

# Les conséquences pathologiques de l'absorption excessive du fluor dépendent non seulement de la dose mais également du fonds génétique et du mode de vie

Sylvie BABAJKO | sylvie.babajko@crc.jussieu.fr

Inserm - Centre de recherche des Cordeliers - Paris

Mots clés : Fluor, fluoroses, polymorphisme génétique, récepteur aux oestrogènes

Le fluor est très largement utilisé depuis plusieurs décennies pour prévenir la carie (1, 2), notamment sous forme de sels fluorés dans les dentifrices (100 à 150 mg/g) ou les comprimés (0,5 mg/comprimé). Il forme une apatite\* fluorée et rend ainsi cet émail plus résistant aux attaques acides. Cependant, les doses prophylactiques établies par l'OMS (0,05 mg/kg/jour) sont à peine deux fois plus faibles que les doses augmentant le risque de conséquences pathologiques (0,1 mg/kg/jour) (1). Or, l'anion fluorure est présent, parfois en grande quantité (> 1 mg/L) dans les eaux de boisson qu'elles soient naturelles (eaux souterraines notamment d'Afriques du nord), du robinet (Amérique du nord et Asie) ou en bouteilles (eaux minérales gazeuses). Certains aliments, tels que le thé, le poisson, les épinards ou les choux sont également riches en fluor.

Les conséquences pathologiques de l'absorption excessive de fluor sont multiples. Compte tenu de la forte affinité du fluor pour l'apatite, l'excès de fluor touche les tissus minéralisés, émail et os, en premier lieu. Ainsi, les fluoroses dentaires caractérisées par des lésions hypominéralisantes sont diagnostiquées chez l'enfant autour de huit ans (2,3). Elles ont été bien décrites et classifiées (2). Elles résultent d'une absorption excessive de fluor durant le développement dentaire c'est-à-dire du dernier trimestre de gestation jusqu'à cinq-six ans après la naissance) (2-4). Une dose plus élevée (> 2 mg/jour) augmente le risque de fluoroses osseuses (5) et de troubles endocriniens et de reproduction (6). Lorsque les doses absorbées sont très élevées, des toxicités neuronales, rénales, hépatiques et cardiaques ont été rapportées (7). Des études récentes rapportent une augmentation inexplicable de sensibilité au fluor suggérant que de faibles doses de fluor peuvent maintenant avoir des effets aussi importants que des doses plus élevées auparavant (8). Ainsi, l'incidence de fluoroses aux Etats-Unis demeure élevée malgré une diminution de la teneur en fluor dans l'eau de boisson (9). En ce sens, des données expérimentales et épidémiologiques rapportent que la susceptibilité au fluor dépend, en plus de la dose d'exposition, du sexe, du fonds génétique et du mode de vie (10-12). Les deux publications sélectionnées illustrent cela et vont dans le sens d'une susceptibilité individuelle au fluor. L'article de Zhou et al. montre la relation entre le polymorphisme\* du gène codant pour le récepteur des œstrogènes  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) et les perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien chez les femmes exposées au fluor dans la province chinoise de Henan. Quant à l'article de Jain, il s'agit de l'analyse des relevés des concentrations de fluor dans l'eau et dans le plasma de jeunes américains, pour la première fois disponible dans le domaine public, en relation avec l'âge, le sexe et le mode de vie des personnes participant à l'étude.

## Fluorose endémique chez les femmes de la province chinoise de Henan : polymorphismes du gène codant ER $\alpha$ et taux d'hormones liées à la reproduction

Zhou GY. et al. (2016). Endemic fluorosis in Henan province, China: ER $\alpha$  gene polymorphisms and reproductive hormones among women. *Asia Pac J Clin Nutr.* Vol.25(4): p.911-19.

### Résumé

L'originalité de cette étude est d'avoir recherché de possibles effets indésirables du fluor sur la production d'hormones liées à la reproduction chez les femmes. En effet, les données rapportées jusque-là avaient montré que le fluor pouvait réduire la fonction de reproduction en altérant la spermatogenèse mais peu de données avaient été rapportées pour les femmes. Pour cela, les auteurs ont

mené une étude sur 679 femmes sélectionnées au hasard entre 2010 et 2012, âgées de 18 à 48 ans. Ces femmes devaient être nées et/ou avoir vécu au moins cinq ans dans l'un des villages de la province chinoise de Henan. Ces femmes ont été réparties en trois groupes selon qu'elles venaient d'un village avec fluorose endémique sans programme de défluoruration de l'eau (A), avec défluoruration (B) ou d'un village sans problème de fluorose endémique considéré comme le groupe contrôle (C). Les auteurs de l'étude ont dosé le fluor dans les urines, et la gonadotropin releasing hormone (GnRH\*), l'hormone folliculo-stimulante (FSH\*), l'hormone lutéinisante (LH\*), et l'œstradiol\* (E2) dans les échantillons de sang. Ils ont recoupé ces taux avec les polymorphismes du gène ER $\alpha$ . Trois sites polymorphiques notés X/x (selon qu'ils possèdent un site consensus XbaI), P/p (selon qu'ils possèdent un site consensus PvuII), et C/T (rs3798577) ont retenu l'attention

des auteurs. Les résultats obtenus ont d'abord confirmé des taux urinaires de fluor plus élevés dans le groupe A que dans le groupe B, eux-mêmes plus élevés que ceux du groupe contrôle (C), reflétant bien le taux d'exposition au fluor. Dans le groupe C, aucune relation n'a pu être mise en évidence entre les formes alléliques du gène ER $\alpha$  et les taux hormonaux. Par contre dans le groupe A, les taux sériques de GnRH varient selon le polymorphisme P/p et étaient de l'ordre de 0,629 nmol/L pour les femmes portant des allèles PP et de 0,395 nmol/L pour celles avec les allèles pp ( $p < 0,001$ ). En considérant uniquement ce site polymorphique, les auteurs ont montré un lien entre les taux de GnRH mais aussi d'E2 et le degré d'exposition au fluor. Ainsi les femmes pp du groupe A (les plus contaminées) présentaient des taux de GnRH de d'E2 significativement plus faibles que les femmes des deux autres groupes B et C. Aucune différence statistique n'a pu être retrouvée pour les femmes portant la forme allélique PP. De même, les femmes Xx ou T/T ont un taux d'hormones en GnRH et E2 diminuer en fonction de l'exposition au fluor comparativement aux XX ou C/C respectivement.

En conclusion, cette étude montre une diminution des taux sériques en GnRH et E2 chez les femmes exposées au fluor de façon chronique, et avec une susceptibilité dépendant du polymorphisme du gène ER $\alpha$ .

### Commentaire

Cette étude montre que tous les individus ne sont pas égaux face à l'exposition au fluor, et que la susceptibilité des individus dépend du fond génétique. Les femmes présentant des formes particulières du gène ER $\alpha$  sont plus susceptibles de développer des troubles endocriniens lorsqu'elles subissent une exposition chronique au fluor pendant plusieurs années. Cette publication relate l'étude complète dont des données préliminaires ont été publiées par ce même groupe en 2015 suspectant une altération de production de GnRH chez les femmes exposées au fluor et présentant un polymorphisme particulier du gène codant le récepteur à la FSH (13). Ces résultats, de même que ceux publiés auparavant chez l'homme (14) montrent les effets du fluor sur les axes endocrines liés à la gamétogenèse et la reproduction. Dans leur étude publiée en 2016, les auteurs avaient montré une diminution des taux de testostérone chez les fermiers de la même province chinoise exposés au fluor. Cette équipe aborde aussi la notion de l'âge dans la susceptibilité au fluor (14) montrant que les hommes jeunes sont plus susceptibles au fluor que les personnes âgées avec des taux de testostérone plus fortement diminués. Cette notion de l'âge est un des points développés dans la deuxième publication sélectionnée.

### Concentrations de fluor dans l'eau et dans le plasma d'enfants et d'adolescents aux États-Unis : données du NHANES recueillies entre 2013 et 2014

Jain RB. (2017). Concentrations of fluoride in water and plasma for US children and adolescents: Data from NHANES 2013-2014. Environ Toxicol Pharmacol. Vol.50: p.20-31.

### Résumé

Cet article présente l'analyse de données sur les concentrations en fluor dans l'eau de boisson et dans le plasma d'enfants et adolescents aux États-Unis, collectées entre 2013 et 2014, et disponibles pour la première fois dans le domaine public. Le but de ce travail est de rechercher une relation entre ces concentrations en fluor et l'âge, le sexe, l'origine ethnique, la prise de complément fluoré et le tabagisme. Les données ont été collectées à partir de cinq groupes d'enfants (de 713 à 1391 enfants par groupe) répartis selon l'âge et analysées grâce au logiciel SAS de l'université d'Edison.

Les concentrations en fluor dans l'eau sont plus faibles chez les enfants âgés de trois à cinq ans que chez ceux de 6-11 ans ( $p=0,02$ ), plus faibles chez les enfants asiatiques que chez les hispaniques ou les afro-américains ( $p=0,04$ ) et plus faibles chez les enfants prenant des comprimés de fluor (dans le groupe des 12-19 ans) ( $p=0,04$ ). Les concentrations ajustées plasmatiques de fluor sont plus faibles chez les filles que chez les garçons ( $p<0,01$ ), plus faibles chez les hispaniques que les caucasiens ( $p<0,01$ ) et plus faibles chez les enfants ayant reçu un complément en fluor ( $p=0,03$ ). Les adolescents fumeurs présentent des taux plasmatiques de fluor plus élevés que les non-fumeurs ( $p = 0,03$ ). Dans les conditions actuelles, plus de 60 % des jeunes américains (6-19 ans) risquent de développer des caries et 30 % une fluorose dentaire.

### Commentaire

Cette analyse montre qu'à exposition égale au fluor, les concentrations plasmatiques peuvent varier avec l'âge, le sexe l'origine ethnique et le mode de vie, ici le tabac. Elle suggère une susceptibilité à cet agent. Les auteurs de cette analyse rapportent leurs données sans les discuter et sans les relier au développement de caries ou aux fluoroses. Sur la base de nombreuses études menées depuis les années 70, une concentration de 0,7 ml/L de fluor dans l'eau du robinet est considérée comme optimale aux États-Unis pour prévenir la carie, justifiant ainsi une fluoruration de l'eau. En effet, la carie est la pathologie secondaire (non mortelle) la plus répandue dans le monde car 100 % de la population mondiale a eu, a ou aura au moins une carie dans sa vie (15). Or la carie est directement liée à une altération de la qualité de vie et de nutrition. C'est pourquoi la santé dentaire est un enjeu de santé publique majeur. Ainsi, malgré la fluoruration de l'eau, le risque carieux demeure encore élevé aux États-Unis et ailleurs, alors que le risque de fluorose, considéré comme moins grave, est élevé également. De nombreuses analyses récentes posent la question de la nécessité de fluoruration de l'eau et du réel bénéfice du fluor (16). Le mode de vie et notamment les habitudes alimentaires ayant considérablement évolués depuis les premières études épidémiologiques préconisant le fluor comme agent de prévention, il est maintenant nécessaire d'en mener de nouvelles en intégrant ces paramètres.

**CONCLUSION GÉNÉRALE**

Le fluor présente des propriétés physico-chimiques uniques exploitées par l'industrie, notamment pharmaceutique. Il est largement présent dans notre environnement et préconisé pour prévenir la carie. Néanmoins, de nombreuses études récentes soulèvent la question de la susceptibilité individuelle au fluor et au développement carieux liée à des paramètres innés (génétiques) et/ou acquis (mode de vie, alimentation, tabac, etc...), et par là-même le bienfondé d'un traitement général tel que la fluoruration de l'eau du robinet pour prévenir la carie. En effet, les doses prophylactiques sont à peine deux fois plus faibles que des doses potentiellement toxiques, augmentant le risque d'altération de la qualité amélaire\* et osseuse (fluoroses), de la gamétogenèse et donc de la reproduction.

**GENERAL CONCLUSION**

*Fluoride exhibits unique physicochemical properties exploited by industries, especially the pharmaceutical industry. It is thus widely present in our environment and used to prevent caries. Nevertheless, many recent studies raise the issue of individual susceptibility to fluoride and carious development linked to innate (genetic) and / or acquired factors (lifestyle, food, tobacco, etc...), and hence the justification of a general approach such as fluoridation of tap water to prevent caries. Indeed, the prophylactic doses are close to, only twice lower than the doses potentially toxic that increase the risk of alteration of enamel and bone quality (fluoroses), and of the gametogenesis disruption therefore reproduction disorders. Large-scale epidemiological studies are now needed to (re)define the fluoride benefit / risk ratio, taking into account genetic parameters (17-19), new environmental conditions (potential synergistic effects between fluoride and other pollutants) (20), occupation and current lifestyle.*

**Lexique**

**Amélaire** : Qui se rapporte à l'émail de la couronne d'une dent.

**Apatite (ou hydroxyapatite)** : Constituant majoritaire (97%) de l'émail dentaire, de formule  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ . L'anion fluor peut remplacer le groupe hydroxyle (OH) pour former la fluorapatite ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{F})$ ) plus résistante.

**GnRH**: Hormone synthétisée par l'hypothalamus qui induit la libération des gonadotrophines hypophysaires FSH et surtout LH. C'est pourquoi on la nomme aussi LH-RH (Luteinizing hormone Releasing Hormone).

**FSH** (hormone folliculo-stimulante) : Glycoprotéine synthétisée par l'hypophyse et qui contrôle l'activité ovarienne.

**LH** (hormone lutéinisante) : Glycoprotéine synthétisée par l'hypophyse qui stimule la sécrétion de progestérone et d'œstrogènes par le corps jaune. Elle tient un rôle clé dans le cycle ovarien. Chez l'homme, elle stimule la production de testostérone.

**Œstradiol**: Hormone féminine de la famille des œstrogènes  
**Polymorphisme**: Coexistence de plusieurs allèles d'un gène donné. Le polymorphisme correspond aux variations de la séquence nucléotidique de l'ADN d'un gène dans une population. Un gène est dit polymorphe s'il existe au moins deux formes alléliques à une fréquence supérieure à 1 %.

**Références**

- 1 Clark MB, Slayton RL; Section on Oral Health. Fluoride use in caries prevention in the primary care setting. *Pediatrics*. 2014;134(3):626-33.
- 2 Dean HT. Fluorine in the control of dental caries. *J Am Dent Assoc*. 1956;52(1):1-8.
- 3 Fejerskov O, Larsen MJ, Richards A, Baelum V. Dental tissue effects of fluoride. *Adv Dent Res*. 1994;8(1):15-31.
- 4 Denbesten P, Li W. Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. *Monogr Oral Sci*. 2011;22:81-96.
- 5 Chachra D, Vieira AP, Grynpas MD. Fluoride and mineralized tissues. *Crit Rev Biomed Eng*. 2008;36(2-3):183-223.
- 6 Ortiz-Perez D, Rodríguez-Martínez M, Martínez F, Borja-Aburto VH, Castelo J, Grimaldo JJ, de la Cruz E, Carrizales L, Díaz-Barriga F. Fluoride-induced disruption of reproductive hormones in men. *Environment Res*. 2003;96(1):20-30.
- 7 Perumal E, Paul V, Govindarajan V, Panneerselvam L. A brief review on experimental fluorosis. *Toxicol Lett*. 2013;223(2):236-51.
- 8 Khan A, Moola MH, Cleaton-Jones P. Global trends in dental fluorosis from 1980 to 2000: a systematic review. *J Afric dent Assoc*. 2005;60(10):418-21.
- 9 Beltran-Aguilar ED, Barker L, Dye BA. Prevalence and severity of dental fluorosis in the United States, 1999-2004. *NCHS data brief*. 2010;53:1-8.
- 10 Kobayashi CA, Leite AL, Peres-Buzalaf C, Carvalho JG, Whitford GM, Everett ET, Siqueira WL, Buzalaf MA. Bone response to fluoride exposure is influenced by genetics. *PLoS One*. 2014;9(12):e114343.
- 11 Everett ET. Fluoride's effects on the formation of teeth and bones, and the influence of genetics. *J Dent Res*. 2011;90(5):552-60.
- 12 Liu G, Ye Q, Chen W, Zhao Z, Li L, Lin P. Study of the relationship between the lifestyle of residents residing in fluorosis endemic areas and adult skeletal fluorosis. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;40(1):326-32.

**Publications de référence**

- 13 Zhao MX, Zhou GY, Zhu JY, Gong B, Hou JX, Zhou T, Duan LJ, Ding Z, Cui LX, Ba Y. Fluoride Exposure, Follicle Stimulating Hormone Receptor Gene Polymorphism and Hypothalamus-pituitary-ovarian Axis Hormones in Chinese Women. *Biomed Environ Sci*. 2015;28(9):696-700.
- 14 Duan L, Zhu J, Wang K, Zhou G, Yang Y, Cui L, Huang H, Cheng X, Ba Y. Does Fluoride Affect Serum Testosterone and Androgen Binding Protein with Age-Specificity? A Population-Based Cross-Sectional Study in Chinese Male Farmers. *Biol Trace Elem Res*. 2016;174(2):294-299.

**15 Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al.** Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380 (9859):2163-96.

**16 Sicca C, Bobbio E, Quartuccio N, Nicolò G, Cistaro A.** Prevention of dental caries: A review of effective treatments. *J Clin Exp Dent.* 2016;8 (5):e604-e610.

## Revues de la littérature

**17 Yang D, Liu Y, Chu Y, Yang Q, Jiang W, Chen F, Li D, Qin M, Sun D, Yang Y, Gao Y.** Association between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and skeletal fluorosis of the brick-tea type fluorosis: a cross sectional, cause control study. *BMJ Open.* 2016;6 (11):e011980.

**18 Pei J, Li B, Liu Y, Liu X, Li M, Chu Y, Yang Q, Jiang W, Chen F, Darko GM, Yang Y, Gao Y.** Matrix Metalloproteinase-2 Gene rs2287074 Polymorphism is Associated with Brick Tea Skeletal Fluorosis in Tibetans and Kazaks, China. *Sci Rep.* 2017;7:40086.

**19 Li BY, Yang YM, Liu Y, Sun J, Ye Y, Liu XN, Liu HX, Sun ZQ, Li M, Cui J, Sun DJ, Gao YH.** Prolactin rs1341239 T allele may have protective role against the brick tea type skeletal fluorosis. *PLoS One.* 2017;12 (2):e0171011.

**20 Wasana HM, Perera GD, Gunawardena PS, Fernando PS, Bandara J.** WHO water quality standards Vs Synergic effect(s) of fluoride, heavy metals and hardness in drinking water on kidney tissues. *Sci Rep.* 2017;7:42516.

**21 Patel PP, Patel PA, Zulf MM, Yagnik B, Kajale N, Mandlik R, Khadilkar V, Chiplonkar SA, Phanse S, Patwardhan V, Joshi P, Patel A, Khadilkar AV.** Association of dental and skeletal fluorosis with calcium intake and serum vitamin D concentration in adolescents from a region endemic for fluorosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21 (1):190-195.

## Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.