

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Salah Bounider CONSTANTINE 3



FACULTE DE MEDECINE
Département de pharmacie



Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Intitulé du mémoire

Le FLUOR : Toxicité Et Utilisation Thérapeutique

Soutenu publiquement le 30/09/2021

Présenté par :

- ❖ Kouhil Khaoula
- ❖ Belamri Roumaissa
- ❖ Azzouza Henda

Encadré par :

Dr. Chaguer Mounia

Membre de jury :

- Dr. Derradj
- Dr. Mecheri

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020/2021

Tables Des Matières

| | |
|------------------------------|-----|
| Liste des figures | I |
| Liste des tableaux | II |
| Liste des abréviations | III |
| Introduction | 1 |

Partie Bibliographique

| | |
|--|----------|
| Chapitre I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE | 4 |
| I.1 Histoire et découverte du fluor | 5 |
| I.2 Elément fluor | 7 |
| I.2.1 Propriétés du fluor..... | 7 |
| I.3 Sources du fluor | 10 |
| I.3.1 Sources naturelles | 10 |
| I.3.1.1 Roches et sols (minéraux)..... | 10 |
| I.3.1.2 Atmosphère..... | 11 |
| I.3.1.3 Eau..... | 11 |
| I.3.1.4 Végétation..... | 12 |
| I.3.2 Sources anthropiques | 13 |
| I.3.3 Sources d'ingestion du fluor..... | 13 |
| I.4 Apport du fluor chez l'homme | 15 |
| I.4.1 Apports chez l'homme..... | 15 |
| I.4.2 Répartition des fluorures chez l'homme..... | 16 |
| I.5 Le devenir des Fluorures dans l'organisme humain | 16 |
| I.5.1 Absorption..... | 17 |
| I.5.2 Distribution | 18 |
| I.5.3 Elimination..... | 19 |
| I.5.3.1 Elimination urinaire..... | 19 |
| I.5.3.2 Elimination fécale..... | 20 |
| I.5.3.3 Salive | 20 |
| I.5.3.4 Sueur..... | 20 |
| I.5.3.5 Lait maternel..... | 20 |
| I.6 Rôle physiologique des fluorures | 20 |
| I.6.1 Mode d'action du fluor | 20 |

| | | |
|----------------------------------|--|-----------|
| I.6.1.1 | Mécanisme d'action des fluorures sur l'organe dentaire..... | 20 |
| I.6.1.1.1 | Par voie systémique (phase pré eruptive) | 21 |
| I.6.1.1.2 | Par voie topique (phase post eruptive)..... | 22 |
| I.6.1.2 | Mécanisme d'action des fluorures au niveau des tissus osseux | 23 |
| I.6.2 | Effets bénéfiques du fluor | 24 |
| I.6.2.1 | Effet carioprotecteur | 24 |
| I.6.2.2 | Effet sur l'ostéoporose..... | 24 |
| Chapitre II | Methodes D'analyses Et Determination Des Fluorures | 25 |
| II.1 | Introduction | 26 |
| II.2 | Echantillonnage et préparation | 26 |
| II.3 | Dosage des fluorures | 27 |
| II.3.1 | Dosage volumétrique | 27 |
| II.3.1.1 | Méthode utilisant comme réactif le zirconium | 28 |
| II.3.1.2 | Méthodes utilisant comme réactif le thorium | 29 |
| Avantages et inconvénients | | 31 |
| II.3.2 | Dosage colorimétrique | 31 |
| II.3.2.1 | Principe et théorie | 31 |
| II.3.2.2 | Appareillages..... | 32 |
| II.3.2.3 | Réactifs et étalons | 32 |
| II.3.2.4 | Protocole d'analyse..... | 32 |
| II.3.2.4.1 | Préparation de l'échantillon pour les fluorures..... | 32 |
| II.3.2.4.2 | Dosage des fluorures | 34 |
| Avantages et inconvénients | | 35 |
| II.3.3 | Dosage chromatographique par échange d'ions | 35 |
| II.3.3.1 | Intervalles de mesures | 35 |
| II.3.3.2 | Principe et théorie | 35 |
| II.3.3.3 | Appareillages et accessoires | 36 |
| II.3.3.4 | Réactifs et étalons | 36 |
| II.3.3.5 | Procédure analytique | 38 |
| II.3.3.5.1 | Etalonnage..... | 38 |
| II.3.3.5.2 | Dosage..... | 38 |
| Avantages et inconvénients | | 38 |
| II.3.4 | Dosage potentiométrique | 38 |
| II.3.4.1 | Principe..... | 39 |

| | | |
|---------------------|--|-----------|
| II.3.4.2 | Mode opératoire..... | 40 |
| | Réactifs | 40 |
| | Matériels | 40 |
| II.3.4.2.1 | Préparation des solutions etalons de fluorure de sodium..... | 41 |
| II.3.4.2.2 | Préparation des echantions..... | 41 |
| II.3.4.2.3 | Courbe d'étalonnage..... | 41 |
| | Avantages et inconvénients | 42 |
| II.3.5 | Dosage gravimétrique | 42 |
| II.3.6 | Dosage du fluor par les sels ferriques | 43 |
| II.3.7 | Dosage du fluor par les sels trivalents tels que les sels d'aluminium en solution neutre ou en solution basique..... | 43 |
| Chapitre III | : TOXICITE DU FLUOR..... | 45 |
| III.1 | Mode d'action des fluorures | 47 |
| III.1.1 | Perturbation du métabolisme | 47 |
| III.1.1.1 | Métabolisme glucidique..... | 47 |
| III.1.1.2 | Métabolisme protidique | 48 |
| III.1.1.3 | Métabolisme lipidique | 48 |
| III.1.2 | Action dans le sang | 48 |
| III.1.3 | Action sur les dents..... | 48 |
| III.1.4 | Action sur les glandes endocriniennes | 49 |
| | A/ Action sur la parathyroïde | 49 |
| | B/ Action sur la thyroïde | 49 |
| III.2 | Sources d'intoxication | 50 |
| III.2.1 | Symptomatologie | 50 |
| III.2.1.1 | Toxicité aigüe..... | 50 |
| III.2.1.1.1 | Effets du fluor gazeux..... | 50 |
| III.2.1.1.2 | Fluor aqueux | 51 |
| III.2.1.1.3 | Intoxication par ingestion du fluorure..... | 53 |
| | Traitement de l'intoxication aigüe..... | 53 |
| III.2.1.2 | Toxicité chronique des fluorures (la fluorose)..... | 54 |
| III.2.1.2.1 | Fluoroses osseuses | 54 |
| III.2.1.2.2 | Troubles nerveux..... | 57 |
| III.2.1.2.3 | Altération de la fonction rénale | 57 |
| III.2.1.2.4 | Fluorose dentaire..... | 58 |

| | | |
|---|---|-----------|
| III.2.1.2.5 | Atteinte de la glande thyroïde | 60 |
| III.2.2 | Facteurs majorant la toxicité du fluor | 60 |
| III.2.3 | Fluor et cancer..... | 61 |
| Chapitre IV : UTILISATION THERAPEUTIQUE ET ROLE DU PHARMACIEN | | 63 |
| IV.1 | Utilisation thérapeutique..... | 64 |
| IV.1.1 | Propriétés et effets du fluor..... | 64 |
| IV.1.2 | Médicament fluorés | 65 |
| IV.1.2.1 | Fluorure diamine d'argent..... | 65 |
| IV.1.2.2 | Fluoroquinolones | 66 |
| IV.1.2.3 | Fluconazole | 67 |
| IV.1.2.4 | Fluoxétine | 68 |
| IV.1.2.5 | Flunitrazepam | 69 |
| IV.1.2.6 | Fluindione | 69 |
| IV.1.3 | Produits radio pharmaceutiques fluorés a usage diagnostique | 70 |
| IV.1.3.1 | Fludésoxyglucose (^{18}F)..... | 70 |
| IV.1.3.2 | Florbétaben F-18..... | 71 |
| IV.1.4 | Substituts de sang | 72 |
| IV.1.4.1 | Polytétrafluoroéthylène..... | 72 |
| IV.1.4.2 | Sang artificiel « les fluorocarbures » | 72 |
| IV.2 | Rôle du pharmacien | 73 |
| IV.2.1 | Sources de fluor non- médicamenteuses..... | 73 |
| IV.2.1.1 | Eau de boisson | 73 |
| IV.2.1.1.1 | Eaux embouteillée | 74 |
| IV.2.1.1.2 | Eaux de distribution publique..... | 74 |
| IV.2.1.2 | Alimentation | 74 |
| IV.2.1.2.1 | Sel de table fluoré | 74 |
| IV.2.1.2.2 | Lait fluoré | 75 |
| IV.2.2 | Source de fluor via des produits de santé | 75 |
| IV.2.2.1 | Molécules..... | 76 |
| IV.2.2.2 | Produits à administration topique | 76 |
| A. | Dentifrices..... | 76 |
| B. | Bains de bouches..... | 78 |
| C. | Vernis fluoré..... | 79 |
| D. | Gels dentaires..... | 80 |

| | |
|--|----|
| E. Pâtes prophylactiques | 81 |
| F. Gommages à mâcher | 81 |
| IV.2.2.3 Produits à usage systémique | 81 |
| IV.2.3 Du point de vue clinique | 82 |
| BIBLIOGRAPHIE | 83 |

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

Sa très large utilisation industrielle fait que l'on retrouve aussi dans les médicaments que dans les poêles Tefal, voir même dans l'atmosphère. De plus, le fluor est naturellement présent dans les eaux et certains aliments.

Le dosage des fluorures dans les substances organiques ou minérales suppose la collecte, la préparation de l'échantillon, puis le dosage proprement dit. La préparation comporte en général une ou plusieurs des opérations suivantes : lavage, dessiccation, incinération, fusion, extraction acide, distillation ou diffusion. L'incinération et la fusion peuvent être nécessaires, respectivement, pour oxyder les matrices organiques ou libérer les fluorures de composés réfractaires. La séparation est pratiquée pour éliminer les produits gênants ou assurer une concentration du produit. Il existe de nombreuses méthodes pour doser les fluorures dans des échantillons correctement préparés. Les plus utilisées sont la colorimétrie, la chromatographie ionique et la potentiométrie.

La dose adéquate de fluor, provenant de toutes les sources, est estimée à 0,05 mg/kg/jour et ne doit pas dépasser 1 mg par jour. Lorsque cette dose est dépassée, ça peut provoquer une toxicité. La dose toxique probable (toxicité aigüe) est estimée à 5 mg/kg. Une toxicité chronique est également possible. Celle-ci est le plus souvent liée à la consommation d'une eau trop concentrée en fluor.

L'effet toxique le plus important des fluorures sur l'homme est l'ostéoporose fluorée ou fluorose squelettique, qui est endémique dans les régions où les sols et l'eau sont riches en fluorures. Les symptômes vont d'altérations histologiques squelettiques à une fluorose invalidante en passant par une augmentation de la densité osseuse, des altérations morphométriques et des exostoses. Une fluorose dentaire peut se manifester aussi mais le fluor possède une action bénéfique certaine, sur la prévention de la carie dentaire.

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.

Enfin, les pharmaciens doivent remplir leur mission de conseil, en aiguillant un patient souhaitant acheter un dentifrice vers un produit adapté.

Isolated in 1886 in Paris by Henri Moissan, fluorine has become an essential element not just in medicine and pharmacy, but also in many industrial applications.

due to the wide industrial use of fluorine , it can be found in medicines as well as in Tefal stoves, and even in the atmosphere. In addition, fluoride is naturally present in water and certain foods.

The determination of fluorides in organic or inorganic substances involves the collection and preparation of the sample, followed by the actual determination. The preparation generally comprises one or more of the following operations: washing, drying, incineration, smelting, acid extraction, distillation or diffusion. Incineration and smelting may be necessary, respectively, to oxidize organic matrices or release fluorides from refractory compounds. The separation is practiced to eliminate the troublesome products or to ensure a concentration of the product. There are many methods for determining fluorides in properly prepared samples. The most widely used are colorimetry, ion chromatography and potentiometry.

The adequate dose of fluoride from all sources of is estimated to be 0.05 mg / kg / day and should not exceed 1 mg per day. When this dose is exceeded, it may lead to an intoxication . The probable toxic dose (acute toxicity) is estimated at 5 mg / kg. Chronic toxicity is also possible. This is most often linked to the consumption of water that is too concentrated in fluorine.

The most important toxic effect of fluorides on humans is osteofluorosis , or skeletal fluorosis, which is endemic in areas where soils and water are rich in fluorides. Symptoms range from skeletal histological changes to disabling fluorosis, including increased bone density, morphometric changes and exostosis. Dental fluorosis can also occur, but fluoride has a definite beneficial effect on the prevention of tooth cavities .

To prevent this toxicity from occurring , it is the responsibility of all healthcare professionals to check before each prescription / dispensing that the fluoride supplementation is well adapted and suitable . It is therefore essential to carry out an individualized fluoride assessment.

Finally, pharmacists must fulfill their advisory mission, by referring a patient wishing to buy a toothpaste that contain fluoride to a more adapted product to his health status .

نجح العالم هنري موسون في عزل الفلور سنة 1886 بباريس؛ حيث أصبح عنصراً أساسياً ليس فقط في الطب والصيدلة بل أيضاً في العديد من الصناعات، وقد أدى استعماله الواسع في الصناعة إلى تنوع تواجده، حيث أنه يدخل في الأدوية وبعض الأغذية وأيضاً في مواد تفال و في الجو، إضافة إلى أنه يتواجد طبيعياً في الماء. يركز تحديد الفلور في المواد العضوية أو المعدنية أساساً على جمع العينات وتحضيرها، يليها التحديد الفعلي. التحضير يشتمل بصفة عامة على واحدة أو أكثر من العمليات التالية: الغسل، التجفيف، الحرق، الانصهار، الاستخلاص الحمضي، التقطير أو الانتشار. الحرق والانصهار بحيث من الضروري أن يكونا على التوالي، من أجل أكسدة المصفوفات العضوية أو تحرير فلوريدات من المركبات المقاومة للانصهار.

يتم تطبيق الفصل من أجل إزالة المواد المشوشة للتحديد أو معرفة تركيز المادة. هناك العديد من التقنيات التي تسمح بتحديد الفلور في العينات المحضرة بطريقة صحيحة، حيث أن الأكثر استعمالاً هي تقنية قياس الألوان، تقنية فصل الأيونات و تقنية قياس الجهد.

تقدر الجرعة المناسبة من الفلور من جميع المصادر بـ 0.05 مغ لكل كغ في اليوم والتي يجب عدم تجاوزها، أما عند حدوث العكس، فقد تظهر أعراض التسمم. تقدر الجرعة السمية المحتملة (السمية الحادة) بـ 5 مغ / كغ. التسمم المزمن ممكن أيضاً. غالباً ما يرتبط هذا باستهلاك المياه المركزة جداً بالفلور. أهم التأثيرات السامة للفلور على الإنسان هو هشاشة العظام، أو تسمم الهيكل العظمي بالفلور، وهو مرض يتمركز في المناطق التي تكون فيها التربة والمياه غنية بالفلوريدات. تتراوح الأعراض من التغيرات النسيجية الهيكلية إلى إعاقة التسمم بالفلور، بما في ذلك زيادة كثافة العظام، التغيرات الشكلية والتضخم. يمكن أيضاً أن يحدث تسمم الأسنان بالفلور، ولكن للفلوريدات تأثير فعال و واضح للوقاية من تسوس الأسنان.

لمنع حدوث هذه التسممات، تقع على عاتق جميع المتخصصين في الرعاية الصحية مسؤولية التحقق من كل وصفة طبية تحمل كميات الفلوريدات قبل صرفها والتأكد من أن الجرعة مناسبة. لذلك من الضروري إجراء تقييم فردي للفلور.

أخيراً، يجب على الصيادلة أداء مهمتهم الاستشارية، من خلال توجيه المريض الراغب في شراء معجون الأسنان إلى المنتج المناسب.