

Le fluorure

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de fluorure dans l'eau potable est de 1,5 mg/L.

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

À l'état libre, le fluor est un gaz diatomique de couleur jaune pâle. On ne le trouve jamais sous cette forme dans la nature, car il est chimiquement très réactif et se combine avec tous les autres éléments à l'exception des gaz inertes. Le fluor, communément présent dans la fluorine (CaF_2), la cryolithe (Na_3AlF_6) et la fluorapatite ($3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{F},\text{Cl})_2$), vient au 13^e rang des éléments les plus abondants.^{1,2}

Le fluor est utilisé dans la fabrication de l'aluminium, de l'acier, du verre, de l'émail, de la brique, de la poterie et du ciment, dans la production de substances chimiques fluorées et d'engrais phosphatés, dans la fonderie, le soudage et le brasage des métaux.^{3,4} Le fluorure de sodium (NaF) est utilisé dans la préparation de divers pesticides, y compris les insecticides et les produits de préservation du bois.⁵ On utilise des composés contenant du fluorure pour la fluoration artificielle de l'eau potable en vue de prévenir les caries dentaires.⁶ Les produits dentaires qui contiennent du fluorure sont maintenant très répandus; ils comprennent les pâtes dentifrice, les suppléments, les rince-bouche et les gels et vernis appliqués par les spécialistes.⁷ Le fluorure (principalement sous forme de NaF) a également été utilisé pour le traitement de l'ostéoporose.⁸

Le fluorure peut arriver dans le sol, dans l'air, dans l'eau et dans les aliments par l'intermédiaire de sources naturelles ainsi que de sources anthropiques. Environ 23 500 t de fluorures inorganiques sont libérées des sources anthropiques chaque année au Canada,⁴ alors que l'estimation pour les sources volcaniques du monde entier est de 60 à 6 000 kt par an.⁹ Le fluorure peut être naturellement présent dans les eaux de surface à la suite d'un dépôt de particules provenant de l'atmosphère ou d'une altération atmosphérique des roches et des sols contenant du fluorure. Les eaux souterraines peuvent également contenir de fortes concentrations de fluorure

en raison du lessivage des roches. Les usines de fabrication de produits chimiques et les étangs d'eaux résiduelles peuvent contribuer, directement par les effluents ou indirectement par volatilisation, à introduire du fluorure dans les sources d'eau brute.^{3,10} Les ions fluorure libres sont prédominants dans les solutions aqueuses, mais le fluorure peut être présent dans les tissus animaux et végétaux sous forme ionique (c.-à-d. inorganique) et non ionique.^{8,11}

Exposition*

Des études réalisées entre 1984 et 1989 dans plusieurs provinces ont révélé des concentrations moyennes de fluorure** dans l'eau potable non fluorée allant de <50 µg/L (seuil de détection) en Colombie-Britannique (non détecté dans trois sites) et sur l'Île-du-Prince-Édouard (détecté dans quatre sites sur 13; <50 à 70 µg/L) à 210 µg/L au Yukon (de <30 à 650 µg/L; seuil de détection <30 µg/L).¹²⁻¹⁴ Il est assez rare de trouver des niveaux élevés de fluorure présent à l'état naturel dans l'eau potable au Canada, bien qu'on ait signalé des niveaux atteignant 2 520-4 350 µg/L dans des collectivités du Québec, de la Saskatchewan et de l'Alberta.¹⁵ En 1986, on a distribué de l'eau potable artificiellement fluorée à environ 38 p. cent de la population canadienne.¹⁵ Entre 1986 et 1989, les concentrations moyennes de fluorure dans l'eau potable fluorée au Canada ont varié entre 730 µg/L (600 à 800 µg/L) à Terre-Neuve et au Labrador (trois sites) et 1 250 µg/L (1 200 à 1 300 µg/L) dans le Yukon (deux sites).¹⁵⁻¹⁸

Les concentrations habituelles de fluorure dans les aliments frais et cuits au Canada et aux États-Unis sont de 0,01 à 0,80 µg/g pour les produits laitiers, de 0,01 à 0,58 µg/g pour les fruits, de 0,04 à 4,57 µg/g pour les viandes, le poisson et les œufs, de 0,05 à 0,13 µg/g pour les matières grasses et de 0,02 à 0,86 µg/g pour les aliments à base de sucre.^{19,20} Lors d'une étude menée en

* La plupart des informations sur l'exposition présentées dans cette section proviennent d'études qui ont été examinées et critiquées (référence 39).

** Sauf spécification contraire, les concentrations de fluorure sont celles du fluorure inorganique.

1990 sur 172 eaux embouteillées provenant de tout le Canada, on a signalé une concentration moyenne de fluorure de 0,54 µg/g (543 µg/L; plage de <0,05 à 5,85 µg/g).²¹

La concentration de fluorure dans l'eau utilisée pour reconstituer ou préparer des boissons et des concentrés secs peut fortement modifier leur teneur en fluorure.²²⁻²⁴

Aux États-Unis, on a constaté que les concentrations de fluorure dans les préparations pour nourrissons reconstituées avec de l'eau contenant du fluorure à une concentration de 1,0 mg/L variaient entre 0,127 mg/L pour les préparations à base de lait prêtes à l'emploi et 0,854 mg/L pour les préparations en poudre à base de soja.²⁵ Une étude canadienne a montré que le lait des femmes qui consommaient de l'eau potable non fluorée (<0,16 ppm [mg/L] de fluorure) présentait une concentration moyenne de fluorure de 4,4 ng/g (µg/L), alors que le lait des femmes qui consommaient de l'eau potable fluorée (1 mg/L de fluorure) contenait du fluorure à une concentration de 9,8 ng/g.²⁶

On ne dispose d'aucune donnée canadienne sur les concentrations de fluorure dans l'air intérieur. Les concentrations mensuelles moyennes de fluorure (gazeux ou particulaire) dans l'air ambiant signalées dans une zone résidentielle de Toronto (Ontario) en 1981 allaient de 0,01 à 0,05 µg/m³, avec une moyenne de 0,03 µg/m³.²⁷

Les estimations des concentrations moyennes de fluorure dans le sol au Canada varient entre 6 ppm (µg/g) dans une forêt de Terre-Neuve (profondeur et plage non précisées) et 309 ppm (63 à 1 000 ppm à des profondeurs allant de 0 à 130 cm) dans 23 échantillons de comparaison prélevés par la Commission canadienne de pédologie (CCP).^{28,29}

Le produit dentaire contenant du fluorure le plus couramment utilisé est la pâte dentifrice. Au moins 95 p. cent des pâtes dentifrices vendues en Amérique du Nord contiennent du fluorure sous forme de NaF et/ou du monofluorophosphate disodique (MFP, ou Na₂PO₄F), à une concentration efficace de fluorure d'environ 1 000 ppm (µg/g).³⁰⁻³⁴ La quantité moyenne de pâte dentifrice ingérée lors du brossage par les enfants de 1 à 4 ans varie entre 0,13 et 0,39 g, alors que les adultes de 20 à 35 ans ingèrent en moyenne 0,04 g de pâte dentifrice par brossage.³⁵

Il existe d'autres produits dentaires qui contiennent du fluorure : les suppléments de fluorure (sous forme de pastilles ou de gouttes de NaF) pour les enfants qui appartiennent à des collectivités où l'eau n'est pas fluorée,^{36,37} les rince-bouche au fluorure, qui sont généralement utilisés dans le cadre de programmes scolaires dans les zones où les taux de caries sont élevés,³⁸ et les gels topiques au fluorure, qui sont d'ordinaire appliqués une ou deux fois par an par les dentistes.³³

Le tableau 1 présente une évaluation de l'apport quotidien de fluorure provenant de l'eau potable, de l'air, du sol, des aliments et des pâtes dentifrices pour deux groupes d'âge (de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus) de la population canadienne générale. Les apports quotidiens de fluorure provenant des suppléments, des rince-bouche et des gels n'ont pas été pris en considération car les données disponibles sur la proportion de la population générale qui utilise ces produits ou sur la quantité de fluorure ingérée lors de leur utilisation ont été jugées inadéquates. Toutefois, l'utilisation régulière de suppléments conformément aux recommandations de la Société canadienne de pédiatrie ou de l'Association dentaire canadienne pourrait ajouter de 19 à 76 µg/kg p.c. par jour aux apports quotidiens de fluorure chez les enfants d'âge préscolaire dans les collectivités où l'eau n'est pas fluorée.^{36,37} Chez les enfants de moins de 6 mois dont le poids corporel est de 7 kg et dont la consommation quotidienne de lait préparé ou de lait maternel est de 0,75 L, on estime que l'apport quotidien de fluorure varie entre 13,6 et 91,5 µg/kg p.c. pour les préparations et entre 0,47 et 1,05 µg/kg p.c. pour le lait maternel.³⁹

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Il existe plusieurs méthodes d'analyse pour le fluorure dans l'eau potable, telles la méthode de l'électrode sélective pour ions, la méthode colorimétrique au SPADNS, la méthode à la complexone et la chromatographie par échange d'ions. Les méthodes les plus fréquemment utilisées pour la surveillance de routine sont les méthodes de l'électrode sélective pour ions (qui convient pour 0,1-10 mg/L)⁴² et colorimétrique au SPADNS (qui convient pour 0,05-1,4 mg/L).⁴² La plage d'analyse de la méthode à la complexone est de 0,1 à 2,0 mg/L. La chromatographie par échange d'ions n'est généralement pas recommandée pour les analyses de routine du fluorure en raison de difficultés de quantification pour les faibles concentrations et d'interférences des acides organiques simples, mais elle peut être satisfaisante si l'on a recours à des techniques spéciales, telles la dilution de l'éluant ou l'éluant par gradient.⁴²

Les techniques d'élimination du fluorure de l'eau potable comprennent l'ajout de produits chimiques lors de la coagulation ou l'adoucissement pour éliminer le fluorure dans les floccs, les procédés d'échange d'ions ou d'adsorption et les techniques de déminéralisation, telles l'osmose inverse et l'électrodialyse.⁴³ L'adsorption sur alumine activée est probablement la technique la plus efficace et la plus fréquemment utilisée dans les usines de traitement municipales.⁴³⁻⁴⁵ On a obtenu des effluents

Tableau 1.

Apport quotidien de fluorure estimé pour les groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus pour la population générale au Canada^a

Groupe d'âge	Type de collectivité	Apport quotidien de fluorure de diverses sources (µg/kg p.c. par jour)						Proportion de l'apport quotidien total attribuée à l'eau potable ^g
		Eau potable ^b	Air ^c	Sol ^d	Aliments ^e	Pâte dentifrice ^f	Total	
7 mois à 4 ans ^h	Eau non fluorée	3,08 à 12,92	0,01	0,02 à 1,19	22,30	20,00 à 60,00	45,41 à 96,42	0,04 à 0,23 (0,15) ⁱ
	Eau fluorée	44,92 à 76,92	0,01	0,02 à 1,19	22,30	20,00 à 60,00	87,25 à 160,42	0,35 à 0,65 (0,50) ⁱ
20 ans et plus ^h	Eau non fluorée	1,07 à 4,50	0,01	0,002 à 0,09	30,08	1,14	32,30 à 35,82	0,03 à 0,13 (0,08) ⁱ
	Eau fluorée	15,64 à 26,79	0,01	0,002 à 0,09	30,08	1,14	46,87 à 58,11	0,33 à 0,46 (0,40) ⁱ

^a Apports quotidiens calculés à partir des données présentées dans le tableau 11 de la référence 39.

^b Estimation effectuée à l'aide des plages de concentration moyenne de fluorure chez les collectivités canadiennes où l'eau n'est pas fluorée (c.-à-d. de <50 µg/L en Colombie-Britannique et sur l'Île-du-Prince-Édouard à 210 µg/L au Yukon)¹²⁻¹⁴ et chez celles où l'eau est fluorée (c.-à-d. de 730 µg/L à Terre-Neuve et au Labrador à 1 250 µg/L au Yukon),¹⁵⁻¹⁸ en estimant que les individus des groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus consomment respectivement 0,8 et 1,5 L d'eau potable par jour.⁴⁰

^c Apport combiné de l'air intérieur et de l'air ambiant. Concentrations dans l'air intérieur jugées équivalentes aux concentrations dans l'air ambiant.³⁹ Apports estimés calculés à partir de la concentration moyenne dans l'air ambiant de Toronto (0,03 µg/m³),²⁷ en estimant que les individus des groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus consomment respectivement 5 et 20 m³ d'air par jour pour la respiration.⁴⁰

^d Estimation effectuée à partir de la plage de concentrations moyennes de fluorure dans le sol signalées pour un sol forestier de Terre-Neuve et pour 23 échantillons de comparaison de sol prélevés par la Commission canadienne de pédologie (CCP) (6-309 µg/g),^{28,29} en estimant que les individus des groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus consomment respectivement 50 et 20 mg de sol par jour.⁴⁰

^e Estimation effectuée en utilisant des données d'études sur les concentrations de fluorure dans divers groupes d'aliments au Canada et aux États-Unis^{19,20} et estimation de la consommation quotidienne de ces groupes d'aliments par les groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus.⁴⁰

^f Apport calculé à partir des estimations de quantités moyennes de pâte dentifrice ingérées lors du brossage (c.-à-d. respectivement de 0,13 à 0,39 g et de 0,04 g pour les groupes d'âge de 7 mois à 4 ans et de 20 ans et plus),³⁵ d'une concentration efficace de fluorure de 1 000 µg/g dans les pâtes dentifrices fluorées vendues au Canada^{34,41} et en estimant que les deux groupes d'âge se brossent les dents en moyenne deux fois par jour.³⁹

^g Calcul effectué comme suit :

Attribution minimale à l'eau potable = l'apport quotidien provenant de l'eau potable le plus faible ÷ (l'apport quotidien provenant de l'eau potable le plus faible + l'apport quotidien provenant de l'air + l'apport quotidien provenant du sol le plus élevé + l'apport quotidien provenant des aliments + l'apport quotidien provenant de la pâte dentifrice le plus élevé)

Attribution maximale à l'eau potable = l'apport quotidien provenant de l'eau potable le plus élevé ÷ (l'apport quotidien provenant de l'eau potable le plus élevé + l'apport quotidien provenant de l'air + l'apport quotidien provenant du sol le plus faible + l'apport quotidien provenant des aliments + l'apport quotidien provenant de la pâte dentifrice le plus faible)

^h Poids corporel estimé : groupe d'âge de 7 mois à 4 ans, 13 kg p.c.; groupe d'âge de 20 ans et plus, 70 kg p.c.⁴⁰

ⁱ Moyenne.

<1 mg/L d'une eau brute contenant 5 à 8 mg/L dans des installations de traitement en vraie grandeur utilisant cette technique; en pratique, la limite maximale de la concentration de fluorure dans l'influent est de 10 mg/L.⁴³ Le noir d'os est également utilisé pour l'adsorption, mais il est plus coûteux, sa capacité d'adsorption est plus faible et il est moins stable en fonctionnement continu que l'alumine activée.^{43,45}

Au Canada, la fluoration artificielle est généralement réalisée par ajout à l'eau brute de NaF, d'acide fluorosilicique (H₂SiF₆) ou de silicofluorure de sodium (Na₂SiF₆).^{44,46}

Effets sur la santé*

Besoins essentiels

Bien que Santé Canada ait par le passé classé le fluorure comme élément essentiel,⁴⁷ le ministère recommande maintenant que les besoins en fluorure soient uniquement basés sur l'effet bénéfique sur la carie dentaire et constate que les tentatives pour démontrer son caractère essentiel pour la croissance et la reproduction chez les animaux d'expérience n'ont pas été couronnées de succès.⁴⁸ Le National Research Council des États-Unis estime que le fluorure est un élément bénéfique pour les humains.⁴⁹

Absorption, distribution et excrétion

Le NaF ingéré est rapidement absorbé dans la voie gastro-intestinale.⁵⁰⁻⁵³ L'absorption de fluorure d'origine alimentaire a été supérieure à 90 p. cent lors d'études d'équilibre menées sur des volontaires humains.^{54,55} Chez les adultes et les enfants, les niveaux maximaux dans le plasma ont été atteints 30 à 60 minutes après ingestion de doses de fluorure (sous forme de NaF) allant de 0,5 à 10 mg.⁵⁶⁻⁵⁸ La solubilité dans l'eau des composés fluorés peut influencer leur absorption; le NaF est plus rapidement absorbé que le CaF₂ et le MFP, qui sont moins solubles.^{11,59}

La demi-vie du fluorure dans le plasma chez les humains et chez les lapins varie entre 2 et 11 heures après administration de doses orales simples ou multiples de NaF (3,0 à 40 mg de fluorure).^{57,60} Une partie du fluorure absorbé pouvant atteindre 75 p. cent peut se déposer dans les tissus calcifiés, le taux le plus élevé ayant été observé chez les enfants qui ont une croissance squelettique active ou chez les individus qui consomment de l'eau potable non fluorée.⁶¹ Environ 99 p. cent du fluorure total présent dans le corps se situe dans les tissus calcifiés (c.-à-d. les os et les dents), où il se substitue aux ions hydroxyles (OH⁻) dans l'hydroxyapatite pour former la fluorapatite.⁶²⁻⁶⁵ La dose, la durée d'exposition et le taux de renouvellement des éléments du squelette affectent les concentrations de fluorure dans les tissus calcifiés.^{54,66} Quoique les concentrations de fluorure dans les os augmentent avec l'âge, la quantité quotidienne retenue est inversement proportionnelle à l'âge; cela est dû à la plus grande aire superficielle des jeunes os hydratés pour la fixation du fluorure et à l'augmentation du rapport résorption/formation chez les personnes âgées.⁶⁷ Le fluorure peut être libéré des os par un mécanisme assez rapide d'échange d'ions interstitiel ou par un processus assez lent de remodelage osseux.⁶⁸

* La plupart des informations sur les effets sur la santé présentées dans cette section proviennent d'études qui ont été examinées et critiquées (référence 39). On a mis l'accent sur les études (menées sur les animaux de laboratoire et sur les humains) traitant de l'exposition orale au fluorure.

Bon nombre des facteurs qui ont un effet sur la fixation et la rétention du fluorure dans les os ont également un effet sur les concentrations de fluorure dans les dents, excepté que l'émail des dents et la dentine ne sont pas continuellement remodelés.¹¹ Les concentrations de fluorure dans l'émail diminuent avec la distance de la surface de la dent et varient également avec l'emplacement, l'usure superficielle, l'âge et le degré d'exposition aux fluorures systémiques et topiques.^{69,70}

Les concentrations moyennes de fluorure dans l'os iliaque signalées chez des adultes (de 60 ans) qui consomment de l'eau potable non fluorée (<0,1 ppm) et fluorée (0,97 ppm) ont été respectivement de 351 mg/kg (106-790 mg/kg) et de 1 090 mg/kg (347-2 360 mg/kg).⁷¹ On a signalé des concentrations de fluorure dans l'émail superficiel de 740 à 1 400 mg/kg et de 1 351 à 2 100 mg/kg chez des adultes de 20 ans et plus dans des collectivités où les concentrations de fluorure dans l'eau potable étaient respectivement de 0,1 et de 1 ppm.⁷² La concentration de fluorure dans la dentine est généralement 2 à 3 fois supérieure à la concentration dans l'émail.⁷³

Le fluorure est principalement excrété par l'urine, l'élimination corporelle quotidienne par la transpiration, la salive, le lait maternel et les fèces étant faible.^{67,74-76} Chez les humains adultes, environ 50 à 75 p. cent d'une dose orale de fluorure se retrouvent dans l'urine 24 heures après ingestion.^{57,77,78} Dans des conditions d'exposition relativement constantes, l'excrétion urinaire correspond assez bien aux niveaux de fluorure dans l'eau potable et est souvent utilisée comme indicateur d'exposition.¹¹

Le fluorure est facilement transféré par le placenta de la mère au fœtus.¹¹

Toxicités aiguë et à long terme

Chez les humains, l'ingestion de doses critiques de fluorure peut entraîner nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, fatigue, somnolence, coma, convulsions, arrêt cardiaque et mort.^{10,11,63,67,79} Les effets sont plus sévères après ingestion des sels de fluorure les plus solubles.¹¹ On a estimé que la DL₁₀₀ du fluorure chez un adulte moyen était de 32 à 64 mg/kg p.c. (sous forme de NaF) et on a signalé le décès d'enfants après ingestion de seulement <5 à 30 mg/kg p.c.^{11,67} La DL₅₀ du fluorure administré par voie orale chez les rats et les souris varie entre 25,5 et 45,7 mg/kg p.c. pour le fluorure d'étain (SnF₂),⁸⁰⁻⁸² entre 31 et 101 mg/kg p.c. pour le NaF⁸²⁻⁸⁶ et entre 54 et 102 mg/kg p.c. pour le MFP.^{82,84,86,87}

Lors d'essais biologiques approfondis sur la toxicité et la cancérogénicité à long terme du fluorure, menés par le National Toxicology Program (NTP), des groupes de rats F344/N et de souris B6C3F₁ mâles et femelles (70 à 100 par sexe et par dose) ont été exposés à une eau potable contenant 0, 25, 100 ou 175 ppm de NaF pendant 2 ans (apports estimés de 0,2, 0,8, 2,5 et 4,1 mg/kg p.c.

par jour pour les rats mâles, 0,2, 0,8, 2,7 et 4,7 mg/kg p.c. par jour pour les rats femelles; 0,6, 1,7, 4,9 et 8,1 mg/kg p.c. par jour pour les souris mâles, 0,6, 1,9, 5,7 et 9,1 mg/kg p.c. par jour pour les souris femelles). La teneur en fluorure dans la cendre d'os a augmenté tout au long de l'étude chez les deux espèces, les concentrations finales allant de 0,44 (témoins) à 5,26 (groupe recevant la dose élevée) µg/mg chez les rats mâles, de 0,55 à 5,55 µg/mg chez les rats femelles, de 0,72 à 5,69 µg/mg chez les souris mâles et de 0,92 à 6,24 µg/mg chez les souris femelles. Les rats femelles ayant reçu la dose élevée ont présenté une augmentation notable de la fréquence d'ostéosclérose et une légère mais significative augmentation du ratio poids du cerveau/poids corporel par rapport aux témoins. L'activité de la phosphatase alcaline sérique a augmenté après 66 semaines chez les souris mâles ayant reçu la dose élevée et après 27 et 66 semaines chez les souris femelles ayant reçu la dose élevée.⁸⁸ On a estimé que les doses sans effet nocif observé (NOAEL) étaient respectivement de 2,7 et 4,1 mg/kg p.c. par jour pour les rats mâles et femelles et de 5,7 et 4,9 mg/kg p.c. par jour pour les souris mâles et femelles.³⁹

Lors d'autres essais biologiques sur la toxicité et la cancérogénicité à long terme, on a administré du NaF dans les aliments de groupes de rats albinos Sprague-Dawley mâles et femelles (70 par sexe et par dose) et de souris CD-1 mâles et femelles (60 par sexe et par dose) pendant 95 semaines (rats et souris mâles), 99 semaines (rats femelles) et 97 semaines (souris femelles). Les apports de fluorure estimés pour les rats et les souris ont été de 0,1 (groupes témoins avec une alimentation faible en fluorure), 1,8, 4,5 et 11,3 mg/kg p.c. par jour. À la fin de l'étude, la teneur en fluorure dans la cendre d'os a varié entre 0,5 (témoins) et 16,7 (groupe recevant la dose élevée) µg/mg chez les rats mâles, entre 0,5 et 14,4 µg/mg chez les rats femelles, entre 1,5 et 13,2 µg/mg chez les souris mâles et entre 1,0 et 10,6 µg/mg chez les souris femelles. Une augmentation de l'hyperostose sous-périostée chez les rats ayant reçu les doses élevée et moyenne a constitué l'effet non néoplasique le plus notable observé lors de l'étude. On a également observé d'autres effets tels qu'une réduction de la prise de poids chez les rats ayant reçu la dose élevée et une hyperkératose et une acanthose de l'estomac des rats ayant reçu les doses élevée et moyenne.^{89,90} Pour les rats, on a estimé la NOAEL à 1,8 mg/kg p.c. par jour.³⁹

La plupart des études disponibles sur les effets non néoplasiques possibles sur la santé humaine dus à l'ingestion prolongée de fluorure se sont concentrées sur les effets nocifs sur le squelette, principalement sur la fluorose squelettique et les fractures. Les données consistent principalement en des études épidémiologiques de populations exposées à différentes concentrations de fluorure dans l'eau potable, en études de cas d'individus exposés

à une eau potable contenant de fortes concentrations de fluorure et en études cliniques de personnes atteintes d'ostéoporose traitées à l'aide de NaF.

La fluorose squelettique est une accumulation excessive de fluorure dans les os associée à une augmentation de la densité osseuse et à des excroissances (exostoses).¹⁰ Le fluorure incorporé dans les os (c.-à-d. sous forme de fluorapatite) produit un réseau cristallin qui subit une résorption moindre (c.-à-d. moins soluble, plus stable) et possède une plus grande résistance à la compression, mais il est plus fragile et présente une plus faible résistance à la traction.^{8,65} Les signes et les symptômes caractéristiques de la fluorose squelettique vont d'une radiographie asymptomatique de la trabécule spinale sous forme préclinique (phase I) à des effets sévères tels qu'une calcification des ligaments, des déformations articulaires et spinales, une atrophie musculaire et des anomalies neurologiques observées en cas de fluorose squelettique déformante (phase III).³ Les symptômes les plus sévères tendent à toucher la colonne vertébrale dans les parties inférieures et portantes du corps.⁹¹ Les concentrations de fluorure dans la cendre d'os peuvent aller de 3 500 à 5 500 mg/kg à la phase I de la fluorose squelettique à >8 400 mg/kg à la phase III.⁸ L'âge, les déficiences nutritionnelles, l'insuffisance rénale, le remodelage osseux, ainsi que la dose et la durée de l'exposition au fluorure peuvent jouer un rôle dans l'apparition de la maladie.^{8,10,11,63,64}

Des études menées aux États-Unis n'ont montré aucun signe de fluorose squelettique après consommation pendant 10 ans et à vie d'eau potable contenant des concentrations de fluorure respectives de 1,2 et de 3,3 à 6,2 mg/L.⁹²⁻⁹⁵ Lors d'une étude plus ancienne réalisée au Texas, on a signalé des signes radiographiques d'ostéosclérose mais aucun signe clinique de fluorose squelettique chez 18 p. cent (n = 89) des personnes d'une petite ville (Bartlett) ayant consommé de l'eau potable contenant 8 mg/L de fluorure pendant 37 ans en moyenne, alors que, dans une ville témoin (Cameron) où l'eau potable contenait 0,4 mg/L de fluorure, le taux d'atteintes n'a été que de 4 p. cent (n = 101) de la population.⁹⁶ Les radiographies de résidents du Texas et de l'Oklahoma ayant consommé de l'eau potable contenant 4 à 8 mg/L de fluorure ont indiqué 23 cas d'ostéosclérose liée au fluorure mais aucun cas de fluorose squelettique.⁹⁷ Lors d'un récent examen des études radiographiques disponibles, Kaminsky et coll.⁶³ ont conclu qu'aux États-Unis, chez les individus ayant consommé de l'eau potable contenant ≤4,0 mg/L de fluorure, on n'avait observé aucun signe des altérations squelettiques associées à la fluorose squelettique.

On a signalé une fluorose squelettique déformante endémique chez des adultes et des enfants de certaines régions d'Inde, d'Afrique et de Chine où les concentrations de fluorure dans l'eau potable allaient de 3 à >20 mg/L.^{8,11,63,98,99} Étant donné que tous les résidents

de ces régions ne présentaient pas de signes de la maladie, d'autres facteurs, tels que des carences alimentaires (protéines, calcium, etc.) ou concernant d'autres sources d'apport quotidien de fluorure, peuvent avoir contribué à l'apparition de la maladie.^{11,99,100}

Une récente étude de cas sur la phase I de la fluorose squelettique réalisée en Amérique du Nord a révélé le cas d'une femme de 54 ans de l'Oklahoma qui avait consommé de l'eau potable contenant 7 à 8 mg/L de fluorure pendant 7 ans.¹⁰¹ Au cours des quarante dernières années, seules cinq études de cas réalisées en Amérique du Nord ont examiné la fluorose squelettique déformante, et toutes ont été menées dans le sud-ouest des États-Unis : trois ont été associées à une consommation à long terme (40-60 ans) d'eau potable contenant des concentrations de fluorure élevées (de 2,4 à 7,8 mg/L),¹⁰²⁻¹⁰⁴ une a été associée à des antécédents de géophagie (ingestion de terre)¹⁰⁵ et une autre n'a fourni aucun détail concernant la consommation d'eau ou d'aliments.¹⁰⁶ Bien qu'une récente étude ait estimé que l'apport total de fluorure pour certains de ces malades avait été de 15 à 20 mg/jour pendant 20 ans⁸ (apport de fluorure estimé : 215 à 285 µg/kg p.c. par jour³⁹), une seule étude de cas, soit celle de la femme âgée de 40 ans avec des antécédents de géophagie, fournissait une estimation de l'apport quotidien de fluorure (1,4 mg/jour provenant de l'eau potable, 4,2 mg/jour provenant du thé et 10,0 mg/jour provenant de la consommation de terre).¹⁰⁵ Plusieurs de ces cas ont été compliqués par une néphropathie ou une polydipsie, préexistantes ou associées au fluor, ou par une consommation quotidienne importante de thé.¹⁰²⁻¹⁰⁵

On a observé des signes radiographiques de la phase I de la fluorose squelettique chez 8/25 femmes ménopausées traitées pour l'ostéoporose avec un mélange de 40 à 60 mg/jour de NaF (apport de fluorure estimé : 260 à 389 µg/kg p.c. par jour³⁹), de calcium et de vitamine D₂ pendant une période de 18 mois. Les malades traités uniquement à l'aide de calcium et de vitamine D₂ n'ont pas présenté de signes de fluorose squelettique.¹⁰⁷ Kleerekoper et Balena¹⁰⁸ ont signalé qu'en cas d'administration concomitante d'un complément de calcium et de vitamine D₂, une légère ostéomalacie asymptomatique peut apparaître chez les personnes atteintes d'ostéoporose ayant reçu des doses de NaF supérieures à 40 mg/jour (apport de fluorure estimé : 260 µg/kg p.c. par jour³⁹).

Un certain nombre d'études épidémiologiques de type corrélation écologique ou géographique ont examiné les associations possibles entre la survenance de fractures (principalement les fractures de la hanche chez les personnes âgées) et l'exposition des populations à l'eau potable fluorée. Les études de ce type peuvent présenter un certain nombre de faiblesses, comme un manque d'informations sur l'apport de fluorure (c.-à-d., apport provenant d'autres sources, telles que les aliments, les produits dentaires, etc.) chez les collectivités où l'eau est

fluorée et chez les collectivités témoins, des différences géographiques pour divers facteurs (p. ex. consommation de tabac, mode de vie, exposition dans l'environnement et dans le milieu de travail, caractéristiques génétiques, etc.) qui pourraient jouer un rôle dans la survenance de fractures, les migrations incontrôlées de population entre les régions où l'eau est fluorée et les collectivités témoins et une variation géographique de la qualité du diagnostic et de la déclaration de la maladie.^{8,39,109}

Lors d'une étude menée aux États-Unis, on a comparé les taux d'hospitalisation pour fractures de la hanche (de 1985 à 1986) chez les hommes et les femmes âgés de plus de 65 ans de 216 comtés (eau fluorée) où l'eau potable contenait de 0,7 à 1,2, de 1,3 à 2,0, de 2,1 à 3,9 ou >4,0 mg/L de fluorure et de 95 comtés (eau non fluorée) où l'eau potable contenait <0,4 mg/L de fluorure. Les ratios comparant les taux de fractures de la hanche dans les comtés où l'eau était fluorée avec les comtés où l'eau n'était pas fluorée ont augmenté de 1,016 pour les comtés où l'eau contenait de 0,7 à 1,2 mg/L de fluorure à 1,224 pour les comtés où l'eau contenait >4,0 mg/L, mais ils n'ont été significatifs (p < 0,01) que pour les comtés où les plages de concentration de fluorure étaient de 1,3 à 2,0 mg/L ou plus.¹¹⁰ May et Wilson¹¹¹ ont constaté que le taux de fractures de la hanche chez les hommes et les femmes âgés de plus de 65 ans dans chacun des 438 comtés où la population était supérieure à 100 000 était positivement corrélé avec la fraction de la population recevant une eau potable fluorée (jusqu'à 1,0 mg/L de fluorure). Toutefois, une analyse complémentaire de 51 comtés n'a montré aucune relation entre le taux de fractures de la hanche et la durée d'exposition, le taux de fractures étant le plus élevé dans les comtés où la durée d'exposition à l'eau fluorée ne dépassait pas 10 ans, plus faible de 20 p. cent dans les comtés où la durée d'exposition allait de 11 à 18 ans et intermédiaire dans les comtés où la durée d'exposition dépassait 18 ans.¹¹¹

En utilisant une approche d'analyse des tendances temporelles, Jacobsen et coll.¹¹² ont signalé un risque relatif (RR) légèrement mais sensiblement plus élevé de fractures de la hanche chez les hommes de race blanche (RR = 1,08, intervalle de confiance [IC] à 95 p. cent = 1,06 à 1,1) et les femmes de race blanche (RR = 1,17, IC à 95 p. cent = 1,13 à 1,22) âgés de plus de 65 ans habitant dans des comtés où l'eau est fluorée (n = 129) et où le pourcentage de la population recevant une eau potable fluorée (1,0 mg/L) est passé de <10 p. cent à >66 p. cent en 3 ans que dans les comtés (n = 194) où >90 p. cent de la population est desservie en eau potable non fluorée (<0,3 mg/L). Les comtés ayant commencé à fluorer l'eau moins de 5 ans avant l'étude ont présenté les taux de fractures les plus élevés, et les taux ont diminué à mesure que les périodes d'exposition des collectivités ont augmenté.¹¹² Une seconde étude a comparé les taux

de fractures de la hanche à Rochester, dans le Minnesota, 10 ans avant le début de la fluoration de l'eau potable, en 1960, et 10 ans après. Au total, on a signalé 651 nouveaux cas de fractures de la hanche durant cette période de 20 ans, soit 268 chez les hommes et 383 chez les femmes. La fluoration n'a pas été associée avec le risque de fracture de la hanche chez les hommes et les femmes de 50 ans et plus (RR = 0,6, IC à 95 p. cent = 0,42 à 0,85 chez les femmes; RR = 0,78, IC à 95 p. cent = 0,73 à 1,66 chez les hommes).¹¹³

La comparaison des taux de sortie d'hôpital entre 1984 et 1990 après une hospitalisation pour fracture de la hanche chez les personnes âgées de 65 ans entre une collectivité où l'eau était fluorée (1,0 mg/L) et deux collectivités où l'eau n'était pas fluorée (<0,3 mg/L) dans le Utah a donné des risques relatifs ajustés selon l'âge de 1,41 (IC à 95 p. cent = 1,00 à 1,81) chez les hommes (eau fluorée : n = 19; eau non fluorée : n = 32) et de 1,27 (IC à 95 p. cent = 1,08 à 1,46) chez les femmes (eau fluorée : n = 65; eau non fluorée : n = 130) dans les collectivités où l'eau était fluorée par rapport aux collectivités où l'eau n'était pas fluorée.¹¹⁴ Suarez-Almazor et coll.¹¹⁵ ont réalisé une étude sur les taux d'hospitalisation pour fractures de la hanche en Alberta entre 1981 et 1987 chez les hommes et les femmes (≥45 ans) d'Edmonton, où la fluoration (jusqu'à 1 mg/L) a commencé en 1967, et de Calgary, où l'eau potable contenait 0,3 mg/L de fluorure. Les hommes d'Edmonton dans les groupes d'âge ≥45 ou ≥65 ans ont présenté des taux de fractures de la hanche sensiblement plus élevés (c.-à-d. de 12 et 13 p. cent, respectivement; n = 827) que ceux des groupes d'âge correspondants de Calgary (n = 700). Cependant, on n'a pas observé de différences significatives entre les deux villes lorsque tous les groupes d'âge de femmes étaient pris en compte ou lorsque les deux sexes étaient combinés.¹¹⁵

Une méthode d'analyse plus performante a été utilisée pour étudier la fréquence de fractures chez des femmes de l'Iowa ayant vécu pendant au moins 5 ans dans une collectivité où l'eau était fluorée (1 mg/L de fluorure) ou dans une collectivité où les niveaux de fluorure étaient naturellement élevés (4 mg/L de fluorure).^{93,116} Des entrevues et des examens individuels menés en 1983-1984 ont permis d'obtenir des informations détaillées sur des facteurs tels les antécédents de fractures, la consommation d'eau, l'utilisation d'œstrogènes et la densité et la masse des os. L'apport moyen estimé de fluorure attribuable aux boissons à base d'eau pour la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé a été de 72 µg/kg p.c. par jour. Pour les femmes ménopausées (de 55 à 80 ans), la fréquence de fractures au cours des dix dernières années a été sensiblement plus importante (p = 0,0001) dans la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé (57/200) que dans la collectivité où l'eau était fluorée (20/151). Toutefois, on n'a observé aucune différence significative entre

les deux collectivités pour ce qui est de la fréquence de fractures chez le groupe d'âge de 20 à 35 ans (avant ménopause).⁹³ En se basant sur des entrevues et des examens de suivi menés 5 ans plus tard (1988-1989), on a constaté que le risque relatif (ajusté selon l'âge et la taille) pour chaque fracture dans le groupe des femmes ménopausées de la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé (31/163) par rapport à la collectivité où l'eau était fluorée (11/121) était de 2,11 (IC à 95 p. cent = 1,0-4,4). La fréquence de fractures de la hanche chez le groupe de femmes ménopausées de la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé a été de 5/163 alors qu'il a été de 0/121 pour la collectivité où l'eau était fluorée. Le risque relatif pour 5 ans (de 1983-1984 à 1988-1989) de fractures, plus particulièrement de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale, dans la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé par rapport à la collectivité où l'eau était fluorée a été de 2,7 (IC à 95 p. cent = 0,16 à 8,28) pour les groupes de femmes non ménopausées et de 2,2 (IC à 95 p. cent = 1,07 à 4,69) pour les femmes ménopausées. Les femmes non ménopausées de la collectivité où le niveau de fluorure était naturellement élevé ont subi une perte de masse du radius plus importante pendant cette période de 5 ans que les femmes du même groupe d'âge de la collectivité où l'eau était fluorée (3,6 p. cent par rapport à 2,1 p. cent; p = 0,08).¹¹⁶ Cauley et coll.¹¹⁷ n'ont constaté aucune association entre la durée de l'exposition et la teneur minérale des os (avec ou sans ajustement de l'âge et de la masse corporelle) ou les antécédents de fractures lors d'une étude pour laquelle ils ont obtenu des détails sur la source d'eau potable, la teneur minérale des os et les antécédents de fractures de la hanche et du poignet chez 1 878 femmes de race blanche, âgées de 65 à 93 ans, de la région de Pittsburgh, en Pennsylvanie. Moins de la moitié des femmes avaient été exposées à l'eau fluorée (1,0 mg/L); pour celles qui avaient été exposées, la durée moyenne avait été de 6 ans (plage de 0 à 38 ans).¹¹⁷

La fréquence de fractures a été examinée lors de plusieurs études de cas cliniques de personnes atteintes d'ostéoporose ayant subi un traitement à base de NaF pendant de longues périodes. Inkovaara¹¹⁸ a constaté un taux de 7,5 p. cent de fractures de la hanche chez des malades gériatriques, hommes et femmes (n = 146), à qui on avait administré du NaF à 25 mg/jour (apport de fluorure estimé : 162 µg/kg p.c. par jour³⁹) pendant 5 mois ou 25 mg de NaF deux fois par semaine pendant 3 mois, par rapport au taux de 3,0 p. cent chez les témoins (n = 169; p < 0,1). Inkovaara¹¹⁸ a également fait des observations sur une étude complémentaire qui signalait une fréquence de fractures de la hanche de 5/16 chez des personnes atteintes d'ostéoporose (moyenne d'âge de 70 ans) ayant reçu de 40 à 80 mg/jour de NaF (apport de fluorure estimé : 260 à 520 µg/kg p.c. par jour³⁹) en plus de calcium et de vitamine D pendant

4 ans par rapport à une fréquence de 0/8 chez les témoins. On a observé que des femmes ménopausées (moyenne d'âge de 67 ans) traitées pendant 18 mois à l'aide de 40 à 60 mg/jour de NaF (apport de fluorure estimé : 260 à 389 µg/kg p.c. par jour³⁹) auquel on a ajouté du calcium et de la vitamine D présentaient une augmentation de la fréquence de fractures par rapport aux malades ayant reçu seulement du calcium et de la vitamine D (6/25 par rapport à 1/24; $p > 0,05$).¹⁰⁷ Mamelle et coll.¹¹⁹ n'ont constaté aucune différence significative dans l'occurrence des fractures de la hanche entre un groupe de 257 personnes des deux sexes atteintes d'ostéoporose (moyenne d'âge de 70,1 ans) traitées à l'aide de 50 mg/jour de NaF (apport de fluorure estimé : 324 µg/kg p.c. par jour³⁹), de calcium et de vitamine D pendant 2 ans et un groupe de 209 malades témoins traités avec différents régimes sans fluorure durant la même période. L'administration de 50 mg/jour de NaF combinés avec du calcium ou du calcitriol à 35 femmes (68 ans) pendant 12 ou 13 mois a résulté en une fréquence de fractures de la hanche de 5/35 alors que, chez les patients à qui on n'avait administré que du calcitriol ou un placebo, la fréquence a été de 0/43 ($p = 0,015$).¹²⁰ Lors d'une étude plus récente, des femmes de 68 ans d'âge moyen à qui on a administré 75 mg/jour de NaF (apport de fluorure estimé : 486 µg/kg p.c. par jour³⁹) plus du calcium pendant 4 ans ont présenté sensiblement ($p < 0,01$) plus de fractures non vertébrales que les témoins traités seulement à l'aide de calcium. Toutefois, la différence de fréquence de fractures de la hanche entre les deux groupes n'a pas été significative.¹²¹

Toxicité pour la reproduction et tératogénicité

Plusieurs chercheurs ont étudié les effets de doses relativement élevées de NaF administrées dans l'eau potable ou dans l'alimentation sur la fonction de reproduction d'animaux de laboratoire. Lors d'une étude pour laquelle des souris Swiss-Webster femelles sevrées ont reçu une alimentation contenant un faible niveau de fluorure (0,1 à 0,3 ppm) et une eau potable contenant jusqu'à 200 ppm de fluorure (environ 40 mg/kg p.c. par jour provenant de l'eau potable) pendant 5 semaines avant et pendant la période de reproduction, la croissance maternelle, la survie et la production de portées ont été réduites ou entravées.¹²² Une étude portant sur plusieurs générations de souris n'a montré aucune différence significative dans la fonction de reproduction de femelles ayant reçu une alimentation contenant <0,5, 2 ou 100 ppm de fluorure.¹²³ On n'a signalé aucune gestation ou implantation d'embryons chez des groupes de souris Swiss albinos auxquelles on avait administré par voie orale du fluorure à 5,2 ou 17,3 mg/kg p.c. par jour du 6^e au 15^e jour suivant l'accouplement.¹²⁴ Des lapins mâles ayant reçu du NaF à des doses de 20 ou de 40 mg/kg p.c. par jour pendant 30 jours ont présenté une diminution du poids corporel et une réduction

significative de la motilité et de la numération des spermatozoïdes, ainsi que des taux de fécondité.¹²⁵ De même, des souris Swiss mâles ayant reçu du NaF à des doses de 10 ou de 20 mg/kg p.c. par jour pendant 30 jours ont présenté des malformations des spermatozoïdes, une diminution significative de la numération et de la motilité des spermatozoïdes et une baisse de la fécondité.¹²⁶ Lors d'une étude où des visons pastel mâles et femelles ont été exposés pendant 7 mois à une alimentation contenant 35 ppm de fluorure, en plus de recevoir du fluorure supplémentaire à des doses allant de 33 à 350 ppm, la survie de la progéniture des mères ayant reçu la dose de fluorure supplémentaire la plus élevée a été réduite, et le poids corporel de la progéniture des mères ayant reçu 60 et 108 ppm de fluorure a augmenté; le fluorure supplémentaire n'a eu aucune incidence sur la taille des portées et sur la durée de la gestation.¹²⁷

On a également signalé que l'administration par voie orale (par voie orale ou dans l'eau potable) de fluorure à environ 4,5 à 200 mg/kg p.c. par jour avait divers effets nocifs sur les organes de reproduction, tels un arrêt de la spermatogénèse et une baisse du nombre de spermatozoïdes dans le canal déférent et de la densité des cils épithéliaux de l'épididyme chez les lapins,¹²⁸ une augmentation du poids de la vésicule séminale et de la prostate et une diminution de la taille des cellules épithéliales germinales des testicules et des cellules épithéliales de la queue et de la tête de l'épididyme chez les souris^{129,130} et l'absence de maturation des spermatocytes ainsi qu'une dégénérescence et une nécrose des tubules séminifères chez les souris.¹³¹

Les études portant sur les effets de l'ingestion de fluorure sur la reproduction et la croissance menées sur des humains ont consisté en diverses études cas-témoins et écologiques qui ont examiné les associations possibles entre l'exposition à l'eau potable fluorée ou à des compléments de fluorure durant la grossesse et les effets nocifs sur la fonction de reproduction ou sur le développement du fœtus. Dans trois études cas-témoins, on n'a constaté aucune association entre l'absorption de fluorure et une augmentation des avortements spontanés,¹³² des maladies congénitales du cœur¹³³ ou d'issues défavorables de grossesses tardives, telles que des malformations congénitales, des mortinaissances et des décès.¹³⁴ Une récente étude écologique qui a examiné l'indice synthétique de fécondité annuel (ISF) chez les femmes âgées de 10 à 49 ans dans 30 régions des États-Unis a montré que deux fois plus de régions comprenant des comtés où la concentration de fluorure dans l'eau potable était égale ou supérieure à 3 ppm ont présenté des associations négatives significatives entre l'ISF et l'exposition au fluorure comme des associations positives. Bien que les résultats régionaux d'une méta-analyse aient montré une association négative combinée ISF/exposition, les auteurs ont précisé que les mesures de l'exposition et les résultats pouvaient différer d'une

femme à une autre et que des associations positives significatives ISF/exposition dans certaines régions indiquaient la possibilité de confusion due à des facteurs inconnus.¹³⁵ Lors d'une étude clinique, on a constaté que des enfants dont les mères avaient été exposées à une eau potable fluorée et avaient reçu des suppléments de fluorure (1 mg/jour) pendant la grossesse (n = 117) étaient légèrement mais sensiblement plus lourds et plus grands à la naissance et présentaient moins de malformations congénitales que ceux dont les mères avaient consommé de l'eau fluorée mais n'avaient pas reçu de supplément (n = 375).¹³⁶

Génotoxicité

Avec le fluorure (sous forme de NaF), on a généralement obtenu des résultats négatifs lors d'essais de mutation génique utilisant *Escherichia coli* WP2 *hcr*¹³⁷ et diverses souches de *Salmonella typhimurium*.^{88,137-141} De plus, le NaF ne s'est pas révélé mutagène et n'a pas entraîné de conversion ou d'aneuploidie chez *Saccharomyces cerevisiae* D4.^{141,142} Le NaF a entraîné la « transformation morphologique » de cellules embryonnaires de hamsters syriens *in vitro*, mais uniquement à des concentrations cytotoxiques.¹⁴³⁻¹⁴⁶ Le NaF et le fluorure de potassium (KF) ont augmenté la fréquence des mutations de locus génique dans des lignées cellulaires mammaliennes¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ et humaines cultivées.^{149,150} On pense que les augmentations préférentielles dans les « petites colonies mutantes »^{147,148} et les résultats négatifs obtenus avec le locus de l'ouabaine¹⁴⁷ lors de ces études indiquent qu'il s'agit d'un mécanisme qui repose sur une altération chromosomique plutôt que sur des mutations ponctuelles.^{39,151} De plus, les résultats négatifs observés avec le chlorure de sodium (NaCl) et le chlorure de potassium (KCl) témoins^{147,148} laissent entendre que les effets génotoxiques sont dus à un effet spécifique de l'ion fluorure plutôt qu'à un effet des cations.³⁹ Bien que le NaF ait augmenté la synthèse d'ADN non programmée dans les cellules embryonnaires de hamsters syriens, dans les fibroblastes du prépuce de l'homme, dans les kératinocytes humains^{143,152,153} et dans les hépatocytes de rats,¹⁵⁴ ces résultats n'ont pas été confirmés lorsqu'on a utilisé des méthodes plus rigoureuses de quantification de la synthèse réparatrice de l'ADN.^{39,138,154,155}

Bien que le NaF ait généralement présenté une activité clastogène (principalement des cassures, des délétions et des brèches avec peu d'échanges) lors d'essais d'aberration chromosomique menés sur diverses lignées cellulaires mammaliennes et humaines, quelques incohérences ont été observées.^{39,156-158} Des résultats atypiques ont également été signalés lors d'essais d'échange de chromatides sœurs *in vitro* sur des lymphocytes circulants humains,^{138,159,160} sur des cellules d'ovaire de hamsters chinois^{88,138,161} et sur des cellules embryonnaires de hamsters syriens.¹⁴³ L'exposition au NaF a augmenté la formation de micronuclei dans les fibroblastes du

prépuce de l'homme¹⁵⁷ et dans les cellules pulmonaires de hamsters chinois.¹⁶² En se basant sur les résultats d'essais *in vitro*, on a suggéré que la clastogénicité due au fluorure engendrait l'inhibition de la synthèse et/ou la réparation de l'ADN et que sa concentration seuil était d'environ 10 µg/L.³⁹

On a montré que des concentrations élevées de NaF ou de SnF₂ dans l'alimentation entraînaient des mutations létales récessives chez les *Drosophila melanogaster* mâles.^{163,164} Dans la plupart des études *in vivo* menées sur des rongeurs, l'administration par voie orale de NaF n'a pas eu d'effets significatifs sur la fréquence de l'échange de chromatides sœurs^{161,165,166} ou de la cassure des brins d'ADN⁸⁵ ou sur le taux d'aberrations chromosomiques,^{141,167} de micronuclei de la moelle osseuse^{140,168-170} ou de spermatozoïdes anormaux.^{169,171} Toutefois, la fréquence accrue de ces trois derniers effets généralement observée à la suite d'une injection intrapéritonéale de NaF¹⁷²⁻¹⁷⁴ peut indiquer une toxicité différentielle en fonction de la voie d'administration.³⁹

Pouvoir cancérigène

En 1990, le NTP a terminé une étude approfondie sur le pouvoir cancérigène du NaF administré dans l'eau potable (0, 25, 100 ou 175 ppm) à des rats F344/N et à des souris B6C3F₁ mâles et femelles.⁸⁸ On n'a pas observé d'ostéosarcomes chez les rats femelles F344/N; chez les rats mâles, la fréquence d'ostéosarcomes a été, pour les quatre groupes de dose, respectivement de 0/80, 0/51, 1/50 et 3/80. Chez les rats mâles auxquels on a administré la dose élevée, la fréquence d'ostéosarcomes n'a pas été sensiblement différente de celle du groupe témoin (p = 0,099), même si on a observé une tendance dose-réponse significative (p = 0,027). Un seul mâle ayant reçu la dose élevée a présenté un ostéosarcome sous-cutané, mais pas de tumeur osseuse primitive; quoique cette tumeur ait augmenté la signification du test des tendances (p = 0,010), la comparaison par paires avec les témoins n'a pas été significative (p = 0,057). Bien que, dans les bases de données chronologiques du NTP, la fréquence chez les rats mâles ayant reçu la dose élevée ait été sensiblement supérieure au taux moyen chez les rats mâles témoins, les chercheurs ont conclu qu'il était plus approprié d'utiliser les témoins de la même étude pour la comparaison, car des examens macroscopiques et histopathologiques plus approfondis des os et d'autres tissus ont été réalisés lors de la présente étude et parce que la teneur en fluorure des aliments standard utilisés lors des anciennes études (28 à 47 ppm) équivaut à l'apport de fluorure total des groupes ayant reçu la faible dose et la dose moyenne lors de la présente étude. Les chercheurs du NTP n'ont pas jugé que les autres tumeurs observées (néoplasmes spinocellulaires de la muqueuse buccale, néoplasmes des cellules folliculaires de la thyroïde, hépatoblastome, lymphome malin) chez les souris ou chez les rats étaient significatives. En

se basant sur les résultats de cette étude, le NTP a conclu qu'il existait des signes équivoques d'une activité cancérigène (se manifestant par une augmentation marginale des néoplasmes qui pouvait être due à l'administration de produits chimiques) du NaF chez les rats F344/N mâles, mais aucun signe d'activité cancérigène chez les rats F344/N femelles ou chez les souris B6C3F₁ mâles ou femelles.⁸⁸

Lors d'un autre essai biologique sur l'action cancérigène, des rats Sprague-Dawley et des souris CD-1 ont reçu du NaF à des doses de 0, 4, 10 ou 25 mg/kg p.c. par jour dans les aliments pendant 95 à 99 semaines.^{89,90} La fréquence des tumeurs osseuses (chordomes, chondromes, sarcomes fibroblastiques et ostéosarcomes) chez les rats (0/70, 0/58, 2/70 et 1/70 chez les mâles et 0/70, 2/52, 0/70 et 0/70 chez les femelles) n'a pas été statistiquement significative par rapport aux témoins. On a constaté que des ostéomes apparaissaient avec une tendance dose-réponse statistiquement significative chez les souris mâles et femelles (2/50, 0/42, 5/44 et 26/50 chez les mâles et 4/50, 10/42, 5/44 et 26/50 chez les femelles), et on a observé des augmentations statistiquement significatives chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose élevée par rapport aux témoins. Toutefois, après examen des données concernant l'ostéome, le Armed Forces Institute of Pathology des États-Unis a précisé qu'aucune des ces tumeurs n'avait évolué au-delà du stade bénin ou n'avait présenté de morphologie précancéreuse, que plusieurs avaient été multicentriques (la plupart des cancers des os primitifs sont unicentriques) et que ce type de tumeur n'était pas connu chez les humains.¹⁷⁵ La Food and Drug Administration des États-Unis a examiné les résultats de l'étude et a noté un certain nombre de problèmes qui ont eu des conséquences sur l'interprétation des résultats (p. ex. niveaux élevés de minéraux, d'ions et de vitamines dans les aliments et dans l'eau; détermination inappropriée des doses lors des études préliminaires; faible taux de survie pour les animaux de laboratoire et infection des souris par un rétrovirus) et a conclu que, dans les conditions de ces études, on n'avait pas observé de tumeurs malignes liées à l'exposition au fluorure dans les aliments chez les rongeurs.⁸

Depuis l'introduction de la fluoration de l'eau en Amérique du Nord dans les années cinquante, plus de 50 études épidémiologiques ont été réalisées afin d'examiner les liens possibles entre l'ingestion d'eau potable fluorée et la survenance de cancers chez les humains.⁸ Parmi les plus récentes études, on trouve une analyse de la tendance temporelle par Freni et Gaylor,¹⁷⁶ qui ont étudié le changement de risque cumulatif du cancer des os chez les personnes âgées de 10 à 29 ans ou de 0 à 74 ans, entre 1958 et 1987, dans des régions des États-Unis, du Canada et de l'Europe où l'eau était fluorée (la concentration de fluorure dans l'eau potable alimentant au moins 50 p. cent de la population a atteint 1 mg/L au

cours de l'année 1960 ou avant) par rapport à des régions où l'eau n'était pas fluorée. Le changement moyen avec le temps du risque cumulatif du cancer des os n'a pas différé de manière significative entre les régions où l'eau était fluorée et les régions où l'eau n'était pas fluorée.¹⁷⁶ Hoover et coll.¹⁷⁷ ont effectué une comparaison des comtés où l'eau était fluorée (le pourcentage de la population recevant une eau fluorée est passé de <10 p. cent à >60 p. cent en 3 ans) et des comtés témoins (<10 p. cent de la population est exposée à une eau fluorée) à partir de deux registres du National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (NCI SEER) Program (Iowa et Seattle, dans l'État de Washington) concernant la fréquence de cancers et la mortalité liée au cancer chez les personnes de race blanche. On a comparé la fréquence observée d'ostéosarcomes (91 cas), de cancers généralisés des os et des articulations (290 cas), de cancers de la cavité buccale (2 693 cas) et de cancers du rein (2 583 cas) dans les comtés où l'eau est fluorée avec la fréquence escomptée dans les comtés témoins. On n'a constaté de différence régulière chez les cas observés par rapport aux cas escomptés pour aucun type de cancer. On a observé une tendance significative (p = 0,04) d'augmentation du risque de cancer du rein chez les deux sexes lorsque la durée de la fluoration de l'eau passait de <5 à 15-19 ans dans la région de Seattle (le risque relatif passait de 0,9 [IC à 95 p. cent = 0,7 à 1,1] à 1,0 [IC à 95 p. cent = 0,9 à 1,2]). Toutefois, on n'a pas constaté de tendance significative lorsqu'on analysait séparément les hommes et les femmes ou lorsque les données étaient décomposées en diagnostics effectués entre 1973 et 1980 et en diagnostics effectués entre 1981 et 1987.^{177,178}

Un examen de l'ensemble des données du NCI SEER a montré que, pour tous les âges confondus, la fréquence d'ostéosarcomes avait augmenté de 18 p. cent chez les hommes et diminué de 11 p. cent chez les femmes pour les deux périodes précédentes. Pour les hommes de <20 ans dans les collectivités où l'eau était fluorée, le taux d'ostéosarcomes a augmenté de 53 p. cent entre 1973 et 1980 (88 cas) et entre 1980 et 1987 (100 cas), mais des analyses ultérieures ont montré que cette augmentation n'était pas liée à la durée de la fluoration de l'eau.^{177,178} De plus, Hoover et coll.^{177,178} ont récemment analysé les informations concernant plus de 2,3 millions de décès dus au cancer survenus aux États-Unis entre 1950 et 1985 et ils n'ont pas constaté d'association cohérente entre l'exposition à l'eau potable fluorée (c.-à-d. dans les comtés urbanisés en 1980 à >50 p. cent où la proportion de la population ayant été desservie en eau contenant >0,3 ppm de fluorure est passée de <10 à >66 p. cent en 3 ans) et les décès dus à tous les types de cancer.

Ces études épidémiologiques sont de type corrélation écologique ou géographique, qui présentent un certain nombre de faiblesses, telles des variations de

l'apport de fluorure, des différences géographiques affectant des facteurs variables qui jouent un rôle dans la fréquence du cancer, la migration entre les régions et la variation de la qualité des données concernant la mortalité et la morbidité.^{8,39,109} Bien qu'on s'accorde généralement à dire que les études écologiques ne peuvent pas fournir de preuves concluantes concernant la causalité, le Department of Health and Human Services des États-Unis a constaté que la plupart des épidémiologistes jugent que les études de corrélation géographique sont précieuses pour indiquer la probabilité que des liens positifs existent ou n'existent pas ou pour démontrer la plausibilité des hypothèses.⁸ Un grand nombre de ces études ont été examinées par trois grands groupes de travail (c.-à-d. le British Working Party on the Fluoridation of Water and Cancer, le Centre international de recherche sur le cancer et le National Academy of Sciences des États-Unis), qui ont tous conclu que les données disponibles ne permettaient de déceler aucune association cohérente entre la consommation d'eau potable fluorée et le risque de mortalité ou de morbidité liées au cancer.^{109,179,180}

Effets sur les dents

La fluorose dentaire est une hypominéralisation permanente de l'émail dentaire due à une perturbation du développement des dents causée par le fluorure.¹⁸¹⁻¹⁸⁴ Sous les formes les plus bénignes, seule la couche superficielle de l'émail est touchée et des lignes blanches diffuses apparaissent sur la dent.¹⁸² Lorsque la sévérité augmente, les couches les plus profondes sont touchées et la porosité devient plus importante, ce qui donne aux dents un aspect blanc crayeux.^{175,182} Par la suite, la mastication et d'autres facteurs usent la surface de l'émail, produisant de petits creux qui peuvent être colorés par divers ingrédients alimentaires.¹⁸²

En général, les formes légères de la fluorose dentaire n'altèrent pas la fonction dentaire et sont considérées comme des problèmes de nature esthétique plutôt que de santé,⁸ bien qu'une érosion importante de l'émail puisse provoquer un mal de dent et une diminution de la capacité de mastication et nécessiter le recours à des procédures de restauration complexes.¹⁷⁵

Des études épidémiologiques menées sur différents groupes d'âge d'enfants exposés à différentes concentrations de fluorure dans l'eau potable ont montré que la période de développement de l'émail la plus sensible pour l'apparition de la fluorose dentaire était le dernier stade de maturation plutôt que le stade précoce de sécrétion.¹⁸¹ Étant donné que les formes légères de fluorose dentaire sont celles que l'on rencontre le plus fréquemment en Amérique du Nord,¹⁸⁵ on pense que les dents antérieures, particulièrement les incisives centrales maxillaires (ICM), sont les plus importantes pour évaluer le risque de fluorose dentaire.^{181,175,186} Une analyse

menée sur de petits groupes d'enfants d'écoles de Hong Kong avant et après réduction de la concentration de fluorure dans le réseau d'eau potable de la collectivité a conclu qu'il existait un risque minimal pour les ICM avant l'âge de 18 mois, mais que le risque était maximal entre 22 et 26 mois.¹⁸⁷ Une fois que le développement des dents est terminé (c.-à-d. à 5 ou 6 ans pour les ICM), le risque de fluorose dentaire disparaît.^{32,186,187}

Un groupe consultatif d'examen formé de chercheurs sur la santé dentaire a récemment étudié les données disponibles sur la relation entre l'apport quotidien total de fluorure et la prévalence de caries dentaires et de fluorose dentaire chez les enfants.¹⁸⁸ Les données examinées allaient d'études réalisées par Dean et coll.,^{189,190} dans les années quarante sur des enfants âgés de 12 à 14 ans de 21 collectivités des États-Unis où ils avaient résidé toute leur vie et où l'eau potable contenait naturellement du fluorure, à des études plus récentes réalisées sur des enfants de différents âges de collectivités du Canada, des États-Unis, d'Australie et d'autres pays où l'eau était fluorée ou non fluorée.^{191,192} On a déterminé que les études décisives pour définir la relation dose-réponse entre l'apport quotidien total de fluorure et les caries et la fluorose dentaire étaient celles de Dean et coll.,^{189,190} en y ajoutant les données compilées en 1958 sur des enfants âgés 12 à 14 ans de 20 collectivités des États-Unis.¹⁹³ Le groupe a conclu que ces anciennes études dose-réponse étaient plus applicables que les études récentes car, dans ces dernières, les plages d'âge des enfants, en raison de leurs variations, fournissent relativement peu de données sur la prévalence de la fluorose et de la carie dentaire dans les collectivités où les concentrations de fluorure dans l'eau potable sont inférieures à 1,0 ppm; de plus, la plupart de ces études ne prennent pas en compte l'effet de confusion des sources de fluorure qui n'existaient pas dans les années quarante (p. ex. pâte dentifrice, rince-bouche, gels).¹⁸⁸

En ce qui concerne la fréquence de la fluorose dentaire, l'analyse des premières données de Dean et coll.^{189,190} a montré que les enfants des années quarante qui consommaient une eau potable contenant $\leq 1,6$ ppm de fluorure ont présenté de faibles taux de fluorose dentaire très légère (22 p. cent) et légère (4 p. cent), mais pas de fluorose dentaire moyenne ou sévère. On peut se baser sur l'apport quotidien total de fluorure chez ces enfants (c.-à-d. provenant de l'air, du sol, des aliments et de l'eau) pour représenter l'apport quotidien maximal de fluorure qui ne provoquera vraisemblablement pas de fluorose dentaire moyenne à sévère.

L'apport quotidien maximal de fluorure peut être estimé à partir des données récentes (tableau 1) si l'on présume que l'apport quotidien de fluorure provenant de l'air, du sol et des aliments n'a pas changé de manière significative depuis les années quarante et que la consommation quotidienne d'eau potable (c.-à-d. le nombre

de litres par jour) est restée relativement constante.* Si l'on utilise le groupe d'âge de 7 mois à 4 ans (tableau 1) comme substitut pour la période de risque de fluorose dentaire le plus élevé (22 à 26 mois), l'apport quotidien maximal de fluorure estimé est la somme des apports quotidiens maximaux provenant de l'air (0,01 µg/kg p.c. par jour), du sol (1,19 µg/kg p.c. par jour), des aliments (22,3 µg/kg p.c. par jour) et de l'eau potable (0,8 L/jour × 1,6 mg/L^{189,190} ÷ 13 kg p.c. = 98,5 µg/kg p.c. par jour), ce qui donne 122 µg/kg p.c. par jour.

La carie dentaire résulte de la dissolution localisée de l'émail dentaire causée par des acides produits par des dépôts bactériens (plaque). On pense que la période de vulnérabilité maximale à la carie s'étend du moment où les dents commencent à émerger à l'éruption totale de la dentition temporaire et permanente.¹⁹⁵ Dans un premier temps, on a pensé que la capacité du fluorure à prévenir la formation de la carie cliniquement détectable était principalement due à son incorporation avant éruption des dents, engendrant une meilleure stabilité du cristal et une diminution de la solubilité de l'émail.^{196,197} On a également montré que le fluorure empêchait la production d'acide liée à la plaque bactérienne.¹⁹⁸ Toutefois, les rapports d'études cliniques sur la fluoration de l'eau et sur les effets du fluorure sur la minéralisation indiquent que le principal effet anticarieux du fluorure se produit après éruption de la dentition, en empêchant la déminéralisation et en augmentant la reminéralisation des lésions liées à la carie.^{195,197} Ce mécanisme est en accord avec le fait qu'on ait observé beaucoup moins de caries et de plombages superficiels chez les adultes ayant été exposés à une eau potable fluorée entre 15 et 34 ans¹⁹⁸ et des taux de lésions coronaires et radiculaires sensiblement plus faibles chez les adultes âgés de >65 ans résidant dans des collectivités où l'eau a été fluorée pendant au moins 30 à 40 ans par rapport aux résidents permanents des collectivités où l'eau n'était pas fluorée.¹⁹⁹

Les données dose-réponse de Dean et coll.^{189,190} et de Eklund et Striffler¹⁹³ présentent une légère baisse de la fréquence de caries dentaires chez les enfants âgés de 12 à 14 ans quand les concentrations de fluorure dans l'eau

potable passent de 0,8 à 1,2 ppm par rapport aux diminutions beaucoup plus importantes observées pour les concentrations de fluorure inférieures à 0,8 ppm. Cette diminution dans les pentes des courbes dose-réponse et le fait que Dean et coll.^{189,190} n'aient examiné que la survenance des formes très légères à légères de fluorose dentaire à des concentrations allant de 0,8 à 1,2 ppm ont conduit le groupe consultatif d'examen¹⁸⁸ à sélectionner cette plage comme plage optimale de concentrations de fluorure. Le groupe a conclu qu'au moment de l'étude de Dean et coll.,^{189,190} les enfants qui consommaient une eau potable contenant 0,8 à 1,2 ppm de fluorure en plus des apports de fluorure provenant de l'air, des aliments et du sol recevaient un apport quotidien de fluorure optimal pour la prévention de la carie dentaire.¹⁸⁸ Toutefois, étant donné que le fluorure prévient la carie dentaire par des mécanismes précédant et suivant l'éruption de la dentition¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ chez les enfants et les adultes,^{198,199} il est probable qu'il existe une plage relativement large des apports quotidiens de fluorure optimaux, suivant le groupe d'âge examiné.

Classification et évaluation

Les études épidémiologiques existantes ne montrent pas d'association entre la mortalité ou la morbidité liées au cancer et la consommation d'eau potable fluorée. Toutefois, comme presque toutes ces études sont de type corrélation écologique ou géographique, leurs limites les empêchent de fournir une preuve concluante de l'existence ou non d'une relation exposition-réponse. Cependant, les études écologiques peuvent être utiles pour tester la valeur pratique des hypothèses, et plusieurs rapports ont indiqué que la constance de ces études à ne montrer aucune association positive entre l'exposition à l'eau potable fluorée et la mortalité ou la morbidité liées au cancer peut donner une certaine confiance dans leurs résultats.

Un essai biologique approfondi commandé par le NTP⁸⁸ a fourni une certaine preuve du pouvoir cancérigène du fluorure, basée sur l'observation d'une tendance dose-réponse significative pour l'apparition d'ostéosarcomes chez des rats mâles F344/N ayant consommé une eau potable contenant 25 à 175 ppm de NaF. Toutefois, la comparaison par paire de la fréquence d'ostéosarcomes chez les mâles ayant reçu la dose élevée par rapport aux témoins n'a pas été significative, et on n'a pas observé de tendance dose-réponse pour l'apparition d'ostéosarcomes chez les rats mâles ou femelles et chez les souris B6C3F₁ femelles exposés aux mêmes concentrations de fluorure dans l'eau potable. Un essai biologique sur l'action cancérigène lors de laquelle des rats Sprague-Dawley et des souris CD-1 mâles et femelles ont reçu du NaF à des doses de 4 à 25 mg/kg p.c. par jour dans l'alimentation a montré qu'il n'existait pas de relation dose-réponse statistiquement significative pour

* L'approche adoptée pour le calcul de l'apport quotidien maximal de fluorure est une modification de l'approche décrite par le groupe consultatif d'examen dans la référence 188. Les estimations de l'apport quotidien de fluorure provenant de l'air et du sol et de la consommation quotidienne d'eau potable des enfants canadiens dans les années quarante n'étaient pas précisées. La seule estimation disponible de l'apport quotidien de fluorure provenant des aliments pour les enfants des années quarante¹⁹⁴ n'a pas été utilisée pour la détermination de l'apport quotidien maximal de fluorure car elle reposait sur des nombres de calories standard, sur des estimations de la valeur énergétique des aliments et des plages de concentration de fluorure dans les aliments plutôt que sur des enquêtes mémoires sur la nutrition et sur l'analyse de la teneur en fluorure des groupes d'aliments spécifiques consommés.

les ostéosarcomes chez les deux sexes des deux espèces.^{89,90} Cependant, des rapports récents ont indiqué que ce second essai biologique présentait plusieurs limites, en particulier les niveaux élevés de minéraux, d'ions et de vitamines dans l'alimentation et dans l'eau potable, le faible taux de survie, qui a conduit à un arrêt prématuré de l'étude, et l'infection des souris par un rétrovirus.

Le NaF peut induire des effets clastogènes dans les cellules mammaliennes *in vitro*, des mutations chez *D. melanogaster in vivo* et des effets clastogènes et autres effets génotoxiques lorsqu'il est administré à des rongeurs par injection intrapéritonéale. Toutefois, le fluorure n'a généralement pas augmenté les aberrations chromosomiques, la formation de micronuclei, l'échange de chromatides sœurs ou les cassures des brins d'ADN lorsqu'on l'administrait par voie orale à des rongeurs. On a laissé entendre que la génotoxicité induite par le fluorure était due à une inhibition de la synthèse des protéines essentielles pour la synthèse/réparation de l'ADN plutôt qu'à une interaction directe entre le fluorure et l'ADN.

À la suite d'une étude approfondie des données disponibles sur l'action cancérigène et sur la génotoxicité du fluorure inorganique, l'évaluation du fluorure inorganique en tant que substance d'intérêt prioritaire dans le cadre de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) a conclu que, bien qu'il existe des signes d'une action cancérigène du fluorure inorganique, les données disponibles (c.-à-d. les données de laboratoire et les données épidémiologiques) n'étaient pas concluantes.³⁹ En se basant sur cette conclusion et sur les principes et les approches de calcul des concentrations maximales acceptables (CMA) pour les produits chimiques dans l'eau potable au Canada, on a déterminé que l'apport quotidien tolérable (AQT) pour le fluorure devrait être calculé en divisant par un facteur d'incertitude approprié la NOAEL (la plus faible dose sans effet nocif observé), la LOAEL (la plus faible dose avec effet nocif observé) ou autre niveau d'effet approprié pour un effet non néoplasique significatif.

En raison de la disponibilité de données d'études effectuées sur les humains et en raison des différences selon les espèces (notamment chez les rats) dans la réponse à l'exposition au fluorure, l'évaluation de la LCPE a mis l'accent sur les études effectuées sur les humains pour la détermination d'un niveau d'apport quotidien au-delà duquel des effets nocifs non néoplasiques sont susceptibles de survenir.⁴ L'évaluation par la LCPE des données concernant les effets sur la santé du fluorure inorganique a conclu qu'il était probable que les effets potentiellement nocifs associés à la fluorose squelettique soient observés à des apports de fluorure dépassant 200 µg/kg p.c. par jour.³⁹ Une partie des preuves à l'appui de ce niveau d'apport provenaient de quelques études de cas de fluorose squelettique déformante apparue à la suite de l'ingestion de 215 à 285 µg/kg p.c. par jour et

de l'observation de la phase I de la fluorose squelettique chez des personnes atteintes d'ostéoporose traitées à l'aide de fluorure à des doses allant de 260 à 389 µg/kg p.c. par jour. On a également signalé que les personnes atteintes d'ostéoporose présentaient une faible augmentation de la fréquence des fractures de la hanche à la suite d'un traitement à l'aide de doses de fluorure supérieures ou égales à environ 260 µg/kg p.c. par jour. De plus, le niveau d'effet de 200 µg/kg p.c. par jour est compris dans la plage des apports quotidiens dont on prévoit (selon la modélisation) qu'il entraînera des concentrations de fluorure dans les os associées à des effets nocifs sur le squelette chez les humains.⁴

Un groupe consultatif d'examen composé de chercheurs sur la santé dentaire a récemment examiné les données disponibles sur la relation entre l'apport quotidien de fluorure durant l'enfance et l'apparition de la fluorose dentaire. En se basant sur les conclusions de cet examen¹⁸⁸ et sur les données concernant la période de risque maximal de fluorose dentaire pour les dents antérieures permanentes, on a estimé qu'il était improbable qu'un apport quotidien de fluorure inférieur ou égal à 122 µg/kg p.c. par jour pour les enfants de 22 à 26 mois (c.-à-d. pour la période de risque maximal) entraîne une fluorose dentaire des dents antérieures permanentes modérée à sévère.

On juge que l'AQT de fluorure est de 122 µg/kg p.c. par jour (0,122 mg/kg p.c. par jour), l'apport quotidien de fluorure pour lequel il est improbable qu'une fluorose dentaire modérée ou sévère apparaisse chez les enfants âgés de 22 à 26 mois. On n'a appliqué aucun facteur d'incertitude au calcul de l'AQT, car le niveau de l'apport quotidien est basé sur les études menées sur le groupe d'âge le plus vulnérable chez les humains. Bien qu'il existe une certaine controverse lorsqu'il s'agit de déterminer si les formes les plus sévères de la fluorose dentaire représentent un effet esthétique ou un effet sur la santé, un nombre limité d'études ont montré que les non-spécialistes peuvent détecter la fluorose dentaire et que les cliniciens et les non-spécialistes jugent que les formes les plus sévères sont socialement embarrassantes pour les enfants qui en sont atteints.²⁰⁰⁻²⁰² Étant donné que l'AQT est inférieur de 40 p. cent au niveau d'effet de 200 µg/kg p.c. par jour pour la fluorose squelettique, il est improbable que les apports quotidiens de fluorure inférieurs ou égaux à l'AQT entraînent des effets nocifs associés à la fluorose squelettique.

Justification

On a pu calculer une CMA pour le fluorure à partir de l'AQT comme suit :

$$\text{CMA} = \frac{0,122 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 13 \text{ kg p.c.} \times 0,50}{0,8 \text{ L/jour}} \approx 1,0 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,122 mg/kg p.c. par jour est l'AQT, tel que décrit ci-dessus,

- 13 kg p.c. est le poids corporel moyen d'un enfant du groupe d'âge de 7 mois à 4 ans (groupe d'âge, d'après l'évaluation de la LCPE, qui représente la période de risque maximal pour la fluorose dentaire),⁴⁰
- 0,50 est la proportion moyenne de l'apport quotidien total de fluorure attribuée à l'eau potable pour un enfant du groupe d'âge de 7 mois à 4 ans résidant dans une collectivité canadienne où l'eau est fluorée (tableau 1)
- 0,8 L/jour est la consommation quotidienne moyenne d'eau d'un enfant du groupe d'âge de 7 mois à 4 ans.⁴⁰

Après examen de la recommandation proposée pour la qualité de l'eau potable, le Sous-comité fédéral-provincial sur l'eau potable a approuvé l'approche utilisée pour le calcul de l'AQT et pour celui de la CMA proposée. Néanmoins, les membres du sous-comité ont exprimé deux grandes réserves concernant la CMA proposée : l'ancienneté des études utilisées pour évaluer les apports quotidiens de fluorure provenant de diverses sources et l'apparente absence de bienfaits réels pour la santé d'une réduction à 1,0 mg/L de la CMA actuelle de 1,5 mg/L.*

Étant donné que la plupart des études utilisées pour évaluer l'apport quotidien de fluorure ont été réalisées entre 1970 et 1990, le sous-comité s'est demandé si ces études reflétaient les tendances actuelles concernant l'apport de fluorure chez les enfants canadiens, particulièrement pour les apports provenant de sources autres que l'eau potable (p. ex. l'ingestion de pâte dentifrice). Au début des années quatre-vingt dix, les chercheurs sur la santé dentaire ont commencé à préconiser des mesures de réduction de l'apport de fluorure lié à l'absorption de pâte dentifrice chez les enfants, telles la surveillance par des adultes lors du brossage des dents, l'utilisation d'une très petite quantité de pâte dentifrice, de manière à décourager la déglutition de la pâte dentifrice, etc.³⁶ Il se peut que ces recommandations aient déjà réduit l'apport quotidien de fluorure chez de nombreux enfants canadiens en dessous des niveaux estimés utilisés pour le calcul de la CMA proposée.

Une réduction de la CMA de 1,5 mg/L à 1,0 mg/L ne devrait pas diminuer de manière significative le risque des effets sur la santé associés au fluorure. Même pour les collectivités où la concentration de fluorure dans l'eau potable est de 1,5 mg/L, on estime que l'apport quotidien total de fluorure est inférieur au niveau d'effet de la fluorose squelettique, qui est de 200 µg/kg p.c. par jour. En l'absence d'une réduction significative du risque pour la santé, le sous-comité a conclu que l'augmentation des coûts de traitement d'eau qui toucheraient les collectivités et les puits privés ne satisfaisaient pas à une recommandation plus basse seraient excessifs.

Par conséquent, le sous-comité a recommandé que la CMA pour le fluorure soit maintenue à 1,5 mg/L. Le sous-comité a également encouragé les efforts pour contrôler l'apport de fluorure de sources telles que l'absorption de pâte dentifrice, et les efforts pour obtenir des estimations plus récentes de l'apport quotidien de fluorure au Canada. Bien qu'un approvisionnement en eau potable contenant du fluorure à des concentrations supérieures à la CMA ne représente pas nécessairement un risque pour la santé humaine, un risque de fluorose dentaire modérée à sévère pourrait sérieusement nuire à l'acceptation de l'eau de distribution par le consommateur, ce qui devrait être évité.

Quoique découverts il y a plus de 50 ans, les effets de prévention de la carie dus à l'eau potable fluorée sont encore manifestes dans les études récentes dans les collectivités où l'eau est fluorée par rapport à celles où l'eau n'est pas fluorée. Les effets de prévention de la carie se manifestent principalement par un mécanisme qui se déclenche après l'éruption des dents et ont été constatés non seulement chez les enfants, mais également chez les adultes. Si l'efficacité de la fluoration de l'eau a peut-être diminué avec le temps, cela est attribuable à d'autres sources de fluorure (p. ex. pâte dentifrice et autres produits dentaires fluorés) qui, depuis que les recherches sur la fluoration de l'eau ont commencé, sont devenues disponibles aussi bien dans les collectivités où l'eau est fluorée que dans celles où l'eau n'est pas fluorée. De nombreuses associations sur la santé dentaire et sur la santé publique et des chercheurs sur la santé dentaire estiment que la fluoration de l'eau est une méthode fondamentale pour la prévention de la carie, disponible pour tous les services d'eau publics, quel que soit le statut socio-économique ou le niveau de soins dentaires.

S'il est souhaitable de fluorer l'eau de distribution dans le cadre des mesures de santé publique pour la prévention de la carie dentaire, une concentration de fluorure optimale de 0,8 à 1,0 mg/L devrait cependant être maintenue. La consommation d'eau potable contenant 0,8 à 1,0 mg/L de fluorure combinée aux apports quotidiens moyens de fluorure provenant d'autres sources auxquelles les consommateurs canadiens sont généralement exposés devrait procurer à tous les groupes d'âge les effets positifs du fluorure pour les dents. Le sous-comité a choisi cette plage de concentration optimale en prenant en considération la CMA et les recommandations du groupe consultatif d'examen concernant les concentrations optimales de fluorure.

Les données du tableau 1 montrent que, chez certains enfants qui consomment une eau potable contenant 0,8 à 1,0 mg/L de fluorure, il se peut que les apports quotidiens totaux de fluorure dépassent l'AQT. Cependant, en recommandant cette plage de concentration optimale, le sous-comité a tenu compte de préoccupations semblables à celles qui ont conduit au rejet de la CMA

* La sixième édition des *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada* donne une CMA de 1,5 mg/L pour le fluorure.²⁰³ Cette CMA a été établie en 1978.²⁰⁴

proposée : les estimations disponibles de l'apport quotidien total de fluorure chez les enfants canadiens peuvent ne pas correspondre aux schémas d'apport actuels en raison de récentes initiatives destinées à contrôler l'apport de fluorure provenant de l'absorption de pâte dentifrice; la sélection d'une plus petite plage de concentration optimale ne diminuerait pas de manière significative le risque d'effets sur la santé liés au fluorure, mais réduirait les effets bénéfiques de l'eau potable fluorée.

L'apport quotidien provenant d'une eau potable qui contient du fluorure à un niveau inférieur ou égal à la CMA, combiné à la moyenne des apports quotidiens de fluorure provenant de l'air, du sol, des aliments et de la pâte dentifrice, ne devrait pas entraîner les effets nocifs associés à la fluorose squelettique. Cependant, l'évaluation de la LCPE a comparé les apports quotidiens estimés à ceux auxquels on pense qu'une personne peut être exposée quotidiennement à vie sans qu'apparaissent des effets non néoplasiques nocifs et elle a constaté que ces apports quotidiens moyens étaient inférieurs d'au moins 20 p. cent au niveau où on prévoit l'apparition d'effets nocifs pour le squelette.⁴ Étant donné cette petite différence, l'évaluation de la LCPE a recommandé que l'exposition de la population canadienne aux fluorures inorganiques continue de faire l'objet d'une étroite surveillance.⁴

En appliquant les valeurs de référence pour le groupe d'âge de 20 ans et plus (c.-à-d. le poids corporel, l'attribution proportionnelle de l'eau potable à l'apport quotidien de fluorure, la consommation quotidienne d'eau)* au niveau d'effet de la fluorose squelettique, qui est de 200 µg/kg p.c. par jour, on peut calculer une concentration de référence de 3,7 mg/L. Cette concentration de référence ne devrait en aucun cas annuler ou remplacer la CMA, mais elle pourrait servir de référence pour aborder la question des préoccupations possibles concernant la relation entre l'apport de fluorure provenant de l'eau potable et l'apparition de la fluorose squelettique.

Références bibliographiques

1. Cotton, F.A. et Wilkinson, G. *Advanced inorganic chemistry*. John Wiley & Sons, New York, NY. p. 546 (1988).
2. Mackay, K.M. et Mackay, R.A. *Introduction to modern inorganic chemistry*. 4^e édition. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ. p. 339 (1989).
3. Association canadienne de santé publique. *Fluoride in the environment*. Chapitre 3 dans : *Criteria document in support of a drinking water standard for fluoride*. Rapport final. Ottawa (1979).
4. Pour le groupe d'âge de 20 ans et plus, on a présumé que le poids corporel moyen était de 70 kg,⁴⁰ que la proportion de l'apport quotidien total attribuée à l'eau potable était de 0,40 mg/L (tableau 1) et que la consommation d'eau quotidienne moyenne était de 1,5 L.⁴⁰
4. Environnement Canada et Santé Canada. *Fluorures inorganiques*. Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation. N° En 40-215/32F au catalogue ASC, Approvisionnements et Services Canada, Ottawa (1993).
5. Budavari, S. (dir. de publ.). *The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 11^e édition. Merck & Co., Rahway, NJ. p. 8565 (1989).
6. Reeves, T.G. *Water fluoridation*. Chapitre 15 dans : *Water quality and treatment*. 4^e édition. F.W. Pontius (dir. de publ.). McGraw-Hill, New York, NY (1990).
7. Ripa, L.W. *Fluorures*. Chapitre 6 dans : *La dentisterie préventive*. 2^e édition. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa (1988).
8. Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs. *Review of fluoride benefits and risks*. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, février (1991).
9. Symonds, R.B., Rose, W.I. et Reed, M.H. Contribution of Cl- and F-bearing gases to the atmosphere by volcanoes. *Nature*, 334: 415-418 (1988), cité à la référence 4.
10. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine (F)*. ATSDR/TP-91/17, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, avril (1993).
11. Organisation mondiale de la santé. *Fluorine and fluorides*. Environmental Health Criteria 36, International Programme on Chemical Safety, Genève (1984).
12. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, territoire du Yukon. *Chemical water analysis relative to surface and drinking waters in the Yukon Territory from the year 1986 to 1989*. Communiqué par G.W. Allen, Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale des services médicaux (1989), cité à la référence 39.
13. Environnement Canada (Région de l'Atlantique). *Federal-provincial toxic chemical survey of municipal drinking water sources*. Data summary report. Province de l'Île-du-Prince-Édouard 1986-1988. Rapport IWD-AR-WQB-89-156, Direction de la qualité des eaux, Direction générale des eaux intérieures, Environnement Canada, Moncton, NB (1989), cité à la référence 39.
14. Greater Vancouver Regional Water District. 1989 summary of chemical and physical analysis for the Seymour, Capilano and Coquitlam water supplies. Communiqué par G.T. Marsh, Burnaby, C.-B. (1990), cité à la référence 39.
15. Droste, R.L. *Fluoridation in Canada as of December 31, 1986*. Direction de l'hygiène du milieu, Direction générale de la protection de la santé, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa, juin (1987).
16. Ministère de l'Environnement du Québec. *Communication personnelle de S. Théberge concernant les municipalités du Québec qui fluorent l'eau potable ainsi que les niveaux de fluorure relevés en janvier 1989* (1990), citée à la référence 39.
17. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. 1989. *Drinking Water Surveillance Program (DWSP) results of fluoride in raw and treated waters*. Listage communiqué par P. Lachmaniuk, Direction des ressources en eau (1990), cité à la référence 39.
18. Alberta Environment. *Fluoride summary 1989 — Composite community data*. Listage communiqué par G.P. Halina, Municipal Branch, Standards and Approvals Division, Environmental Protection Services (1990), cité à la référence 39.
19. Dabeka, R.W. et McKenzie, A.D. *Communication personnelle* (1993), citée à la référence 39.

20. Taves, D.R. Dietary intake of fluoride ashed (total fluoride) v. unashed (inorganic fluoride) analysis of individual foods. *Br. J. Nutr.*, 49: 295-301 (1983), cité à la référence 39.
21. Dabeka, R.W., Conacher, B.S., Salminen, J., Nixon, G.R., Riedel, G., Crocker, R. et Dubé, G. Survey of bottled drinking water sold in Canada. Part I. Lead, cadmium, arsenic, aluminum, and fluoride. *J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int.*, 75: 949-953 (1992).
22. Marier, J.R. Intakes of magnesium and fluoride, and some systemic effects. *Proc. Finn. Dent. Soc.*, 87: 581-594 (1991), cité à la référence 39.
23. Schamschula, R.G., Un, P.S., Sugar, E. et Duppenhaler, J.L. The fluoride content of selected foods in relation to the fluoride concentration of water. *Acta Physiol. Hung.*, 72: 217-227 (1988), cité à la référence 39.
24. Kumpulainen, J. et Koivistoinen, P. Fluorine in foods. *Residue Rev.*, 68: 37-57 (1977), cité à la référence 39.
25. McKnight-Hanes, M.C., Leverett, D.H., Adair, S.M. et Shields, C.P. Fluoride content of infant formulas: soy-based formulas as potential factor in dental fluorosis. *Pediatr. Dent.*, 10: 189-194 (1988), cité à la référence 39.
26. Dabeka, R.W., Karpinski, K.F., McKenzie, A.D. et Bajdik, C.D. Survey of lead, cadmium and fluoride in human milk and correlation of levels with environmental and food factors. *Food Chem. Toxicol.*, 24: 913-921 (1986), cité à la référence 39.
27. McGrath, T.M. Assessment of fluoride exposure in populations residing close to fluoride emitting brick plants. Direction des études et services spéciaux, ministère du Travail de l'Ontario, Toronto (1983), cité à la référence 39.
28. Sidhu, S.S. Fluoride deposition through precipitation and leaf litter in a boreal forest in the vicinity of a phosphorus plant. *Sci. Total Environ.*, 23: 205-214 (1982), cité à la référence 39.
29. Schuppli, P.A. Total fluorine in CSSC reference soil samples. *Can. J. Soil Sci.*, 65: 605-607 (1985), cité à la référence 39.
30. Newbrun, E. Current regulations and recommendations concerning water fluoridation, fluoride supplements, and topical fluoride agents. *J. Dent. Res.*, 71: 1255-1265 (1992).
31. Stookey, G.K. Review of benefits vs. fluorosis risk of self-applied topical fluorides (dentifrices, mouthrinses, gels). Communication présentée dans le cadre du Canadian Workshop on the Evaluation of Current Recommendations Concerning Fluorides, Toronto, 9-11 avril (1992).
32. Stookey, G.K. Review of fluorosis risk of self-applied topical fluorides — dentifrice, mouthrinses, and gels. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 22(3): 181-186 (1994).
33. Burgess, R.C. Fluoride ingestion from dental products. Dans : Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Rapport préparé pour le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social (contrat de recherche n° 3726) (1993).
34. Beltran, E.D. et Szpunar, S.M. Fluoride in toothpaste for children: suggestions for change. *Pediatr. Dent.*, 3: 185-188 (1988), cité à la référence 33.
35. Levy, S.M. A review of fluoride intake from fluoride dentifrice. *J. Dent. Child.*, 60: 115-124 (1993).
36. Clark, D.C. Appropriate uses of fluorides for children: guidelines from the Canadian Workshop on the Evaluation of Current Recommendations Concerning Fluorides. *J. Assoc. méd. can.*, 149(12): 1787-1793 (1993). (Résumé, conclusion et recommandations en français.)
37. Société canadienne de pédiatrie, Nutrition Committee. Fluoride supplementation. Position adoptée par la Société canadienne de pédiatrie : N 86-01. Ottawa (1986).
38. McFarlane, D.J. (ancien conseiller principal en dentisterie, ministère de la Santé de l'Ontario). Communication personnelle (1993), citée à la référence 33.
39. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Inorganic fluorides. Pièces à l'appui inédites, sections liées à la santé, pour le rapport d'évaluation des substances d'intérêt prioritaire (1993).
40. Santé Canada. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*. L'évaluation du risque à la santé humaine des substances d'intérêt prioritaire. N° En 40-215/41F au catalogue ASBC, Approvisionnement et Services Canada, Ottawa (1994).
41. Whitford, G.M., Allman, D.W. et Shahed, A.R. Topical fluorides: effects on physiologic and biochemical process. *J. Dent. Res.*, 66: 1072-1078 (1987), cité à la référence 33.
42. Greenberg, A.E., Clesceri, L.S. et Eaton, A.D. (dir. de publ.). Standard methods for the examination of water and wastewater. 18^e édition. American Public Health Association, American Water Works Association and Water Environment Federation, Washington, DC (1992).
43. Leung, D.C.W. et Hrudey, S.E. Removal of fluorides from water supplies. Report prepared for Standards and Approvals Division, Municipal Engineering Branch, Alberta Environment, juillet (1985).
44. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada. Principes et techniques de traitement de l'eau. Manuel de production d'eau potable. Préparé par la Direction générale de la protection de la santé, Direction de l'hygiène du milieu, et imprimé par l'Association canadienne des eaux potables et usées, Ottawa (1994).
45. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. De-fluoridation of potable water. Rapport inédit, Direction des ressources en eau, Toronto (1992).
46. Tillman, G.M. Water fluoridation. Operator's guide series. Lewis Publishers, Boca Raton, FL (1993).
47. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Apports nutritionnels recommandés pour les Canadiens. Direction de la protection de la santé, Ottawa (1983).
48. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Recommandations sur la nutrition. Rapport du Comité de révision scientifique. Approvisionnement et Services Canada, Ottawa. p. 160 (1990).
49. U.S. National Research Council, Food and Nutrition Board. Recommended dietary allowances. 10^e édition. National Academy Press, Washington, DC (1989), cité à la référence 181.
50. Ekstrand, J. Pharmacokinetic aspects of topical fluorides. *J. Dent. Res.*, 66: 1061-1065 (1987), cité à la référence 39.
51. Ekstrand, J. et Ehrnebo, M. Influence of milk products on fluoride bioavailability in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 16: 211-215 (1979), cité à la référence 39.
52. Sato, T., Yoshitake, K. et Hitomi, G. Mechanisms of fluoride absorption from the gastrointestinal tract in rats. *Fluoride Res.* 1985; *Stud. Environ. Sci.*, 27: 325-332 (1986), cité à la référence 39.
53. Messer, H.H., Nopakum, J. et Rudney, J.D. Influence of pH on intestinal fluoride transport *in vitro*. *J. Dent. Assoc. Thai.*, 39: 226-232 (1989), cité à la référence 39.
54. U.S. Environmental Protection Agency. Drinking water criteria document on fluoride. Contrat n° 68-03-3279, Office on Drinking Water, Cincinnati, OH (1985).

55. Spencer, H., Kramer, L., Norris, C. et Wiatrowski, E. Effect of aluminum hydroxide on fluoride metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 28: 529-535 (1980), cité à la référence 39.
56. Carlson, C., Armstrong, W. et Singer, L. Distribution and excretion of radiofluoride in the human. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 104: 235-239 (1960), cité à la référence 39.
57. Ekstrand, J., Alvan, G., Boreus, L.O. et Norlin, A. Pharmacokinetics of fluoride in man after single and multiple oral doses. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 12: 311-317 (1977), cité à la référence 54.
58. Ekstrand, J., Odont, L. et Ehrnebo, M. The relationship between plasma fluoride, urinary excretion rate and urine fluoride concentration in man. *J. Occup. Med.*, 25: 745-748 (1983), cité à la référence 54.
59. McIvor, M.E. Acute fluoride toxicity: pathophysiology and management. *Drug Saf.*, 5: 79-85 (1990), cité à la référence 39.
60. Nedeljkovic, M., Matovic, V. et Maksimovic, M. Toxicokinetic studies of fluoride in rabbits. Dans : Nutrient availability: chemical and biological aspects. D.A. Southgate, I.T. Johnson et G.R. Fenwick (dir. de publ.). Publication n° 72, pp. 290-292 (1989), Royal Society of Chemistry. Cité à la référence 39.
61. Hodge, H.C. et Smith, F.A. Biological properties of inorganic fluorides. Dans : Fluorine chemistry. J.H. Simons (dir. de publ.). Academic Press, New York, NY. pp. 1-43 (1965), cité à la référence 39.
62. Hamilton, M. Water fluoridation: a risk assessment perspective. *J. Environ. Health*, 54: 27-32 (1992), cité à la référence 39.
63. Kaminsky, L.S., Mahoney, M.C., Leach, J., Melius, J. et Miller, M.J. Fluoride: benefits and risks of exposure. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 1: 261-281 (1990), cité à la référence 39.
64. Grandjean, P. et Thomsen, G. Reversibility of skeletal fluorosis. *Br. J. Ind. Med.*, 40: 456-461 (1983), cité à la référence 39.
65. Grynepas, M.D. Fluoride effects on bone crystals. *J. Bone Min. Res.*, 5: S169-S175 (1990), cité à la référence 39.
66. Caraccio, T.P., Greensher, J. et Mofenson, H.C. The toxicology of fluoride. Dans : Clinical management of poisoning and drug overdose. L. Haddad et J. Winchester (dir. de publ.). W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA (1983), cité à la référence 39.
67. Whitford, G.M. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. *J. Dent. Res.*, 69: 539-549 (1990).
68. Hodge, H.C. et Smith, F.A. Minerals: fluorine and dental caries. Dans : Dietary chemicals vs. dental caries. *Advances in Chemistry Series No. 94*, American Chemical Society, Washington, DC (1970), cité à la référence 39.
69. Weatherell, J.A., Deutsch, D., Robinson, C. et Hallsworth, A.S. Assimilation of fluoride by enamel throughout the life of the tooth. *Caries Res.*, 11 (Suppl. 1): 85-115 (1977), cité à la référence 11.
70. Schamschula, R.G., Sugar, E., Agus, H.M., Un, P.S.H. et Toth, K. The fluoride content of human tooth enamel in relation to environmental exposure to fluoride. *Aust. Dent. J.*, 24(4): 243-247 (1982), cité à la référence 11.
71. Alhava, E.M., Olkkonen, H., Kauranen, P. et Kari, T. The effect of drinking water fluoridation on the fluoride content, strength and mineral density of human bone. *Acta Orthop. Scand.*, 51: 413-420 (1980), cité à la référence 39.
72. Berndt, A.F. et Stearns, R.I. Dental fluoride chemistry. Charles C. Thomas, Springfield, IL (1979), cité à la référence 39.
73. U.S. National Academy of Sciences. Fluorides, biologic effects of atmospheric pollutants. Washington, DC (1971).
74. Van Rensburg, B.G. Metabolism of fluorides. *Tydskr. Tandheelkd. Ver. S. Afr.*, 34: 163-166 (1979), cité à la référence 8.
75. Ekstrand, J., Hardell, L.I., et coll. Fluoride balance studies on infants in a 1ppm-water-fluoride area. *Caries Res.*, 18(4): 87-92 (1984), cité à la référence 8.
76. Ekstrand, J., Spak, C.J., et coll. Distribution of fluoride to human breast milk following intake of high doses of fluoride. *Caries Res.*, 18(1): 93-95 (1984), cité à la référence 39.
77. Spencer, H., Osis, D. et Lender, M. Studies of fluoride metabolism in man: a review and report of original data. *Sci. Total Environ.*, 17: 1-12 (1981), cité à la référence 39.
78. Spencer, H., Lewin, I., Wistrowski, E. et Samachson, J. Fluoride metabolism in man. *Am. J. Med.*, 49: 807-813 (1970), cité à la référence 39.
79. Augenstein, W.L., Spoerke, D.G., Kulig, K.W., Hall, A.H., Hall, P.K., Riggs, B.S., Saadi, M.E. et Rumack, B.H. Fluoride ingestion in children: a review of 87 cases. *Pediatrics*, 88: 907-912 (1991), cité à la référence 39.
80. Lim, J.K.J., Jensen, G.K. et King, O.H., Jr. Some toxicological aspects of stannous fluoride after ingestion as a clear, precipitate free solution compared to sodium fluoride. *J. Dent. Res.*, 54: 615-625 (1975), cité à la référence 109.
81. Segreto, B.A., Yearly, R.A., Broks, R. et Harris, N.O. Toxicity study of stannous fluoride in Swiss strain mice. *J. Dent. Res.*, 40: 623 (1960), cité à la référence 109.
82. Lim, J.K., Renaldo, G.J. et Chapman, P. LD50 of SnF₂, NaF and Na₂PO₃F in the mouse compared to the rat. *Caries Res.*, 12: 177-179 (1978), cité à la référence 67.
83. Gruninger, S.E., Clayton, R., Chang, S.-B. et Siew, C. Acute oral toxicity of dentifrice fluorides in rats and mice. *J. Dent. Res.*, 67: 334 (Abstr. No. 1769) (1988), cité à la référence 67.
84. DeLopez, O.H., Smith, F.A. et Hodge, H.C. Plasma fluoride concentrations in rats acutely poisoned with sodium fluoride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 37: 75-83 (1976), cité à la référence 10.
85. Skare, J.A., Schrotel, K.R. et Nixon, G.A. Lack of DNA-strand breaks in rat testicular cells after *in vivo* treatment with sodium fluoride. *Mutat. Res.*, 170: 85-92 (1986), cité à la référence 10.
86. Whitford, G.M., Finidori, C. et Birdsong-Whitford, N.L. Acute LD₅₀ values of F given as NaF and/or MFP in the rat. *Caries Res.*, 21: 166 (Abstr. No. 22) (1987), cité à la référence 67.
87. Shourie, K.L., Hein, J.W. et Hodge, H.C. Preliminary studies of the caries inhibiting potential and acute toxicity of sodium monofluorophosphate. *J. Dent. Res.*, 29: 529-533 (1950), cité à la référence 67.
88. National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride (CAS No. 7681-49-4) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (drinking water studies). NTP TR 393, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1990).
89. Maurer, J.K., Cheng, M.C., Boysen, B.G. et Anderson, R.L. Two-year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. *J. Natl. Cancer Inst.*, 82: 1118-1126 (1990), cité à la référence 39.
90. Maurer, J.K., Cheng, M.C., Boysen, B.G., Squire, R.A., Stranberg, J.D., Weisbrode, J.L. et Anderson, R.L. Confounded carcinogenicity study of sodium fluoride in CD-1 mice. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 18: 154-168 (1993), cité à la référence 39.
91. Gruber, H.E. et Baylink, D.J. The effects of fluoride on bone. *Clin. Orthop.*, 267: 264-277 (1991), cité à la référence 39.

92. Hodge, H.C. et Smith, F.A. Fluoride. Dans : Disorders of mineral metabolism. Vol. 1. F. Bonner et J.W. Colburn (dir. de publ.). Academic Press, New York, NY. pp. 439-483 (1981), cité à la référence 8.
93. Sowers, M., Wallace, R.B. et Lemke, J.H. The relationship of bone mass and fracture history to fluoride and calcium intake: a study of three communities. *Am. J. Clin. Nutr.*, 44: 889-898 (1986), cité à la référence 8.
94. Schlesinger, E.R., Overton, D.E., Chase, H.C. et Cantwell, K.T. Newburgh-Kingston caries-fluorine study. XIII. Pediatric findings after ten years. *J. Am. Dent. Assoc.*, 52: 296-306 (1956).
95. McCauley, H.B. et McClure, F.J. Effect of fluoride in drinking water on the osseous development of the hand and wrist in children. *Public Health Rep.*, 69: 671-682 (1954), cité à la référence 8.
96. Leone, L.C., Stevenson, C.A., Hilbish, T.F. et Sosman, M.C. A roentgenologic study of a human population exposed to high-fluoride domestic water. *Am. J. Roentgenol.*, 74: 874-885 (1955), cité à la référence 39.
97. Stevenson, C.A. et Watson, A.R. Fluoride osteosclerosis. *Am. J. Roentgenol.*, 78: 13-18 (1957), cité à la référence 8.
98. Krishnamachari, K.A.V.R. Fluorine. Trace Elem. Hum. Anim. Nutr., 1: 365-415 (1987), cité à la référence 39.
99. Royal College of Physicians of London. Fluoride, teeth and health. A report and summary on fluoride and its effects on teeth and health. Pitman Medical, London, UK. p. 85 (1976), cité à la référence 39.
100. Singh, A. et Jolly, S.S. Chronic toxic effects on the skeletal system. Dans : Fluorides and human health. Monographies, n° 59, Organisation mondiale de la santé, pp. 238-249 (1970).
101. Felsenfeld, A.J. et Roberts, M.A. A report of fluorosis in the United States secondary to drinking well water. *J. Am. Med. Assoc.*, 265: 486-488 (1991).
102. Sauerbrunn, B.J.L., Ryan, C.M. et Shaw, J.F. Chronic fluoride intoxication with fluorotic radiculomyelopathy. *Ann. Intern. Med.*, 63(6): 1074-1078 (1965).
103. Goldman, S.M., Sievers, M.L. et Templin, D.W. Radiculomyopathy in a southwestern Indian due to skeletal fluorosis. *Ariz. Med.*, 28(9): 675-677 (1971).
104. Fisher, R.L., Medcalf, T.W. et Henderson, M.C. Endemic fluorosis with spinal cord compression: a case report and review. *Arch. Intern. Med.*, 149(3): 697-700 (1989).
105. Fisher, J.R., Sievers, M.L., Takeshita, R.T. et Caldwell, H. Skeletal fluorosis from eating soil. *Ariz. Med.*, 38(11): 833-835 (1981).
106. Bruns, B.R. et Tittle, T. Skeletal fluorosis. A report of two cases. *Orthopedics*, 11(7): 1083-1087 (1988).
107. Power, G.R.I. et Gay, J.D.L. Sodium fluoride in the treatment of osteoporosis. *Clin. Invest. Med.*, 9: 41-43 (1986), cité à la référence 35.
108. Kleerekoper, M. et Balena, R. Fluorides and osteoporosis. *Annu. Rev. Nutr.*, 11: 309-324 (1991), cité à la référence 39.
109. Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Some aromatic amines, anthroquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations. *Monogr. du CIRC : Eval. Carcinog. Risks Chem. Hum.*, 27 (1982).
110. Keller, C. Fluorides in drinking water. Paper presented at the Workshop on Drinking Water Fluoride Influence on Hip Fracture and Bone Health, Bethesda, MD, 10 avril (1991), cité à la référence 175.
111. May, D.S. et Wilson, M.G. Hip fractures in relation to water fluoridation: an ecologic analysis. Paper presented at the Workshop on Drinking Water Fluoride Influence on Hip Fracture and Bone Health, Bethesda, MD, avril 10 (1991), cité à la référence 175.
112. Jacobsen, S.J., Goldberg, J., Cooper, C. et Lockwood, S.A. The association between water fluoridation and hip fracture among white women and men aged 65 years and older. A national ecologic study. *Ann. Epidemiol.*, 2: 617-626 (1992), cité à la référence 39.
113. Jacobsen, S.J., O'Fallon, M. et Melton, L.J. Hip fracture incidence before and after fluoridation of the public water supply, Rochester, Minnesota. *Am. J. Public Health*, 83: 743-745 (1993), cité à la référence 39.
114. Danielson, C., Lyon, J.L., Egger, M. et Goodenough, G.K. Hip fracture and fluoridation in Utah's elderly population. *J. Am. Med. Assoc.*, 268: 746-748 (1992), cité à la référence 175.
115. Suarez-Almazor, M., Flowerdew, G., Saunders, D., Soskoline, C.L. et Russel, A.S. The fluoridation of drinking water and hip fracture hospitalization rates in two Canadian communities. *Am. J. Public Health*, 83: 689-693 (1993).
116. Sowers, M., Clark, M.K., Jannausch, M.L. et Wallace, R.B. A prospective study of bone mineral content and fracture in communities with differential fluoride content. *Am. J. Epidemiol.*, 133: 649-660 (1991), cité à la référence 39.
117. Cauley, J.A., Murphy, P.A., Riley, T. et Black, D. Public health bonus of water fluoridation: does fluoridation prevent osteoporosis and its related fractures. *Am. J. Epidemiol.*, 134: 768 (1991), cité à la référence 175.
118. Inkovaara, J.A. Is fluoride treatment justified today? *Calcif. Tissue Int.*, 49 (Suppl.): S68-S69 (1991), cité à la référence 39.
119. Mabelle, N., Dusan, R., Martin, J.L., Prost, A., Meunier, P.J., Guillame, M., Guacher, A. et Zeigler, G. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* (August 13): 361-365 (1988), cité à la référence 39.
120. Hedlund, L.R. et Gallagher, J.C. Increased incidence of hip fracture in osteoporotic women treated with sodium fluoride. *J. Bone Min. Res.*, 4: 223-225 (1989), cité à la référence 39.
121. Riggs, B.L., Hodgson, S.F., O'Fallon, W.M., Chao, E.Y.S., Wahner, H.W., Muhs, J.M., Cedel, S.L. et Melton, L.J. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 322: 802-809 (1990), cité à la référence 39.
122. Messer, H.H., Armstrong, W.D. et Singer, L. Influence of fluoride intake on reproduction in mice. *J. Nutr.*, 103: 1319-1326 (1973), cité à la référence 39.
123. Tao, S. et Suttie, J.W. Evidence for lack of an effect of dietary fluoride level on reproduction in mice. *J. Nutr.*, 106: 1115-1122 (1976), cité à la référence 39.
124. Pillai, K.S., Mathai, A.T. et Deshmukh, P.B. Effect of fluoride on reproduction in mice. *Fluoride*, 22: 165-168 (1989), cité à la référence 39.
125. Chinoy, N.J., Sequeira, E. et Narayanam, M.V. Effect of vitamin C and calcium on the reversibility of fluoride-induced alterations in spermatozoa of rabbits. *Fluoride*, 24: 29-39 (1991), cité à la référence 39.
126. Chinoy, N.J. et Sequeira, E. Reversible fluoride induced fertility impairment in male mice. *Fluoride*, 25(2): 71-76 (1992).
127. Aulerich, R.J., Napolitano, A.C., Bursian, S.J., Olson, B.A. et Hochstein, J.R. Chronic toxicity of dietary fluoride. *J. Anim. Sci.*, 65: 1759-1767 (1987), cité à la référence 39.

128. Susheela, S.K. et Kumar, A. A study of the effect of high concentrations of fluoride on the reproductive organs of male rabbits, using light and scanning electron microscopy. *J. Reprod. Fertil.*, 92: 353-360 (1991), cité à la référence 39.
129. Chinoy, N.J. et Sequeira, E. Effects of fluoride on the histo-architecture of the reproductive organs of the male mouse. *Reprod. Toxicol.*, 3: 261-267 (1989), cité à la référence 39.
130. Chinoy, N.J. et Sequeira, E. Fluoride induced biochemical changes in reproductive organs of male mice. *Fluoride*, 22: 79-85 (1989), cité à la référence 39.
131. Kour, K. et Singh, J. Histological finding of mice testes following fluoride ingestion. *Fluoride*, 13: 160-162 (1980), cité à la référence 39.
132. Aschengrau, A., Zierler, S. et Cohen, A. Quality of community drinking water and the occurrence of spontaneous abortion. *Arch. Environ. Health*, 44: 283-290 (1989), cité à la référence 39.
133. Zierler, S., Theodore, M., Cohen, A. et Rothman, K.J. Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. *Int. J. Epidemiol.*, 17: 589-594 (1988), cité à la référence 39.
134. Aschengrau, A., Zierler, S. et Cohen, A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes. *Arch. Environ. Health*, 48: 105-113 (1993), cité à la référence 39.
135. Freni, S.C. Exposure to high fluoride concentrations in drinking water is associated with decreased birth rates. *J. Toxicol. Environ. Health*, 42: 109-121 (1994).
136. Glenn, F.B., Glenn, W.D. et Duncan, R.C. Fluoride tablet supplementation during pregnancy for caries immunity: a study of the offspring produced. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 143: 560-564 (1982), cité à la référence 39.
137. Moriya, M., Ohta, T., Watanabe, K., Miyazawa, T., Kato, K. et Shirasu, Y. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. *Mutat. Res.*, 116: 185-216 (1983), cité à la référence 39.
138. Tong, C.C., McQueen, C.A., Ved Brat, S. et Williams, G.M. The lack of genotoxicity of sodium fluoride in a battery of cellular tests. *Cell Biol. Toxicol.*, 4: 173-186 (1988), cité à la référence 39.
139. Li, Y., Dunipace, A.J. et Stookey, G.K. Absence of mutagenic or antimutagenic activities of fluoride in Ames *Salmonella* assays. *Mutat. Res.*, 190: 229-236 (1987), cité à la référence 39.
140. Gocke, E., King, M.-T., Ehardt, K. et Wild, D. Mutagenicity of cosmetic ingredients licensed by the European Communities. *Mutat. Res.*, 90: 91-109 (1981), cité à la référence 39.
141. Martin, G.R., Brown, K.S., Matheson, D.W., Lebowitz, H.L., Singer, L. et Ophaug, R. Lack of cytogenetic effects in mice or mutations in *Salmonella* receiving sodium fluoride. *Mutat. Res.*, 66(2): 159-167 (1979), cité à la référence 39.
142. Litton Bionetics, Inc. Mutagenic evaluation of compound FDA 75-7, 007681-49-4, sodium fluoride. Report prepared for the U.S. Food and Drug Administration (Contract 223-74-2104) by Litton Bionetics, Inc., Kensington, MD (1975), cité à la référence 8.
143. Tsutsui, T., Suzuki, N. et Ohmori, M. Sodium fluoride-induced morphological and neoplastic transformation, chromosome aberrations, sister chromatid exchanges and unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells. *Cancer Res.*, 44: 938-941 (1984), cité à la référence 39.
144. Jones, C.A., Callahan, M.F. et Huberman, E. Sodium fluoride promotes morphological transformation of Syrian hamster embryo cells. *Carcinogenesis*, 9: 2279-2284 (1988), cité à la référence 39.
145. Jones, C.A., Huberman, E., Callahan, M.F., Tu, A., Halloween, W., Pallota, S., Sivak, A., Lubet, R.A., Avery, M.D., Kouri, R.E., Spalding, J. et Tennant, R.W. An inter-laboratory evaluation of the Syrian hamster embryo cell transformation assay using fourteen coded chemicals. *Toxicol. In Vitro*, 2: 103-116 (1988), cité à la référence 39.
146. Lasne, C., Lu, Y.-P. et Chouroulinkov, I. Transforming activities of sodium fluoride in cultured Syrian hamster embryo and BALB/3T3 cells. *Cell Biol. Toxicol.*, 4: 311-324 (1988), cité à la référence 39.
147. Cole, J., Muriel, W.J. et Bridges, B.A. The mutagenicity of sodium fluoride to L5178Y [wild-type and TK+/- (3.7.2C)] mouse lymphoma cells. *Mutagenesis*, 1: 157-167 (1986), cité à la référence 39.
148. Caspary, W.J., Myhr, B., Bowers, L., McGregor, D., Riach, C. et Brown, A. Mutagenic activity of fluorides in mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.*, 187: 165-180 (1987), cité à la référence 39.
149. Caspary, W.J., Langenbach, R., Penman, B.W., Crespi, C., Myhr, B. et Mitchell, A.D. The mutagenic activity of selected compounds at the TK locus: rodent vs. human cells. *Mutat. Res.*, 196: 61-81 (1988), cité à la référence 39.
150. Crespi, C.L., Seixas, G.M., Turner, T. et Penman, B.W. Sodium fluoride is a less efficient human cell mutagen at low concentrations. *Environ. Mol. Mutagen.*, 15: 71-77 (1990), cité à la référence 39.
151. Moore, M.M., Clive, D., Hozier, J.C., Howard, B.E., Batsun, A.G., Turner, N.N. et Sawyer, J. Analysis of trifluorothymidine resistant (TFT) mutants of L5178Y/TK[±] mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.*, 151: 161-174 (1985), cité à la référence 39.
152. Tsutsui, T., Suzuki, N., Ohmori, M. et Maizumi, H. Cytotoxicity, chromosome aberrations and unscheduled DNA synthesis in cultured human diploid fibroblasts induced by sodium fluoride. *Mutat. Res.*, 139: 193-198 (1984), cité à la référence 39.
153. Tsutsui, T., Koichi, I. et Maizumi, H. Induction of unscheduled DNA synthesis in cultured human oral keratinocytes by sodium fluoride. *Mutat. Res.*, 140: 43-48 (1984), cité à la référence 39.
154. Skare, J.A., Wong, T., Evans, L.B. et Cody, D.B. DNA-repair studies with sodium fluoride: comparative evaluation using density gradient ultracentrifugation and autoradiography. *Mutat. Res.*, 172: 77-87 (1986), cité à la référence 39.
155. Tong, C., McQueen, C.A., VedBrat, S. et Williams, G.M. The lack of genotoxicity of sodium fluoride in an *in vitro* test battery. *Environ. Mutagen.*, 8 (Suppl. 6): 86 (abstr.) (1986), cité à la référence 39.
156. Scott, D. Cytogenetic effects of sodium fluoride in cultured human fibroblasts. *Mutagenesis*, 1: 69 (abstr.) (1986), cité à la référence 39.
157. Scott, D. et Roberts, S.A. Extrapolation from *in vitro* tests to human risk: experience with sodium fluoride clastogenicity. *Mutat. Res.*, 189: 47-58 (1987), cité à la référence 39.
158. Aardema, M.J., Gibson, D.P. et LeBœuf, R.A. Sodium fluoride induced chromosome aberrations in different stages of the cell cycle: a proposed mechanism. *Mutat. Res.*, 223: 191-203 (1989), cité à la référence 39.
159. Kishi, K. et Tomomura, A. Cytogenic effects of sodium fluoride. *Mutat. Res.*, 130: 367 (abstr.) (1984), cité à la référence 39.
160. Thomson, E.J., Kilanowski, F.M. et Perry, P.E. The effect of fluoride on chromosome aberration and sister chromatid exchange frequencies in cultured human lymphocytes. *Mutat. Res.*, 144: 89-92 (1985), cité à la référence 39.

161. Li, Y., Heerema, N.A., Dunipace, A.J. et Stokey, G.K. Genotoxic effects of fluoride evaluated by sister-chromatid exchange. *Mutat. Res.*, 192: 191-201 (1987), cité à la référence 39.
162. Li, J., Suzuki, Y., Hayashi, K. et Shimizu, H. The genotoxic effect of sodium fluoride. *Mutat. Res.*, 252: 95 (abstr.) (1991), cité à la référence 39.
163. Dominok, B. et Miller, G.W. Effects of fluoride on *Drosophila melanogaster* in relation to survival and mutagenicity. *Fluoride*, 23: 83-91 (1990), cité à la référence 39.
164. Mitchell, B. et Gerdes, R.A. Mutagenic effects of sodium and stannous fluoride on *Drosophila melanogaster*. *Fluoride*, 6: 113-117 (1973), cité à la référence 39.
165. Kram, D., Schneider, E.I., Singer, L. et Martin, G.R. The effects of high and low fluoride diets on the frequencies of sister chromatid exchanges. *Mutat. Res.*, 57: 51-55 (1978), cité à la référence 39.
166. Li, Y., Zhang, W., Noblitt, T.W., Dunipace, A.J. et Stookey, G.K. Genotoxic evaluation of chronic fluoride exposure: sister-chromatid exchange study. *Mutat. Res.*, 227: 159-165 (1989), cité à la référence 39.
167. Zeiger, E., Shelby, M.D. et Witt, K.L. Genetic toxicity of fluoride. *Environ. Mol. Mutagen.*, 21: 309-318 (1993), cité à la référence 39.
168. Li, Y., Dunipace, A.J. et Stookey, G.K. Lack of genotoxic effects of fluoride in the mouse bone-marrow micronucleus test. *J. Dent. Res.*, 66: 1687-1690 (1987), cité à la référence 39.
169. Dunipace, A.J., Zhang, W., Noblitt, T.W., Li, Y. et Stookey, G.K. Genotoxic evaluation of chronic fluoride exposure: micronucleus and sperm morphology studies. *J. Dent. Res.*, 68: 1525-1528 (1989), cité à la référence 39.
170. Albanese, R. Sodium fluoride and chromosome damage (*in vitro* human lymphocytes and *in vivo* micronucleus assays). *Mutagenesis*, 2: 497-499 (1987), cité à la référence 39.
171. Li, Y., Dunipace, A.J. et Stookey, G.K. Effects of fluoride on the mouse sperm morphology test. *J. Dent. Res.*, 66: 1509-1511 (1987), cité à la référence 39.
172. Pati, P.C. et Bhunya, S.P. Genotoxic effect of an environmental pollutant, sodium fluoride in mammalian *in vivo* test system. *Caryologia*, 40: 79-87 (1987), cité à la référence 39.
173. Ma, J., Cheng, L., Bai, W. et Wu, H. The effects of sodium fluoride on SCEs of mice and on micronucleus of the bone marrow of pregnant mice and fetal liver. *Yichuan/Hereditas*, 8: 39-41 (1986), cité à la référence 39.
174. Hayashi, M., Kishi, M. et Ishidate, M. Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem. Toxicol.*, 26: 487-500 (1988), cité à la référence 39.
175. U.S. National Research Council. Health effects of ingested fluoride. Report of the Subcommittee on Health Effects of Ingested Fluoride. National Academy Press, Washington, DC (1993).
176. Freni, S.C. et Gaylor, D.W. International trends in the incidence of bone cancer are not related to drinking water fluoridation. *Cancer*, 70: 611-618 (1992), cité à la référence 39.
177. Hoover, R.N., De Vesa, S.S., Cantor, K.P., Lubin, J.H. et Fraumeni, J.F., Jr. Fluoridation of drinking water and subsequent cancer incidence and mortality. Appendix E in: Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs. Review of fluoride benefits and risks. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, février (1991), cité à la référence 39.
178. Hoover, R.N., De Vesa, S.S., Cantor, K.P. et Fraumeni, J.F., Jr. Time trends for bone and joint cancers and osteosarcomas in the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute. Appendix F in: Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs. Review of fluoride benefits and risks. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC, février (1991), cité à la référence 39.
179. Knox, E.G. Fluoridation of water and cancer: a review of the epidemiological evidence. Report of the British Working Party. Her Majesty's Stationery Office, London, UK (1985).
180. U.S. National Research Council. Drinking water and health. Report of the Safe Drinking Water Committee. National Academy Press, Washington, DC. pp. 381-389 (1977), cité à la référence 8.
181. Burt, B.A. The changing patterns of systemic fluoride intake. *J. Dent. Res.*, 71 (numéro spécial) : 1228-1237 (1992).
182. Fejerskov, O., Manji, F. et Baelum, V. The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. *J. Dent. Res.*, 69 (numéro spécial) : 692-700 (1990).
183. Cutress, T.W. et Suckling, G.W. Differential diagnosis of dental fluorosis. *J. Dent. Res.*, 69 (numéro spécial) : 714-721 (1990).
184. Smith, G.E. Fluoride and fluoridation. *Soc. Sci. Med.*, 26(4): 451-462 (1988).
185. Clark, D.C. Trends in prevalence of dental fluorosis in North America. *Commun. Dent. Oral Epidemiol.*, 22(3): 148-152 (1994).
186. Limeback, H. Enamel formation and the effects of fluoride. *Commun. Dent. Oral Epidemiol.*, 22(3): 144-147 (1994).
187. Evans, R.W. et Stamm, J.W. An epidemiologic estimate of the critical period during which maxillary central incisors are most susceptible to fluorosis. *J. Public Health Dent.*, 51(4): 251-259 (1991).
188. Advisory Review Panel. Recommendations regarding fluoride intake. Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Rapport préparé pour le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, contrat de recherche n° 3726 (1993).
189. Dean, H.T., Arnold, F.A., Jr. et Elvove, E. Domestic water supplies and dental caries. V. Additional studies of the relation of fluoride domestic waters to caries experience of 4,425 white children, aged 12-14 years, of 13 cities and 4 states. *Public Health Rep.*, 57: 1155-1179 (1942).
190. Dean, H.T., Jay, P., Arnold, F.A., Jr. et Elvove, E. Domestic water and dental caries. II. A study of 2,832 white children aged 12-14 years of 8 suburban Chicago communities. Including *Lactobacillus acidophilus* studies of 1,761 children. *Public Health Rep.*, 56: 761-792 (1941).
191. Clark, D.C. Working group report on the ingestion of inorganic fluoride and its effect on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Dans : Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Rapport préparé pour le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, contrat de recherche n° 3726 (1993).
192. Ismail, A.I. Dental caries, fluorosis, and fluorides. Dans : Investigation of inorganic fluoride and its effects on the occurrence of dental caries and dental fluorosis in Canada. Rapport préparé pour le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, contrat de recherche n° 3726 (1993).
193. Eklund, S.A. et Striffler, D.F. Anticaries effect of various concentrations of fluoride in drinking water: Evaluation of empirical evidence. *Public Health Rep.*, 95: 486-490 (1980).

194. McClure, F.J. Ingestion of fluoride and dental caries. Quantitative relations based on food and water requirements of children one to twelve years old. *Am. J. Dis. Child.*, 66: 362-369 (1943).
195. Thylstrup, A. Clinical evidence of the role of pre-eruptive fluoride in caries prevention. *J. Dent. Res.*, 69 (numéro spécial) : 742-750 (1990).
196. Beltran, E.D. et Burt, B.A. The pre- and posteruptive effects of fluoride in the caries decline. *J. Public Health Dent.*, 48(4): 233-240 (1988).
197. Groeneveld, A., Van Eck, A.A.M.J. et Backer Dirks, O. Fluoride in caries prevention: is the effect pre- or post-eruptive? *J. Dent. Res.*, 69 (numéro spécial) : 751-755 (1990).
198. Grembowski, D., Fiset, L. et Spadafora, A. How fluoridation affects adult dental caries. Systemic and topical effects are explored. *J. Am. Dent. Assoc.*, 123: 49-54 (1992).
199. Hunt, R.J., Eldridge, J.B. et Beck, J.D. Effect of residence in a fluoridated community on the incidence of coronal and root caries in an older population. *J. Public Health Dent.*, 49: 138-141 (1989).
200. Riordan, P.J. Perceptions of dental fluorosis. *J. Dent. Res.*, 72(9): 1268-1274 (1993).
201. Riordan, P.J. Specialist clinicians' perceptions of dental fluorosis. *J. Dent. Child.*, 60(4-5): 315-320 (1993).
202. Clark, D.C. Evaluation of aesthetics for the different classifications of the tooth surface index of fluorosis. *Commun. Dent. Oral Epidemiol.*, 23: 80-83 (1995).
203. Santé Canada. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada. 6^e édition. Préparé par le sous-comité fédéral-provincial sur l'eau potable du Comité consultatif fédéral-provincial de l'hygiène du milieu et du travail. Groupe Communication Canada — Publications, Ottawa (1996).
204. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada, 1978. Pièces à l'appui. Approvisionnement et Services Canada, Ottawa (1980).