Figure 86 : présentation de cas qui sont intéressés pour traiter la fluorose dentaire**

### I.4. Résultats et discussion

- Dans la population étudiée, nous avons le même nombre de femmes et d'hommes (04 femelles et 04males)

- Le fluor se trouve naturellement dans les eaux souterraines et sa concentration diffère selon la région géologique. La fluoration de l'eau est un problème international et l'Algérie est classée parmi les pays qui sont affectés par une fluorose endémique due à l'eau potable fluorée (UNICEF 1999).

- 37.5% des cas ont bu l'eau minérale et l'eau de puit
- 25% des cas ont bu l'eau de source

-la fluorose dentaire est plus fréquente dans le sud de l'Algérie, où des aliments comme le thé et les dattes sont très consommés. Ces cas ont été recueillis au nord de l'Algérie où ces aliments sont courants mais moins consommés que dans le sud :

\*37.5% ont consommé du thé dont le rythme de consommation est jugé :

- **Parfois** dans 25% des cas
- **Un petit peu** dans 12.5% des cas

\*62.5% ils ne consommaient pas de thé

\*87.5% ont consommé des dattes dont le rythme de consommation est jugé :

- **Parfois** dans 37.5% des cas
- **Un petit peu** dans 50% des cas

\*12.5% ils ne consommaient pas des dattes

- la plupart des boissons gazeuses et des jus de fruits sont à base d'eau fluorée, ce qui crée un véritable danger :

\*87.5% ont consommé du jus de fruits dont le rythme de consommation est jugé :

- **Trop** dans 37.5% des cas
- **Parfois** dans 12.5% des cas
- **Un petit peu** dans 37.5% des cas

\*12.5% ils ne consommaient pas de thé

\*100% ont consommé des boissons gazeuses dont le rythme de consommation est jugé :

- **Trop** dans 50% des cas
- **Parfois** dans 25% des cas
- **Un petit peu** dans 25% des cas

-Le risque de fluorose dentaire est plus élevé chez les enfants de moins de 6 ans, et surtout chez ceux de moins de 2 ans car ils sont plus susceptibles d'avaler du dentifrice fluoré lors du brossage des dents :

\* 87.5% se brossaient les dents dont le rythme est jugé:

- **Parfois** dans 25% des cas
- **Je ne m'en souviens pas, mais je me brossais les dents** dans 62.5% des cas

\*12.5% ne se brossaient pas les dents

-De nombreuses études montrent que les personnes atteintes de fluorose sont relativement résistantes à la carie dentaire. En cas de fluorose modérée à sévère, les dents sont affaiblies et subissent des dommages physiques permanents. :

\* 62.5% ont subi une carie dentaire

\*37.5% ont rarement subi une carie dentaire

-la connaissance des cas étudiées à propos de leurs affection médicale est également faible :

\*100% des cas ne savent pas que les taches brunes sur leurs dents sont dues à la fluorose dentaire

\*Un cas seulement a essayé de traiter la fluorose sans le savoir avant,04 cas n'ont pas essayé et 03 cas n'ont pas répondu à cette question.

### I.5.Conclusion

Ces données ont été recueillies pour une étude cas-témoins qui est efficace pour les maladies rares ou les maladies avec une longue période de latence entre l'exposition et la manifestation de la maladie. Comme la fluorose dentaire, mais en même temps elle a ses limites, surtout en ce qui concerne la qualité des données, car elles reposent sur la mémoire. Lorsque les gens répondent à des questions sur leur exposition antérieure à certains facteurs de risque, leur capacité de se souvenir peut-être peu fiable. En plus ,il est difficile de trouver un groupe témoin approprié.

Même si cette étude n'a pas été réalisée, mais on peut conclure quelques points importants :

-la fluorose dentaire reste un problème sérieux en Algérie, et les parents devrait être conseillé sur les risques qu'il comporte, en particulier pour ses enfants, lorsque le risque de fluorose dentaire est plus élevé chez les enfants de moins de 6 ans, et surtout chez ceux de moins de 2 ans car à côté de la fluoration de l'eau potable , ils sont plus susceptibles d'avaler du dentifrice fluoré lors du brossage des dents, où la surveillance des parents est une nécessité ici.

- La fluoration de l'eau potable est considérée comme le principal facteur de risque de la fluorose, et les parties prenantes devraient prendre des mesures, là où les solutions déjà existent, comme la défluoration des eaux.

---

# Conclusion

---

## Conclusion

---

Isolé pour la première fois en 1886 en France, le fluor est aujourd'hui omniprésent dans nos pharmacies, mais aussi dans notre environnement. L'action du fluor dans la prévention de la carie dentaire, apparait à une concentration précise. Si ce dosage est dépassé, très vite, une toxicité peut apparaître.

Sa très large utilisation industrielle fait que l'on retrouve du fluor aussi bien dans les médicaments que dans les poêles Tefal®, voire même dans l'atmosphère. De plus, du fluor est naturellement présent dans les eaux (eaux embouteillées, eau de distribution, ...) et dans certains aliments.

La population est donc soumise à un apport en fluor via des produits de santé, mais aussi via son environnement (eau consommée, alimentation, thé,...).

La dose adéquate de fluor, provenant de toutes les sources, est estimée à 0,05 mg/kg/jour et ne doit pas dépasser 1mg par jour. Lorsque cette dose est dépassée, il peut apparaître une toxicité. La dose toxique probable (toxicité aiguë) est estimée à 5mg/kg.

Une toxicité chronique est également possible. Celle-ci est le plus souvent liée à la consommation d'une eau trop concentrée en fluor. Une fluorose dentaire peut se manifester lorsque la concentration est supérieure à 1,5 mg/L. A long terme, au-delà de 3 mg/L, une fluorose osseuse est susceptible de se produire.

Pour éviter l'apparition de cette toxicité, il incombe à tous les professionnels de santé, de vérifier avant chaque prescription/délivrance, que la supplémentation fluorée est adaptée. La réalisation d'un bilan fluoré individualisé est donc essentielle.

Il y a donc beaucoup de discussions dans le monde, sur les effets indésirables et toxiques du fluor chez l'homme. Ce sujet d'actualité en matière de santé publique et de recherche a suscité de nombreuses études ne cessant de paraître pour tenter d'approfondir nos connaissances et notre maîtrise dans ce domaine, et de réels progrès ont déjà été réalisés, notamment en ce qui concerne la connaissance du mode d'action du fluor.

Sachant qu'en Algérie, il existe des zones endémiques de fluorose dentaire, ce qui nous a poussé à faire une petite étude statistique, cependant, nous avons constaté que 100% des cas ne savent pas que les taches brunes sur leurs dents sont dues à la fluorose, ce qui montre à quel point ces personnes sont négligents à l'égard de leur santé dentaire.

Ces risques peuvent nous inciter à jeter nos tubes de dentifrice ou à privilégier ceux sans fluor mais... il ne faut pas le faire. Le danger est simplement d'en ingérer trop. Il est donc préférable de l'appliquer localement grâce aux dentifrices et aux bains de bouche et en contrôlant le dosage. Pour un enfant, on préconise 2 à 3 brossages par jour avec un petit pois de dentifrice, qui contient une dose de fluor adaptée à son âge. Les âges inscrits sur les tubes de dentifrice ne servent pas qu'au marketing pour un goût fraise ou banane, cela correspond à des dosages différents.

# Références bibliographiques

- 1- Le fluor et ses composés .Henri Moissan.1900.Consulté le Octobre 28 ,2019  
sur:[http://zafira.univ-lemans.fr/LABO/reseau-fluor/Documents/Moissan/Livre\\_Le%20fluor%20et%20ses%20composes\\_Henri%20MOISSAN\\_1900.pdf](http://zafira.univ-lemans.fr/LABO/reseau-fluor/Documents/Moissan/Livre_Le%20fluor%20et%20ses%20composes_Henri%20MOISSAN_1900.pdf)
- 2- Chemistry of fluorine. August 15, 2020.Chemistry of fluorine (z=9).Consulté le Janvier 05,2020 sur chemistry libretexte :  
[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic\\_Chemistry/Modules\\_and\\_Websites\\_\(Inorganic\\_Chemistry\)/Descriptive\\_Chemistry/Elements\\_Organized\\_by\\_Block/2\\_p-Block\\_Elements/Group\\_17%3A\\_The\\_Halogens/Z009\\_Chemistry\\_of\\_Fluorine\\_\(Z9\)](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Inorganic_Chemistry/Modules_and_Websites_(Inorganic_Chemistry)/Descriptive_Chemistry/Elements_Organized_by_Block/2_p-Block_Elements/Group_17%3A_The_Halogens/Z009_Chemistry_of_Fluorine_(Z9))
- 3- Josik Portier.Fluor.eu.universalis .Consulté le Novembre 10,2019 sur :  
<https://www.universalis.fr/encyclopedie/fluor/1-etat-naturel-et-preparations/#:~:text=Le%20fluor%20est%20un%20%C3%A9l%C3%A9ment,toujours%20%C3%A0%20l'%C3%A9tat%20combin%C3%A9.&text=Le%20fluor%20est%20aussi%20pr%C3%A9sent,et%20principalement%20dans%20les%20grain%C3%A9s>.
- 4- Fluorospar statistics and informations.USGS.consulté le Decembre04,2019  
sur:<https://www.usgs.gov/centers/nmic/fluorospar-statistics-and-information>
- 5- Fluorine.chemistry explained.Consulté le Décembre 02,2019  
sur:[http://www.chemistryexplained.com/elements/C-K/Fluorine.html#:~:text=Physical%20properties,C%20\(%2D363.30%C2%B0F\)](http://www.chemistryexplained.com/elements/C-K/Fluorine.html#:~:text=Physical%20properties,C%20(%2D363.30%C2%B0F)).
- 6- Fluorine propertis.Consulté le Decembre09,2019  
sur :<http://www.elementalmatter.info/fluorine-properties.htm>
- 7- Ronald Pomeroy.Janvier 2015.Consulté le Novembre27,2019  
sur :[https://www.researchgate.net/publication/289539333\\_The\\_Reactivity\\_of\\_Fluorine](https://www.researchgate.net/publication/289539333_The_Reactivity_of_Fluorine)
- 8-<https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/anions-chlorure/fluorure/>
- 9- Ayoub BENSAKHRIA, 14 janvier, 2015, Dosage des fluorures ,consulté le Novembre 15, 2020 sur Analytical toxicology :<https://www.analyticaltoxicology.com/dosage-des-fluorures/>
- 10- NIH.Juiellet 2018.The story of fluoridation.Consulté le Mars,2019  
sur:<https://www.nidcr.nih.gov/health-info/fluoride/the-story-of-fluoridation>
- 11- Matthew Hoffman.2015.Webmed.Consulté le Mars12,2020  
sur:<https://www.webmd.com/oral-health/picture-of-the-teeth#1>
- 12- Dent et hygiène dentaire.Consulté le Avril,01 2020  
sur:<https://www.afblum.be/bioafb/dents/dents.htm>

13- Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans.Consulté le Mars 20,2020

sur

:[https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf)

14- James S. Wefel, Robert V. Faller. Mechanism of Action of Fluoride. Dental care.com Consulté le Avril 14,2020 sur :<https://www.dentalcare.com/en-us/professional-education/ce-courses/ce94/mechanism-of-action-of-fluoride>

15- Raj Kumar Goel , Hamdard Nagar, Mamta Khatak.Juillet-December 2010.Salvadora persica.NCBI.Consulté le May 03,2020 sur :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249923/>

16- Ahmad Al-Muhaideb.Janvier-Février 2010. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT ImagingIn Oncology.NCBI.Consulté le Avril 20,20 sur :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101722/>

17- Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry.Volume 22,2007.The role of fluorine in medicinal chemistry23Février 20007.Consulté le Avril 15,2020sur :

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14756360701425014>

18- US.FOOD AND DRUG.10 Octobre 2019. FLUORODOPA F 18.Consulté le Avril20,2020 sur : <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-fluorodopa-f-18>

19- Sina Ebnesajjad. in Expanded PTFE Applications Handbook,2017.

POLYTETRAFLUOROETHYLEN.Science direct.Consulté le Avril18,2020sur:

<https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/polytetrafluoroethylene>

20- Sara J Grethlein. Decembre 11, 2018. Blood Substitutes.Consulté le Mars 20,2020 sur :

<https://emedicine.medscape.com/article/207801-overview>

21- Mina Mahrous.Avril 2014.Fluorine in medicinal chemistry.Research gate.Consulté le Mai 2, 2020 sur:

[https://www.researchgate.net/publication/264397907\\_Review\\_Fluorine\\_in\\_Medicinal\\_Chemistry](https://www.researchgate.net/publication/264397907_Review_Fluorine_in_Medicinal_Chemistry)

22- Progress in medicinal chemistry. Volume54,2015,p 65-133.Chapter two:Fluorinein medicinal chemistry.Consulté le Mai 02,2020 sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079646814000046>

23- Hans-Joachim Böhm Prof.. David Banner. Stefanie Bendels. Manfred

Kansy.28Avril,2004.Fluorine in medicinal chemistry.Chemistry Europe.Consulté le Mai06,2020 sur:<https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cbic.200301023>

24- Santhosh Penta. 5 Fevrier 2016. Chapter 3 - Antitumor Agents Consulté le Mars 25,2020 sur Science directe :<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128037973000035>



25- FDA Drug Development and Drug Interactions: Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers Consulté le Avril 03,2020 sur FDA .US FOOD AND DRUG:<https://www.drugbank.ca/drugs/DB06191>

26- MUMBAI,India,20juin,2020.GlenmarkBecomes theFirstPharmaceuticalCompanyinIndiato ReceiveRegulatoryApprovalforOralAntiviralFavipiravirfortheTreatmentofMildtoModerateCOVID-19.ConsultéleJuillet06,2020surDRUGS.COM:[https://www.drugs.com/clinical\\_trials/glenmark-becomes-first-pharmaceutical-india-receive-regulatory-approval-oral-antiviral-favipiravir-18660.html](https://www.drugs.com/clinical_trials/glenmark-becomes-first-pharmaceutical-india-receive-regulatory-approval-oral-antiviral-favipiravir-18660.html)

27- FUJIFILM ToyamaChemical.31Mars2020.FujifilmAnnounces theStartofaPhaseIII Clinical Trial of Influenza Antiviral Drug Avigan (favipiravir) on COVID-19 in Japan and Commits to Increasing Production.ConsultéleAvril10,2020surDrugs.com:[https://www.drugs.com/clinical\\_trials/fujifilm-announces-start-phase-iii-clinical-trial-influenza-antiviral-avigan-favipiravir-covid-19-18505.html](https://www.drugs.com/clinical_trials/fujifilm-announces-start-phase-iii-clinical-trial-influenza-antiviral-avigan-favipiravir-covid-19-18505.html)

28- Vidal.14 Mai 2020.Lansprazole.Consulté le Mai 11,2020 sur : <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3349-LANSOPRAZOLE-ARROW.html>

29- Vidal.14 Mai 2014.Sitagliptine.Consulté le Mai 14,2020 sur : <https://www.vidal.fr/substances/22893/sitagliptine/>

30- Zosuquidar.DRUGBANK.Consulté le Mai 28,2020 sur : <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06191>

31- La fluorose dentaire,etiologie,diagnostics et prise en charge au cabinetdentaire.2014 (thèse).Consulté le Juin 01 ,2020 sur : <https://pepите-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/86d95d7d-4734-49b4-83aa-9ebe2aae9bcb>

32- Djafer R.Toxicologie de fluor.Consulté le Juin 15,2020 sur : <http://facscm.univ-annaba.dz/wp-content/uploads/2020/05/fluor.pdf>

33- FLASH ARIA .Octobre 2015. Acide fluorhydrique le pire des acides ?.Consulté Le Mai 05, 2020 : [https://www.aria.developpement-durable.gouv.fr/wp-content/uploads/2015/10/Flash-ARIA\\_HF\\_octobre\\_2015.pdf](https://www.aria.developpement-durable.gouv.fr/wp-content/uploads/2015/10/Flash-ARIA_HF_octobre_2015.pdf)

34-POISON FACTS. High chemicals:Fluorine.Consult2 le juin 08,2020 sur : <https://www.kansashealthsystem.com/-/media/Files/PDF/Poisons/Fluorine.pdf>

35- Jinnah Sindh, Al Madinah Al Munawwarah, Muhammad Sohail Zafar.Aout 2017. Potential fluoride toxicity from oral medications: A review.NCBI.consulté le Juin 14,2020 sur: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651468/#:~:text=Further%20absorption%20can%20be%20minimized,toxicity%20\(25%2C40\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651468/#:~:text=Further%20absorption%20can%20be%20minimized,toxicity%20(25%2C40))

36-Ali Akbar Mohammadi, Mahmood Yousefi, Mehdi Yaseri, Mohsen Jalilzadeh, and Amir Hossein Mahvi. 11 Décembre 2017. Skeletal fluorosis in relation to drinking water in rural areas of West Azerbaijan, Iran. NCBI. consulté le Juin 15, 2020 sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725489/>

37-Pamela DenBesten and Wu Li. 23 Juin 2011. Chronic Fluoride Toxicity: Dental Fluorosis. NCBI. Consulté le Juin 17, 2020 sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3433161/>

38- Etiologie et diagnostic différentiel des taches blanches dans le secteur incisivo-canin (thèse). 7 Septembre 2018. Consulté le Juin 21, 2020 : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01870037/document>

39- WATER front. Décembre 1999. A future global agenda for children: The links with sanitation, hygiene, water and environment. Consulté le Juin 02, 2020: <https://www.unicef.org/wash/files/wf13e.pdf>

40- Mme. BELMABDI Amel, MESSAITFA Amar. 19 et 20 Janvier 2011. DANS DEUX COMMUNAUTES DU SUD-EST ALGERIEN OUARGLA ET EL-OUED. Consulté le Juin 27, 2020 sur : [http://manifest.univ-ouargla.dz/documents/Archive/Archive%20Faculte%20des%20Sciences%20et%20Technologies%20et%20des%20Sciences%20de%20le%20Matiere/Seminaire\\_International\\_sur\\_la\\_Ressource\\_en\\_eau\\_au\\_sahara\\_Evaluation\\_Economie\\_et\\_Protection\\_le\\_19\\_et\\_20\\_janvier%202011/BELMABDI%20Amel.pdf](http://manifest.univ-ouargla.dz/documents/Archive/Archive%20Faculte%20des%20Sciences%20et%20Technologies%20et%20des%20Sciences%20de%20le%20Matiere/Seminaire_International_sur_la_Ressource_en_eau_au_sahara_Evaluation_Economie_et_Protection_le_19_et_20_janvier%202011/BELMABDI%20Amel.pdf)

41- Paula M. Koenigs, Robert V. Faller. Fundamentals of Dentifrice: Oral Health Benefits in a Tube. Consulté le Mars 01, 2020 sur [dentalcare.com](https://www.dentalcare.com/en-us/professional-education/ce-courses/ce410/fluoride-s-mechanism-of-action) : <https://www.dentalcare.com/en-us/professional-education/ce-courses/ce410/fluoride-s-mechanism-of-action>

42-Tubert-Jeannin S, Auclair C, Amsallem E, Tramini P, Gerbaud L, Ruffieux C, Schulte AG, Koch MJ, Rège-Walther M, Ismail A. 7 Décembre. Les suppléments de fluor Cocharne. Consulté le Juillet 01, 2020 sur:

[https://www.cochrane.org/fr/CD007592/ORAL\\_les-supplements-de-fluor-comprimes-gouttes-pastilles-ou-gommages-macher-pour-la-prevention-de-la-carie](https://www.cochrane.org/fr/CD007592/ORAL_les-supplements-de-fluor-comprimes-gouttes-pastilles-ou-gommages-macher-pour-la-prevention-de-la-carie)

43- <https://www.wikipedia.org/>

44- <https://www.drugbank.ca/>

# Résumé

Ce travail a pour objectif d'étudier l'élément chimique fluor, ses composés pharmaceutiques et sa toxicité.

A cause de ses propriétés, le fluor est utilisé en médecine. Les médicaments contenant du fluor sont utilisés comme anesthésiques, des antibiotiques, des agents anticancéreux et anti-inflammatoires, et dans de nombreuses autres applications.

Le fluor est capable de durcir l'émail de la dent. Il la rend plus résistante aux attaques acides des bactéries qui sont à l'origine des caries. A forte dose si l peut au contraire être néfaste. Il peut empêcher l'émail de se former normalement (fluorose dentaire).

Le meilleur moyen de protection est la prévention, surtout des enfants, car ils sont exposés au risque de fluorose dentaire.

**Mots clés :** Fluor, Fluorose dentaire, Fluorose osseuse, Toxicité aiguë, Toxicité chronique, composés pharmaceutiques.

# Abstract

The aim of this work is to study the chemical element fluorine, its pharmaceutical compounds and its toxicity.

Because of its properties, fluorine is used in medicine. Drugs containing fluorine are used as anesthetics, antibiotics, anti-cancer and anti-inflammatory agents, and in many other applications.

Fluorine is capable of hardening tooth enamel. It makes it more resistant to the acid attacks of the bacteria that cause caries. In high doses, fluoride can be harmful and can prevent the normal formation of enamel (dental fluorosis).

The best protection is prevention, especially for children, because they are at risk of dental fluorosis.

**Keywords:** Fluorine, Dental Fluorosis, Bone Fluorosis, Acute Toxicity, Chronic Toxicity, Pharmaceutical Compounds.