

UNIVERSITÉ DE NANTES

UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2018

N° 3487

# **Faut-il abandonner l'usage topique de fluorures chez l'enfant et l'adolescent ?**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée  
et soutenue publiquement par

**Edouard GBADOE**

Né le 19/08/1994

*Le 19/06/2018 devant le jury ci-dessous*

Président : Mme le Professeur Fabienne PEREZ

Assesseur : M. le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE

Assesseur : Mme le Docteur Sylvie DAJEAN-TRUTAUD

Membre invité : M. le Docteur Tony PRUD'HOMME

Directeur de thèse : M. le Professeur Wolf BOHNE

<b>UNIVERSITÉ DE NANTES</b>	
<b>Président</b>	Pr LABOUX Olivier
<b>FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE</b>	
<b>Doyen</b>	Pr GIUMELLI Bernard
<b>Assesseurs</b>	Dr RENAUDIN Stéphane Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.</b>	
Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Monsieur LESCLOUS Philippe	Madame ALLIOT-LICHT Brigitte Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités</b>	
Monsieur BOULER Jean-Michel	
<b>Professeurs Emérites</b>	
Monsieur BOHNE Wolf	Monsieur JEAN Alain
<b>Praticiens Hospitaliers</b>	
Madame DUPAS Cécile (Praticien Hospitalier) Madame LEROUXEL Emmanuelle (Praticien Hospitalier)	Madame HYON Isabelle (Praticien Hospitalier Contractuel) Madame GOEMAERE GALIERE Hélène (Praticien Attaché)
<b>Maîtres de Conférences des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.</b>	<b>Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D.</b>
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BADRAN Zahi Madame BLERY Pauline Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Madame JORDANA Fabienne Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LE BARS Pierre Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur NIVET Marc-Henri Madame RENARD Emmanuelle Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur VERNER Christian	Monsieur ABBAS Amine) Monsieur AUBEUX Davy Madame BARON Charlotte Madame BEURAIN-ASQUIER Mathilde Madame BERNARD Cécile Monsieur BOUCHET Xavier Madame BRAY Estelle Madame CLOITRE Alexandra Madame LE LAUSQUE Julie Madame LEMOINE Sarah Monsieur LOCHON Damien Madame MERCUSOT Marie-Caroline Monsieur NEMIROVSKY Hervé Monsieur OUVRARD Pierre Monsieur RÉTHORÉ Gildas Monsieur SARKISSIAN Louis-Emmanuel Madame WOJTIUK Fabienne
<b>Maître de Conférences</b>	
Madame VINATIER Claire	
<b>Enseignants Associés</b>	
Monsieur KOUADIO Ayepa Madame LOLAH Aoula	Madame MERAMETDJIAN Laure Madame RAKIC Mia

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.**

## **Mme le Professeur Fabienne PEREZ**

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires,

Docteur de l'Université de Toulouse 3,

Habilité à Diriger des Recherches,

Chef du département d'Odontologie Conservatrice – Endodontie,

Chef du Service d'Odontologie Conservatrice et Pédiatrique.

**-NANTES-**

*Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse,*

*Pour votre implication dans l'établissement d'un enseignement et d'une pratique de qualité tout au long de mes études,*

*Pour l'esprit de rigueur que vous nourrissez en chacun de nous,*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.*

**M. le Professeur Wolf BOHNE,**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier émérite de l’Université de Nantes,

Docteur de l’Université de Nantes,

Habilité à Diriger des Recherches,

Membre Titulaire de l’Académie Nationale de Chirurgie Dentaire,

Ancien Chef du Département Santé Publique de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nantes,

Chevalier dans l’Ordre des Palmes Académiques.

**-NANTES-**

*Pour m’avoir fait l’honneur de diriger cette thèse,*

*Pour votre patience, votre écoute attentive et la rigueur de votre correction,*

*Pour votre apport à la vision de ma future pratique,*

*Veillez trouver ici l’expression de ma plus profonde gratitude.*

## **M. le Docteur Gilles AMADOR DEL VALLE**

Maître de Conférences des Universités,

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires,

Docteur de l'Université de Nantes,

Habilité à Diriger des Recherches,

Chef du département de Prévention – Epidémiologie – Economie de la Santé – Odontologie  
Légale.

**-NANTES-**

*Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury,*

*Pour avoir dispensé le premier enseignement de mes études en sciences  
odontologiques,*

*Pour le calme et la sérénité dont vous avez fait preuve à l'occasion de ma pratique  
clinique,*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments distingués.*

**Mme le Docteur DAJEAN-TRUTAUD Sylvie**

Maître de Conférences des Universités,

Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires,

Docteur de l'Université de Nantes,

Chef du Département de Pédodontie.

**-NANTES-**

*Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie du jury,*

*Pour votre contribution à l'enseignement d'une discipline qui m'est chère,*

*Pour l'accompagnement que j'ai pu recevoir à l'occasion de la pratique de cette discipline,*

*Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.*

## **M. le Docteur PRUD'HOMME Tony**

Ancien Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires, Département de Pédodontie, Nantes,

Ancien Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires,

Docteur de l'Université de Nantes,

**-NANTES-**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'être présent pour ma soutenance,*

*Pour votre contribution à l'enseignement d'une discipline qui m'est chère,*

*Pour l'accompagnement, les conseils et la bonne humeur que j'ai pu recevoir à l'occasion de la pratique de cette discipline,*

*Veillez trouver ici l'expression de ma plus profonde gratitude et de ma plus sincère amitié.*

# ***SOMMAIRE***

Introduction.....	13
I. Le Fluor.....	15
A. Chimie.....	15
1. Le Fluor.....	15
2. Fluorure et éléments fluorurés.....	15
B. Le fluor dans l'activité humaine.....	16
1. Usage industriel.....	16
2. Usage biomédical.....	16
a. Hygiène dentaire.....	16
b. Produits pharmaceutiques.....	16
c. PET-Scan.....	17
d. Transporteurs d'oxygène.....	17
C. Biologie.....	18
1. Place du fluor/fluorure dans l'homéostasie humaine.....	18
2. Métabolisme du fluorure.....	18
a. Absorption.....	18
b. Passage dans le plasma sanguin.....	19
c. Distribution.....	19
i. Tissus mous.....	19
ii. Tissus durs.....	20
d. Excrétion.....	20
i. Excrétion rénale du fluorure.....	20
ii. Excrétion fécale du fluorure.....	21
3. Effets et toxicité du fluorure.....	22
a. Introduction.....	22
b. Effets sur le métabolisme osseux.....	22
i. Action physicochimique.....	22
ii. Action biologique.....	22
iii. Conséquences sur la santé et fluorose osseuse.....	22
c. Effets sur les dents et le processus carieux.....	24
i. Mise en contexte.....	24
1) Définition de la carie.....	24

2) Composition des tissus dentaires minéralisés.....	24
ii. Action sur l'émail dentaire.....	25
1) Inhibition de la déminéralisation.....	26
2) Facilitation de la reminéralisation.....	28
iii. Action sur la dentine.....	29
iv. Action du fluorure systémique.....	29
v. Action sur les bactéries cariogènes.....	30
vi. Influence sur l'amélogénèse et fluorose dentaire.....	31
d. Effets biologiques et cellulaires.....	32
e. Toxicité aiguë et chronique.....	34
II. Usage des fluorures dans la prévention de la carie dentaire en France.....	35
A. Sources d'apport de fluorures.....	35
1. Eau de boisson.....	35
a. Eau du réseau de distribution.....	35
b. Eau minérale naturelle embouteillée.....	35
c. Eau de source.....	36
2. Alimentation.....	36
a. Sel fluoré.....	36
b. Autres aliments.....	36
B. Produits de santé.....	37
1. Molécules.....	37
2. Produits à usage topique.....	37
a. Pâtes et gels dentifrices.....	38
b. Bains de bouche.....	38
c. Gommages à mâcher.....	39
d. Vernis.....	40
e. Gels dentaires.....	40
3. Produits à usage systémique.....	41
C. Recommandations en vigueur en France.....	41
1. Appréciation du risque carieux.....	41
2. Place du fluor dans la prévention de la carie dentaire au quotidien.....	43
a. Mesures d'hygiène bucco-dentaire dans la population générale (faible risque carieux).....	43

	b.	Mesures d'hygiène bucco-dentaire recommandées chez l'enfant et l'adolescent à risque carieux élevé.....	43
	D.	Discussion.....	46
III.		Bilan de l'efficacité et des risques de l'utilisation topique des fluorures dans la prévention de la carie dentaire chez l'enfant et l'adolescent – Analyse de la littérature.....	48
	A.	Risques de l'utilisation topique des fluorures dans la prévention de la carie dentaire chez l'enfant.....	48
	B.	Efficacité de l'utilisation topique des fluorures dans la prévention de la carie dentaire chez l'enfant et l'adolescent.....	50
	1.	Efficacité globale des topiques fluorurés.....	51
	2.	Efficacité des dentifrices fluorurés.....	52
	a.	En denture permanente.....	52
	b.	En denture temporaire.....	53
	c.	Comparaison des différentes concentrations.....	54
	i.	En denture permanente.....	54
	ii.	En denture temporaire.....	54
	iii.	Concernant le risque de développer de nouvelles caries en denture temporaire et permanente.....	55
	3.	Efficacité des vernis.....	56
	4.	Supériorité d'un topique.....	58
	5.	Intérêt de combiner plusieurs formes topiques.....	59
	C.	Discussion.....	60
	1.	En denture temporaire.....	60
	2.	En denture mixte permanente chez l'enfant et l'adolescent.....	61
IV.		La prévention de la carie dentaire sans fluorure : perspectives.....	66
	A.	Introduction.....	66
	B.	Paradigmes actuels : plusieurs axes longuement étudiés.....	66
	1.	Agir sur la courbe de Stephan en inhibant l'action des bactéries productrices d'acides cariogènes.....	66
	2.	Agir sur la courbe de Stephan en stimulant l'action des bactéries releveuses de pH.....	67
	3.	Contre l'excès de déminéralisation de l'émail.....	68
	C.	Des paradigmes dépassés ?.....	69
	D.	La nécessité d'une approche holistique.....	70

Conclusions.....	71
Tables des illustrations.....	73
Index des tables.....	74
Bibliographie.....	75

## ***INTRODUCTION***

Depuis les travaux de Dean il y a 80 ans (1,2), l'usage des fluorures a été érigé en fer de lance de la lutte contre la carie. Son implication dans les politiques de Santé Publique actuelles est majeure et il n'apparaît pas qu'elle fasse l'objet d'une remise en question. Ce fait peut être expliqué par la très longue histoire de la littérature sur le sujet et par une chute de la prévalence de la carie se superposant temporellement aux différentes politiques de fluoration qui en ont découlées. Cependant, un point d'ombre demeure – un passage d'une revue d'Aoba et Fejerskov (3) contribuant au corpus bibliographique le résume parfaitement et introduit par la même occasion le questionnement à l'origine de ce travail :

« Il est impressionnant, cependant, de constater que le déclin dramatique de la carie dont nous avons été témoins dans différentes parties du monde [...] s'est produit sans que la profession ne soit totalement capable d'expliquer le rôle exact du fluorure dans ce processus. Il est communément admis que l'apport généralisé de fluorures par un dentifrice en soit une explication majeure [...], mais les tentatives sérieuses d'évaluer le rôle des dentifrices fluorurés n'ont pu leur attribuer, au mieux, que 40 à 50% de réduction de la prévalence de la carie dentaire [...]. Ceci n'étant pas surprenant, considéré que **la carie n'est en rien la résultante d'un déficit en fluorure.** »

Le fluorure est-il donc une solution appropriée à un problème auquel il est initialement totalement étranger ? Au vu des bénéfices constatés par la littérature « dominante », il semblerait facile de répondre par l'affirmative à cette question. Cependant, si nous nous intéressons à la période correspondant au développement des germes des dents permanentes (de la naissance jusqu'à 7 - 8 ans (4) – dents de sagesse exclues) chez l'enfant, il est envisageable d'inverser le diagnostic. Actuellement, les différentes instances de Santé Publique en rapport avec la profession et la prévention de la carie tendent à focaliser la majorité de l'information et de l'action en direction des enfants et des adolescents ; l'utilisation topique de fluorures ou de manière systémique est grandement impliquée dans ce processus. C'est en partie la conséquence d'années d'études épidémiologiques sur une population facile à suivre dans le temps : les enfants scolarisés. C'est également lié à ce que va constituer un autre point focal de cette thèse : la nécessité de contrôler un effet indésirable clairement imputé à l'administration de fluorures chez le jeune enfant – la fluorose dentaire.

La fluorose dentaire est une affection amélaire et dentinaire qui peut se traduire par la présence de tâches blanches à jaune – marron sur les couronnes dentaires (5), résultant d'une exposition au fluorure pendant l'amélogénèse des germes des dents permanentes. Au cours de la pratique de l'exercice dentaire, on remarque que de nombreux parents sont de plus en plus concernés par les atteintes amélaire inesthétiques qui peuvent être présentes sur les dents antérieures (et postérieures) définitives de leurs enfants. Les fluorures (locaux ou systémiques) peuvent être en partie responsables de ces affections dont la prévalence semble non négligeable dans la population générale. Quoiqu'il en soit, en fonction du degré d'atteinte et de l'attente esthétique du patient (et des parents), des soins plus ou moins invasifs pourront être entrepris à terme afin d'y remédier.

C'est en tenant compte de cette affection, et en étant conscient des nouveaux enjeux faisant irruption dans nos sociétés contemporaines – une **demande esthétique de plus en plus forte** exprimée par les patients (accompagnée par l'évolution des techniques) ; une **méfiance grandissante** de la population générale **envers les produits alimentaires, sanitaires et domestiques utilisés au quotidien et leurs conséquences sur la santé** – que nous allons poser notre problématique ainsi :

Afin de répondre aux nouveaux enjeux sociétaux de santé et de « bien-être », et en tenant compte de la balance entre risque carieux et risque toxique, est-il possible de réduire voire d'arrêter l'usage de fluorure topique chez l'enfant et l'adolescent ?

Après un bref rappel sur la nature du fluor et des fluorures et leurs différents usages par la société humaine, nous nous concentrerons sur les effets biologiques du fluorure : nous évoquerons les connaissances scientifiques et les paradigmes actuels concernant son métabolisme, ses effets sur les différents tissus et organes, sa toxicité. Nous évaluerons les mécanismes d'action du fluorure sur le processus carieux. Puis, nous exposerons les différentes modalités des politiques de Santé Publique qui ont pu en découler en France dans le cadre de la lutte contre cette affection. Nous tenterons d'évaluer la validité de l'information scientifique à l'origine de ces recommandations. Puis nous essaierons de dresser un bilan objectif des risques et des bénéfices de l'usage des topiques fluorurés afin de proposer une optimisation de la dose journalière utilisée chez l'enfant, dans le cadre du brossage ainsi que des thérapeutiques de prévention réalisées au fauteuil par un professionnel. Dans une dernière partie, nous introduirons pistes et paradigmes alternatifs à considérer dans le contexte d'une réduction et/ou d'un arrêt de l'apport de fluorure topique.

## *I. Le Fluor*

### **A. Chimie (6)**

#### *1. Fluor*

En chimie, le fluor est classé en 9<sup>ème</sup> position du tableau périodique des éléments de Mendeleïev et se représente par le symbole F. De numéro atomique 9 (c'est-à-dire que son noyau comporte 9 protons), c'est le premier élément du groupe des halogènes et, à des conditions normales de température et de pression, il se présentera sous forme d'un gaz jaune verdâtre très toxique : le difluor F<sub>2</sub>. Sa très forte électronégativité (3,98) et sa faible masse atomique font de lui le plus réactif des éléments chimiques. Ceci lui permettant de réagir et de se lier avec la majeure partie des autres éléments, y compris des gaz nobles (7). C'est pour cela que l'on trouvera rarement sous sa forme simple dans la nature mais plutôt sous forme de composés fluorés ou fluorurés. Aujourd'hui, la quasi-totalité du fluor terrestre existe sous forme minérale, notamment en liaison avec du calcium, constituant la fluorite (CaF<sub>2</sub> ou fluorure de calcium), minerai privilégié pour son extraction. Il se positionne à la 13<sup>ème</sup> place des éléments les plus abondants de la croûte terrestre.

#### *2. Fluorure et éléments fluorurés*

Le fluorure est un ion monoatomique de fluor ayant gagné un électron et de formule F<sup>-</sup>. C'est l'anion le plus simple du fluor. Quand on parle de fluor en hygiène dentaire, on fait référence aux sels et minéraux dont la composition implique une liaison avec un ou plusieurs ions fluorures. Par exemple : le fluorure de sodium et le monofluorophosphate de sodium, de formules respectives NaF et Na<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>F. On qualifie également certains composés de fluorures lorsqu'ils libèrent du fluorure d'hydrogène HF<sub>gaz</sub> sous acidification ou lorsqu'ils contiennent d'une manière ou d'une autre du fluor bien qu'aucune liaison avec un ion fluorure ne soit impliquée. C'est notamment cette capacité de certains fluorures à libérer du fluorure d'hydrogène qui est mise à profit de manière non-négligeable par l'industrie pour produire bon nombre de matériaux et de produits.

## **B. Le Fluor dans l'activité humaine**

### ***1. Usage industriel***

L'usage industriel du fluor découle directement des composés obtenus lors de l'extraction minière de la fluorite (*fluorspar* dans le jargon industriel). A partir de celle-ci seront produits deux principaux composés qui se différencient par leur pureté : l'*acidspar* et le *metspar*. Le *metspar* sera utilisé quasi exclusivement pour la fonderie des métaux. L'*acidspar*, plus pur (au moins 97% de  $\text{CaF}_2$ ), sera converti en acide fluorhydrique qui servira essentiellement à la synthèse de cryolite et de fluorocarbones (ou fluorures organiques). Ces derniers présentent un champ large d'utilisation notamment dans la production de gaz réfrigérants ; de fluoropolymères comme le PTFE, plus connu sous le nom de Teflon ; d'agents de surfaces ; d'herbicides; de fertilisants ; de réactifs chimiques ; de produits pharmaceutiques (8).

### ***2. Usage biomédical***

#### ***a. Hygiène dentaire***

Les sels de fluorure ont une place de marque dans les politiques de Santé Publique visant à lutter contre le processus carieux et sont aujourd'hui intégrés à de nombreux produits cosmétiques et pharmaceutiques à destination du grand public. Nous reviendrons sur ce point plus loin dans ce travail.

#### ***b. Produits pharmaceutiques***

La substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor peut entraîner des modifications profondes des propriétés physico-chimiques d'un composé organique : point d'ébullition, tension de surface, polarité/solubilité, lipophilité, acido-basicité, réactivité, etc. Ceci peut avoir des conséquences biologiques en termes d'absorption et de métabolisme. En médecine, le fluor est principalement utilisé pour accroître la stabilité métabolique d'une molécule ou d'un substrat. Ces composés dits « légèrement fluorés » possèdent des propriétés physico-chimiques très souvent semblables aux molécules originelles. En revanche, leurs propriétés biologiques s'en trouvent souvent grandement modifiées : la petite taille de l'atome fluor fait que de nombreux analogues fluorés sont reconnus comme le substrat naturel par les sites de reconnaissances macromoléculaires (souvent enzymatiques) et sa forte électronégativité permet, par ailleurs, à ces composés de résister à la dégradation chimique ou enzymatique (9). Par conséquent, il est peu surprenant de constater que beaucoup des

principes actifs fluorés existants et utilisés aujourd'hui en chimie médicinale sont des inhibiteurs enzymatiques. D'un point de vue général, on les retrouve dans de nombreuses classes de médicaments : neuroleptiques, antidépresseurs, antidiabétiques, anticholestérolémiants, anticoagulants, antibactériens, antifongiques, anti-inflammatoires, anticancéreux (10). On estime qu'ils représentent au total 5 à 15% de la part totale des médicaments mis sur le marché ces 50 dernières années (11).

#### *c. PET-Scan*

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique développée dans les années 1970 utilisée principalement aujourd'hui en oncologie dans la détection des processus cancéreux. Une caméra vient détecter les émissions d'énergie de traceurs biologiques marqués avec des isotopes radioactifs. Ces traceurs sont choisis en fonction de leur capacité à témoigner d'un processus tumoral. Un des radiopharmaceutiques les plus utilisés est le  $^{18}\text{F}$  qui possède une affinité particulière pour les tissus osseux et va donc être efficace dans la détection et le monitoring des tumeurs primitives et métastases osseuses : il sera révélateur d'un remodelage osseux et d'une vascularisation accentués. En pratique, le  $^{18}\text{F}$  sert principalement à marquer un analogue du glucose (le désoxyglucose – 18FDG) permettant ainsi une exploration globale et des tissus mous et du squelette : il met en lumière tout processus glycolytique anormal souvent caractéristique des cellules tumorales. Celles-ci vont en effet internaliser le glucose par un transporteur membranaire surexprimé et avoir un métabolisme glucidique augmenté ; le 18FDG ne peut être totalement dégradé par la cellule et va donc s'y accumuler et la rendre « radioactive » (12,13).

#### *d. Transporteurs d'oxygène*

Le fluor est également utilisé comme fluide respiratoire afin d'assurer une ventilation liquidienne dans le cadre d'une assistance respiratoire. Les perfluorocarbures (PFC) sont des hydrocarbures dont les atomes d'hydrogène ont été entièrement substitués par des atomes de fluor. Ces solutions possèdent une affinité très forte pour l'oxygène et le dioxyde de carbone et permettent d'assurer un échange de ces gaz au niveau des alvéoles. Leur utilisation présente de nombreux avantages par rapport à la transfusion de sang classique (risque de contamination, coût, disponibilité, conservation) (14).

## C. Biologie

### 1. *Place du fluor/fluorure dans l'homéostasie humaine*

Le fluor n'est pas à proprement parler un micro-élément essentiel au développement des mammifères. Au-delà de ces effets indirects liés à sa fixation sur les différents organes et notamment les os et les tissus dentaires minéralisés, il n'est impliqué dans aucun des processus biologiques ou cellulaires vitaux pour le corps humain et son déficit n'entraîne aucune défaillance métabolique identifiée (15). En 1996, un colloque d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) classait le fluorure parmi les « éléments potentiellement toxiques pouvant avoir néanmoins des fonctions essentielles à faible dose » considérant « la résistance à la carie dentaire comme étant une fonction physiologique importante » (16).

### 2. *Métabolisme du fluorure* (17)

Plusieurs aspects du métabolisme du fluorure, tels que l'absorption intestinale, la distribution et l'excrétion rénale sont pH-dépendants. L'acide fluorhydrique ( $\text{HF}_{\text{aq}}$ ) est la forme la plus simple dans laquelle on retrouvera les ions fluorures administrés dans l'organisme. C'est un acide faible possédant un  $\text{pK}_a$  de 3,4. C'est-à-dire qu'à un pH de 3,4, la moitié du fluorure est présent sous forme indissociée (HF), tandis que l'autre moitié sera sous forme ionique simple ( $\text{F}^-$ ). Quand le pH diminue en dessous de cette valeur, la concentration de HF augmente et quand le pH augmente, la concentration de  $\text{F}^-$  augmente (18). Le coefficient de perméabilité de HF à travers la bicouche lipidique des membranes cellulaires est un million de fois plus élevé que celui de  $\text{F}^-$  (19). Aussi c'est principalement sous sa forme acide que le fluorure traverse les membranes cellulaires, par diffusion passive en suivant un gradient de pH qui lui fera aller du compartiment le plus acide vers le plus alcalin.

#### *a. Absorption*

L'absorption de fluorure administré par voie orale commence dans la cavité buccale. Entre 80 et 90% du fluorure ingéré par voie orale est absorbé dans le tractus gastro-intestinal par diffusion passive et ce avec une demi-vie d'environ 30 minutes (18). Dans un premier temps, 20 à 25% peuvent être absorbés par l'estomac ; le taux d'absorption étant inversement proportionnel au pH stomacal : plus l'acidité sera élevée, plus le fluorure sera absorbé sous forme HF. Ensuite, celui-ci sera majoritairement absorbé par l'intestin grêle (entre 70 et 75%). Contrairement à ce qui se passe dans l'estomac, le fluorure y est absorbé

indépendamment du pH. Essentiellement sous forme ionique  $F^-$ , il diffuse à travers l'épithélium entre les cellules aux niveaux de leurs jonctions serrées (*zonula occludens*) ou par des canaux paracellulaires (20). L'absorption du fluorure pourra être influencée par la nature du régime alimentaire : le degré d'absorption sera réduit si des produits contenant des quantités importantes de cations di- ou trivalents comme le calcium sont consommés ; entraînant la formation de composés fluorurés insolubles. En dehors de l'absorption par voie digestive, le fluor peut également être absorbé par voie pulmonaire si des conditions atmosphériques et environnementales particulières sont remplies.

#### *b. Passage dans le plasma sanguin*

Après l'absorption, une augmentation de la concentration plasmatique est observée dans les 10 minutes après l'ingestion et le pic plasmatique se produit dans un intervalle de 20 à 60 minutes. Les valeurs initiales de cette concentration sont retrouvées dans les 3 à 11 heures après l'ingestion. Contrairement à d'autres ions biologiquement essentiels, il n'existe pas de régulation homéostatique de la concentration plasmatique en fluorure et les variations seront uniquement dépendantes de son dépôt et de son retrait dans les différents organes ainsi que de son excrétion. On retrouve le fluorure sous deux formes dans le plasma sanguin : sous forme ionique (aussi appelée fraction minérale ou fraction libre) et sous forme non-ionique (fraction organique). La fraction minérale possède un intérêt thérapeutique en dentaire, en médecine et en santé publique. La fraction organique, où le fluorure est lié à des molécules plasmatiques, est la fraction majoritaire. Cependant, on ne connaît toujours pas son rôle biologique.

#### *c. Distribution*

Le fluorure plasmatique est rapidement distribué à tous les tissus et organes. La vitesse de distribution est déterminée par la valeur du débit sanguin dans les différents tissus.

##### *i. Tissus mous*

Sachant que le fluorure diffuse de manière passive en suivant un gradient de pH, on en retrouvera naturellement moins dans les compartiments intracellulaires (10 à 50% plus faible), le cytosol étant généralement plus acide que les fluides extracellulaires. Les concentrations de fluorure dans les différents tissus mous s'établiront généralement dans des ratios de 0,4 à 0,9 par rapport aux fluides extracellulaires (à l'exception des reins et du cerveau). Les variations dépendront de l'évolution de la concentration plasmatique mais également du pH pour les raisons évoquées précédemment (21).

## ii. Tissus minéralisés

Environ 99% du fluorure du corps humain est retrouvé dans les tissus minéralisés : l'os, l'émail, la dentine, le ciment. On estime qu'environ 36% de la dose journalière de fluorure absorbé par un adulte sain (18 – 75 ans) sera retenue dans le squelette et les tissus minéralisés de la dent tandis que le reste sera éliminé dans l'urine. Chez l'enfant, ce pourcentage est encore plus élevé (aux alentours de 55%) et ce en raison d'une vascularisation plus importante des tissus osseux lors de la croissance et d'une surface de contact plus importante avec les cristaux d'apatite (22). Dans un premier temps, les ions fluorure s'agrègent dans les couches d'hydratation des cristaux d'apatite. Ce sont des zones riches en ions et en continuité directe avec les fluides extracellulaires. La dynamique stable de rétention et de relargage de fluorures en fonction de la concentration plasmatique dans ces zones fait qu'on les considère comme des marqueurs fiables de l'exposition aiguë aux fluorures (23–25). Dans un second temps, les ions se lieront ou entreront dans la composition des précurseurs de l'hydroxyfluoroapatite puis seront directement intégrés dans la trame des chaînes d'apatite osseuse. L'os pourra être divisé en deux compartiments virtuels : un petit réservoir de fluorures avec une capacité d'échange rapide au niveau de la surface osseuse et un gros réservoir de fluorures très peu disponible dont le flux d'ions dépendra du remodelage osseux (26). Les concentrations en fluorure dentinaire sont comparables aux concentrations en fluorures osseux et évolueront de manière croissante avec l'âge ; illustrant ainsi l'exposition et l'absorption du fluorure tout au long de la vie. Les taux de fluorure dans la dentine diminuent au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la pulpe. Les concentrations de fluorure amélaire sont plus faibles que dans la dentine et on ne trouve pas de corrélation directe mettant en évidence un ratio clair entre les deux structures (27). Tandis que l'on peut établir en lien significatif entre la sévérité d'une fluorose dentaire et les concentrations de fluorure dans la dentine, un tel lien n'est pas été reconnu pour l'émail (27,28). Généralement, la teneur en fluorure de l'émail sera le reflet de l'exposition aux fluorures pendant sa formation.

### *d. Excrétion*

#### i. Excrétion rénale du fluorure

Les reins sont les organes principaux responsables de l'élimination du fluorure. Dans des conditions normales, environ 60% du fluorure absorbé chaque jour est éliminé dans les urines chez l'adulte sain. Chez l'enfant, ce taux est de 45% (22). La clairance rénale du fluorure (environ 35mL/min) est très élevée en comparaison avec la vitesse d'élimination d'autres

halogènes (moins de 1 à 2 mL/min). Il existe un mécanisme de réabsorption du fluorure dans le glomérule qui se base sur le même principe de diffusion d'HF selon le gradient de pH que dans le système digestif. Ainsi, quand le pH dans le fluide tubulaire est relativement basique, la proportion de HF diminue et la proportion de  $F^-$  augmente et par conséquent une très faible quantité de HF diffuse à travers l'épithélium tubulaire pour être réabsorbé et une grande quantité de fluorure est excrété dans l'urine sous forme  $F^-$ . A l'inverse, quand le pH urinaire est plus acide, la part d'HF augmente et une grande quantité de fluorure rediffusera à dans capillaires péri-tubulaires et repartira dans la circulation générale (29). En conclusion, tous les facteurs pouvant affecter le pH urinaire auront des conséquences sur son métabolisme en général et sur son intégration dans les autres tissus. Des facteurs comme le régime alimentaire, la prise de certains médicaments, des troubles métaboliques et respiratoires à l'origine d'une acidose etc...

#### ii. *Excrétion fécale du fluorure*

L'essentiel du fluorure retrouvé dans les fèces correspond à la fraction non-absorbée. Le fluorure fécal correspond à moins de 10% du fluorure ingéré (30,31), le reste étant absorbé par le tractus gastro-intestinal. Des études animales suggèrent que ce pourcentage peut augmenter dans le cadre d'une concentration plasmatique élevée en fluorure ou d'un régime élevé en calcium (32).

### 3. Effets et toxicité du fluorure

#### a. Introduction

Il est parfois compliqué de faire une distinction entre les termes « action », « effet » et « toxicité » lorsque l'on traite du fluorure. Dans cette partie, nous aborderons son impact sur l'organisme via une approche thématique. Nous évoquerons dans un premier temps son implication dans les deux domaines historiquement majeurs de son étude : le métabolisme osseux d'une part et la physiologie de la dent saine ou carieuse d'autre part. Puis nous évoquerons les connaissances actuelles sur son action concrète sur les différents mécanismes biologiques et cellulaires. Enfin nous l'étudierons d'un point de vue purement toxicologique.

#### b. Effets sur le métabolisme osseux (33,34)

##### i. Action physicochimique

L'hydroxyapatite synthétique ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) est la structure de référence pour étudier *in vitro* les propriétés physicochimiques de la fraction minérale du tissu osseux. Dans le cadre d'une exposition aux fluorures, les ions viennent se substituer aux groupements hydroxyl-formant ainsi la fluoroapatite ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ ). Ce changement de composition aura des conséquences sur la stabilité des cristaux d'apatites, sur leur forme ainsi que sur la dynamique de précipitation et de dissolution du minéral. Globalement, il est reconnu que le fluorure améliore la stabilité et la résistance à la dissolution du réseau d'apatite dans l'acide. On soupçonne qu'une augmentation de la densité du minéral et une diminution de la superficie des cristaux en soient à l'origine. Cependant la fluoroapatite semble y perdre au change en termes de résistance mécanique. Il a été également montré que le fluorure délaie l'initiation de la minéralisation dans une matrice osseuse nouvellement formée et ralentit la vitesse de minéralisation de la matrice calcifiée. On ne sait pas si cet effet est purement physicochimique ou s'il existe une composante biologique.

##### ii. Action biologique

Le fluorure peut influencer sur l'action des métalloprotéinases matricielles altérant ainsi la composition de la matrice en renouvellement et sa minéralisation. Il possède également une action sur les ostéoblastes et les ostéoclastes *in vivo* et *in vitro*. Il agit comme un agent anabolique capable d'entraîner une augmentation de la masse osseuse, cependant les mécanismes qui en sont à l'origine ne sont pas encore bien élucidés.

### iii. Conséquences sur la santé et fluorose osseuse

Bien que le fluorure ait une action positive sur la masse osseuse, l'os nouvellement formé après exposition diffère de sa structure et résistance normales. Un manque de connectivité des trabéculations osseuses en dépit de l'augmentation de leur volume et de leur épaisseur en sont à l'origine. L'usage des fluorures dans le traitement de l'ostéoporose est une méthode qui fait encore aujourd'hui débat et la littérature n'arrive pas à trouver un consensus sur le sujet : certaines études font état d'un risque diminué, d'autres d'une absence d'effet, d'autres encore d'un risque augmenté de fracture et d'ostéoporose. Une forte exposition systémique aux fluorures peut entraîner une fluorose osseuse : ostéosclérose et calcifications ligamentaires en sont les principales manifestations. On retrouve souvent des atteintes ostéoporotiques, ostéomalaciques et ostéopéniques venant compléter le tableau clinique. Ce syndrome peut être aggravé par la malnutrition. Certains cas de fluoroses endémiques (principalement dans des populations indiennes) amènent à des déformations majeures du squelette (Figure 1).



**Figure 1 - cas de fluorose squelettique – <http://bellabonezblog.blogspot.fr>**

### c. Effets sur les dents et le processus carieux (35)

#### i. Mise en contexte

##### 1) Définition de carie

La carie est une affection d'origine bactérienne, chronique, endogène (*site-specific*), multifactorielle et dynamique qui est le résultat direct d'une balance défavorable entre des cycles de déminéralisation et reminéralisation des tissus durs à l'interface entre le biofilm et la surface de la dent. La déminéralisation est la conséquence de l'action acide des produits de la fermentation bactérienne, déclenchée après une consommation de sucres (ou carbohydrates), et des produits acides de l'alimentation (36).

##### 2) Composition des tissus dentaires minéralisés

L'émail mature est une structure acellulaire essentiellement minérale (37) (96% du poids amélaire ; 85% du volume – Figure 2). Comme dans le tissu osseux, l'élément fondamental de cette trame minérale est une apatite carbonatée poly-substituée arrangée en longs et fins cristaux. Ces cristaux sont eux-mêmes arrangés en une macrostructure, les prismes d'émail. Une matrice amélaire non-organisée vient combler les vides entre les différents prismes : la substance interprismatique. Elle est également composée de cristaux d'apatite. Que ce soit dans les prismes ou dans la substance interprismatique, il existe des espaces entre les cristaux, occupés par de l'eau (12% du volume) et des protéines (3% du volume). C'est dans ces espaces que les réactions de déminéralisation et de reminéralisation ont lieu.

La fraction minérale représente 70% du poids de la dentine mature (37) (47% d'apatite, 33% de composés organiques et de 20% d'eau en volume). Les cristaux d'apatite dentinaires ont des dimensions inférieures à leurs homologues amélaire, augmentant le ratio surface externe/volume, ce qui les rend plus réactifs au milieu extérieur. La matrice organique est essentiellement constituée de collagène qui sert de squelette suivant lequel va s'organiser la déposition des cristaux apatitiques. Il en résulte que la carie dentinaire est un processus en deux temps : la dissolution de la phase minérale par l'attaque acide puis la dégradation de la phase organique, par des enzymes issus des bactéries et de l'hôte, une fois celle-ci exposée. Contrairement à l'émail, la dentine est un tissu cellulaire et possède une capacité de défense face à un stress externe : le complexe pulpodentinaire se protège en se minéralisant. Ce processus, combiné au flux du fluide dentinaire depuis la pulpe vers l'extérieur, permet de lutter contre la progression du processus carieux.

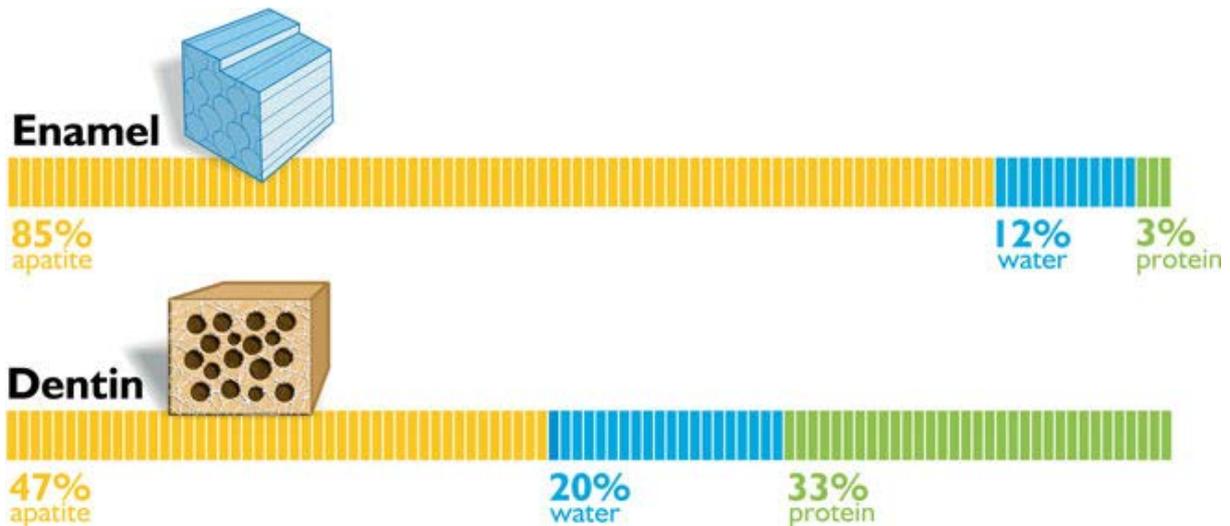


Figure 2 – (35) – composition globale de l'émail et de la dentine.

#### ii. Action sur l'émail dentaire

L'efficacité du fluorure s'exprime principalement par son action topique. Celui-ci doit être constamment présent à de faibles concentrations dans les fluides de l'environnement oral pour pouvoir influencer sur la dynamique du processus carieux. Pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents, il convient d'identifier les différentes fractions ou réserves de fluorures dans l'environnement buccal. Arends et al. (38) avaient défini 5 catégories pour aider à comprendre intuitivement l'action du fluorure (Figure 3) :

- 1)  $F_O$  (*outer fluoride*): le fluorure oral, externe à l'émail, présent dans le biofilm ou la salive ;
- 2)  $F_S$  (*solid fluoride*): le fluorure amélaire ou apatitique, intégré dans la structure des cristaux de fluorohydroxyapatite ;
- 3)  $F_L$  (*liquid fluoride*): le fluorure présent dans le fluide amélaire qui remplit les espaces entre les cristaux d'apatite ;
- 4)  $F_A$  (*adsorbed fluoride*): le fluorure adsorbé à la surface des cristaux d'apatite, aussi appelé *loosely-bound* du fait de la labilité de sa fixation ;
- 5)  $CaF_2$  : ce sont des composés qui se déposent sur l'émail et sur le biofilm et qui constituent un réservoir de calcium et de fluorure modulé par le pH.

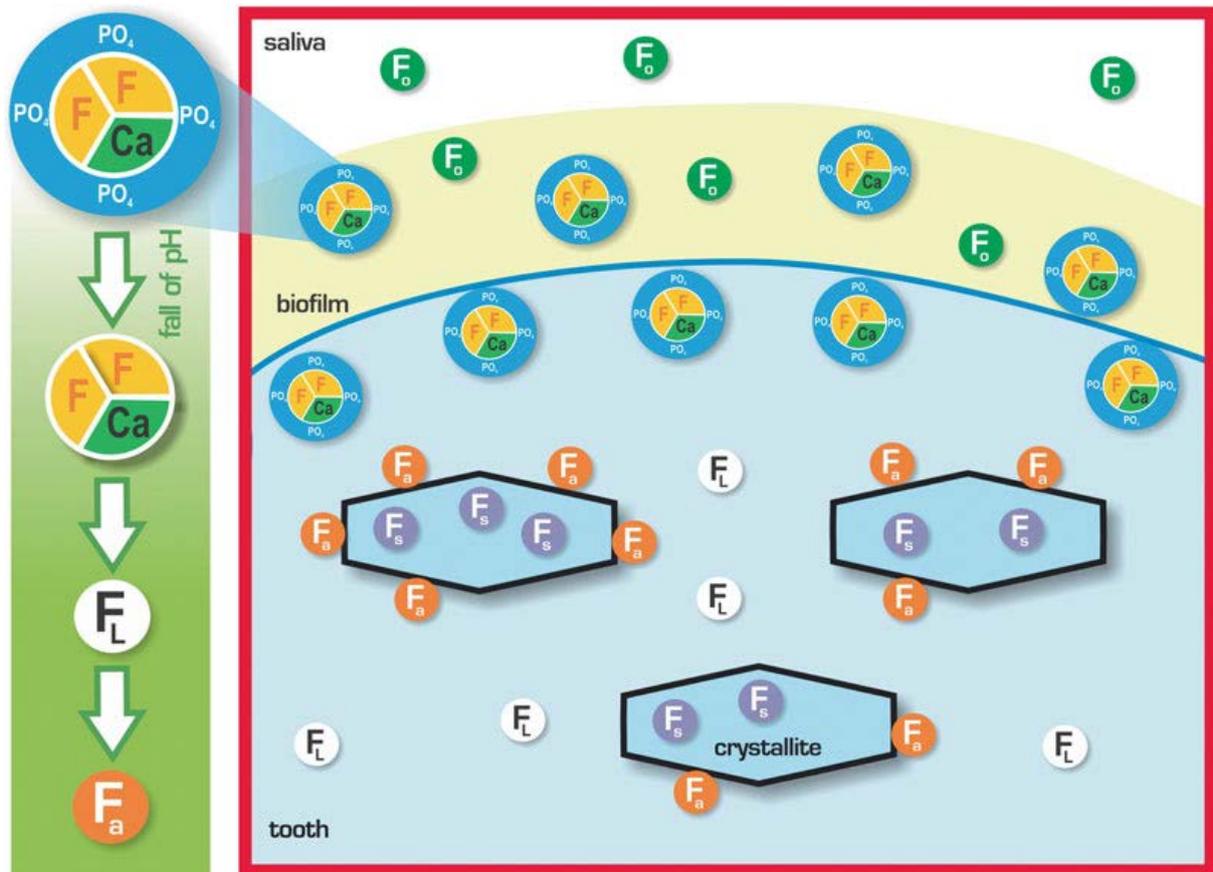


Figure 3 – (35) – représentation schématique des différentes fractions de fluorures présentes dans l'environnement oral. Extrait et modifié de Arends et Christoffersen (38).

### 1) Inhibition de la déminéralisation

Si du fluorure est présent dans le biofilm ( $F_O$ ) lorsque les bactéries produisent des acides, il va pénétrer avec eux sous la surface amélaire ( $F_L$ ) et être adsorbé à la surface du cristal ( $F_A$ ) et le protéger de la dissolution (39). Quand la totalité de la surface est protégée, le cristal ne se dissoudra pas sous l'effet d'une chute de pH car l'enveloppe lui confère des propriétés similaires à celles d'un cristal de fluoroapatite (Figure 4). Quand la surface du cristal est recouverte de manière partielle, celui-ci subira une dissolution (38). Bien que la fraction de  $F_A$  soit celle qui protège activement le cristal,  $F_L$  est tout aussi important : plus il sera disponible, plus la probabilité qu'il soit adsorbé à la surface du cristal sera grande. Il a été montré que des très faibles concentrations de  $F_L$  (même inférieures à 1 ppm) sont capables de protéger le cristal de la dissolution de manière substantielle (40).

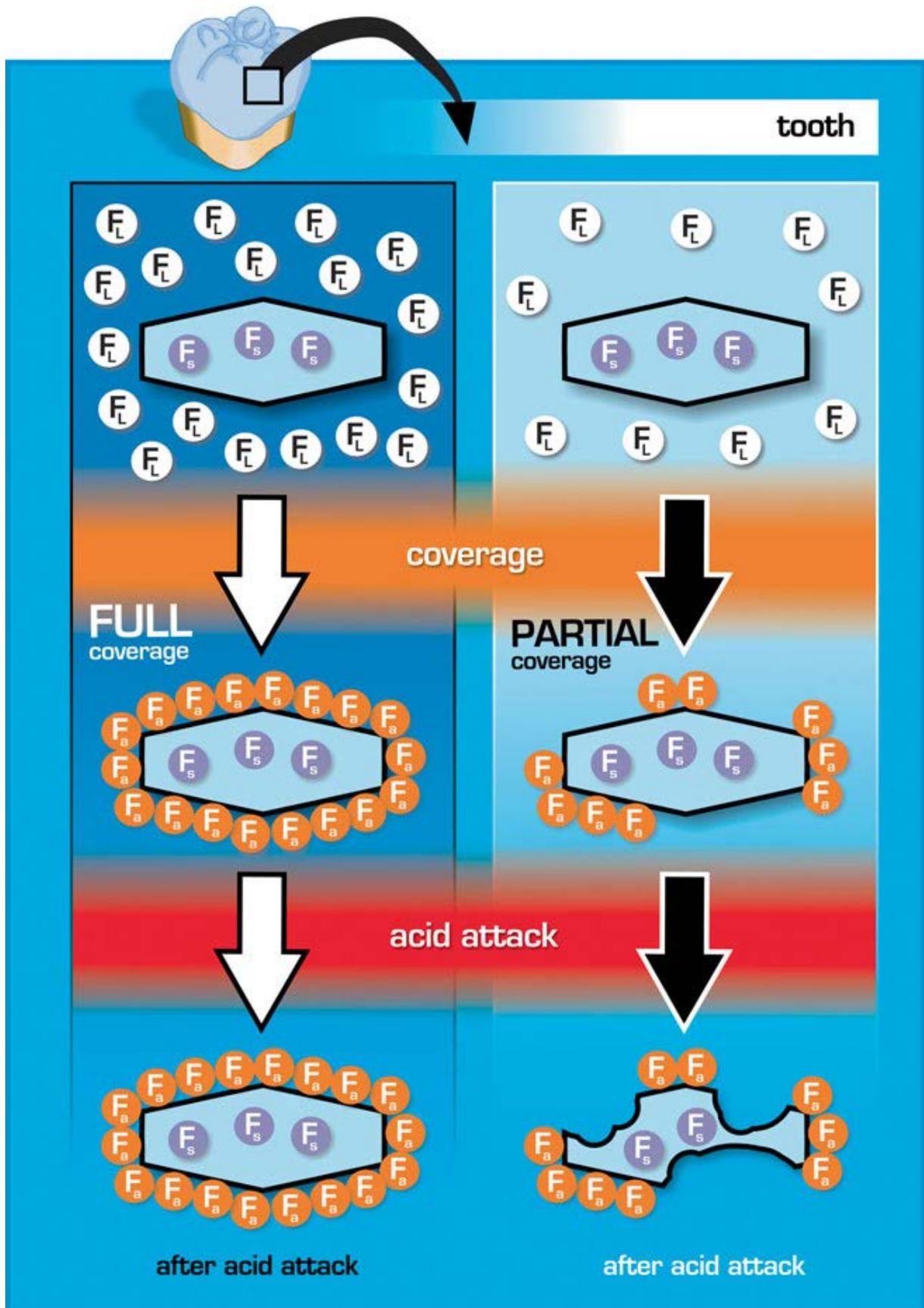
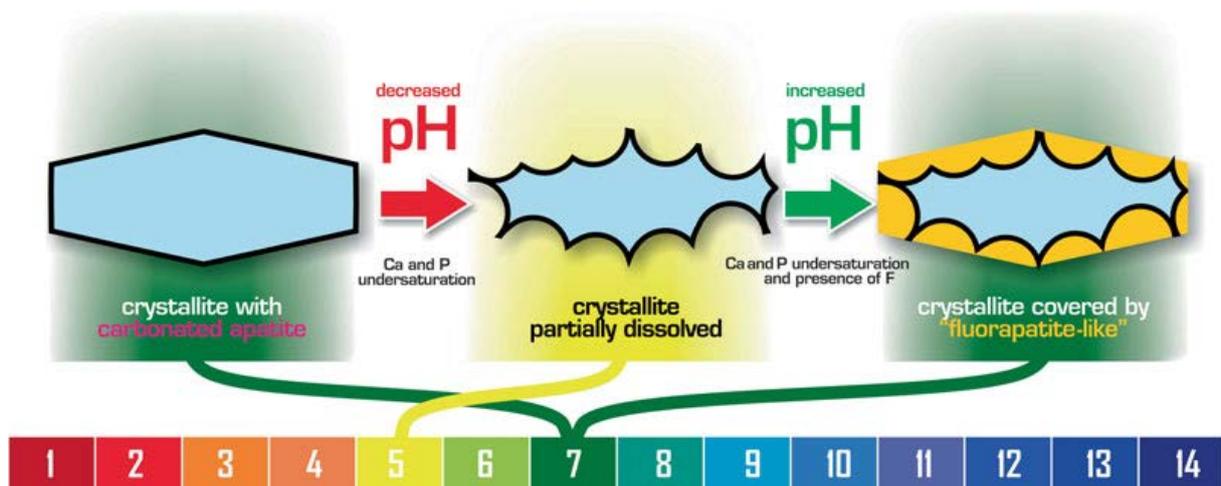


Figure 4 – (35) – représentation schématique de l'action du fluorure adsorbé à la surface du cristal d'apatite. Extrait et modifié d'Arends et Christoffersen (38).

Le fluorure de calcium ( $\text{CaF}_2$ ) est une source importante en fluorure pour les fluides oraux ( $F_O$  et  $F_L$ ). C'est un réservoir pH-dépendant en calcium et en fluorure. Ce composé se forme quand le fluide au contact de l'émail possède des concentrations en fluorures supérieures à 100 ppm. C'est un processus qui se fait en deux temps : une légère dissolution de la surface amélaire libère des ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) qui vont ensuite avec le fluorure disponible, formant des globules de  $\text{CaF}_2$ . Ces globules vont se déposer à la surface amélaire, dans le biofilm mais également dans les porosités amélaire contribuant ainsi au « pool » de  $F_L$  disponible.

## 2) Facilitation de la minéralisation



**Figure 5 – (35) – représentation schématique de la reminéralisation en présence de fluorure amenant à la formation d'une couche d'apatite pauvre en carbonate et riche en fluorure. Modifié à partir de Featherstone (39).**

Après la dissolution acide, le pouvoir tampon de la salive vient neutraliser les acides produits par les bactéries. Quand le pH dépasse la valeur de 5,5, une reminéralisation se produira naturellement en raison d'une saturation ionique de tous les minéraux dentaires. La présence de fluorure dans le fluide résultant d'une dissolution de l'hydroxyapatite la rendra fortement saturée en fluorohydroxyapatite. Ce qui accélérera la reminéralisation. Par ailleurs,  $F_L$  va être adsorbé à la surface des cristaux partiellement déminéralisés et attiré les ions calcium. Lors de la remontée de pH, il se formera préférentiellement une apatite non ou faiblement carbonatée. Ceci est dû au fait qu'elle est moins soluble ( $pK_a$  plus faible). Une nouvelle couche incorporant donc plus de fluorure et moins de carbonate va se former (Figure 5), rendant l'émail plus résistant à de prochaines attaques acides. Après plusieurs cycles de dissolution-reprécipitation, la nature des cristaux pourra différer complètement de leur état d'origine (39).

### iii. Action sur la dentine

Les mécanismes de déminéralisation – reminéralisation, ainsi que l'influence du fluorure décrits au-dessus pour la structure amélaire, s'appliquent également pour le tissu dentinaire. Cependant, certains paramètres influant la dynamique du processus carieux diffèrent :

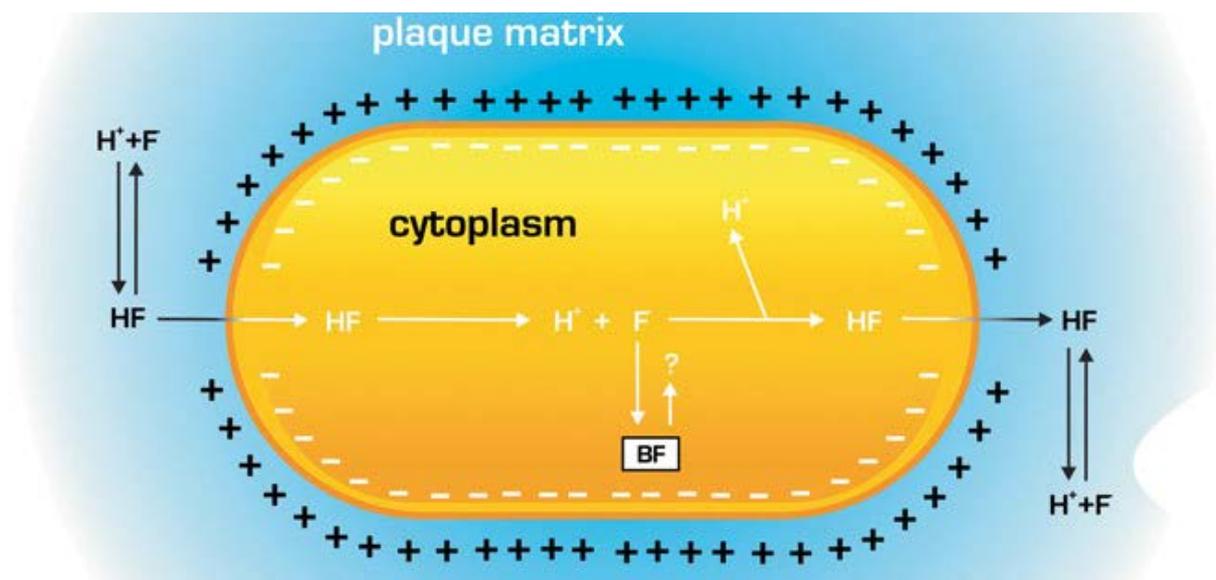
- 1) La dentine est plus susceptible à l'attaque acide de l'émail avec un pH critique supérieur d'une unité (41).
- 2) La dentine se déminéralise plus vite et se reminéralise plus lentement que l'émail dans des conditions expérimentales identiques (42,43).
- 3) Une concentration plus élevée en fluorure est nécessaire pour inhiber la déminéralisation (44,45) et pour faciliter la reminéralisation (46).
- 4) La dentine semble bénéficier d'une exposition quotidienne au fluorure supérieure (47) et de certaines formulations (48) pas nécessairement efficaces sur l'émail.
- 5) Le contact de la surface dentinaire avec les acides cariogènes est plus grand que pour l'émail. La perméabilité à ces acides est donc plus importante et permet une déminéralisation plus profonde alors que la re-précipitation reste superficielle : les cristaux tubulaires enrichis en apatite riche en fluorure sont « ignorés » par les acides qui progresseront en profondeur tandis que les ions fluorures pourront se déposer sur ces premiers cristaux (43).

### iv. Action du fluorure systémique

L'efficacité de l'usage du fluorure systémique sur le contrôle de la carie a depuis longtemps été affirmée par la communauté scientifique (49). Cependant il convient de rappeler que, bien que des techniques comme la fluoration de l'eau soient considérées comme « systémique », le mécanisme d'action reste essentiellement identique à ce qui a été décrit précédemment : que ce soit par le contact direct et fréquent entre l'eau fluorée et la dent ou la redistribution par la salive du fluorure absorbé, l'action concrète sur la minéralisation reste topique. Une véritable action systémique a néanmoins été identifiée lorsque le fluorure était administré (via l'eau ou des compléments) en période pré-éruptive notamment au niveau des sillons des premières molaires permanentes : la présence de fluorure dans la structure cristalline ( $F_s$ ) d'une zone difficile d'accès pour un topique serait un réservoir supplémentaire pour lutter contre la déminéralisation (50,51).

#### v. Action sur les bactéries cariogènes

Bien qu'il soit pressenti que l'action du fluorure contre le processus carieux s'exprime essentiellement par son effet reminéralisant sur l'émail, celui-ci possède également un effet direct sur les bactéries de la plaque dentaire responsables de la déminéralisation. Plusieurs mécanismes influençant leur métabolisme ont été identifiés. Il peut agir comme inhibiteur enzymatique direct : sur l'énolase (enzyme glycolytique) et ce de manière quasi irréversible ; sur certaines peroxidases ; et sur de nombreuses autres enzymes. Une autre forme d'action implique la formation de composés avec des métaux, principalement de fluoroaluminates ( $\text{AlF}_4^-$ ), responsables de l'inhibition d'ATPases de type F et empêchant la formation d'ATP. Cependant, l'effet qui semble le plus déterminant dans la réduction de la cariogénicité de la plaque est en lien avec son caractère d'acide faible. En augmentant la perméabilité membranaire aux protons et en interférant avec le fonctionnement des ATPases, le fluorure provoque une rétention de protons dans la cellule et une acidification cytoplasmique (Figure 6). Ceci a pour conséquence d'inhiber des enzymes de la glycolyse et de réduire l'acidotolérance des bactéries. *In vitro*, dans des conditions de pH faible où son action sera optimale, il peut entraîner l'arrêt complet des fonctions glycolytiques de *Streptococcus mutans* et ce même à des concentrations aussi faibles que 0,1 mM. Une clarification sur les implications *in vivo* doit cependant être apportée (52). Des études cliniques ont montré que le fluorure possédait bien une action antimicrobienne et que celle-ci était dépendante de la concentration, de la formulation et des molécules antibactériennes qui y étaient associées.



**Figure 6 - (35) – accumulation, distribution et efflux de fluorure dans le cytoplasme bactérien. BF = fluorure lié. Extrait et modifié de Hamilton et Bowden (53).**

vi. Influence sur l'amélogénèse et fluorose dentaire (3,54)

La fluorose dentaire est une hypominéralisation de l'émail dentaire causée par une ingestion excessive de fluorure pendant la transition et les étapes précoces de maturation du développement amélaire (entre 15 et 30 mois pour les incisives centrales). C'est une des nombreuses causes de défaut de l'émail (36). Dans les formes légères, son apparence clinique est caractérisée par de fines lignes blanches suivant les périkématies, un recouvrement neigeux des cuspidés et un aspect de flocon sans limite distincte avec l'émail sain (Figure 7). Histopathologiquement, cela correspond à une lésion hypominéralisée recouverte par une couche externe d'émail « sain ». Quand la sévérité de l'atteinte augmente, la lésion devient de plus en plus poreuse et profonde. Après l'éruption, ces zones opaques peuvent prendre une couleur allant du jaune au marron foncé et sont susceptibles à la rupture mécanique (5), ce qui provoque la formation de puits et de creux à la surface amélaire. A l'instar des cristaux d'apatite osseux, la résistance mécanique des cristaux d'apatite amélaire semble dégradée par l'incorporation de fluorure.



**Figure 7 – exemple de fluorose dentaire généralisée manifestant différents stades d'atteinte – <https://pocketdentistry.com/20-developmental-defects-of-the-dental-hard-tissues-and-their-treatment>.**

La fluorose amélaire résulte d'une exposition longue aux fluorures, ingérés lors du développement du germe dentaire. Même à de faibles doses (environ 0,03  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), on peut observer l'apparition d'une fluorose (bien que mineure) chez un individu. Les effets du fluorure sur la formation amélaire sont cumulatifs et linéaires. Ils ne requièrent pas une dose seuil minimale, en dessous de laquelle il existerait une innocuité. L'étendue de ces effets sera dépendante de l'exposition globale de l'individu au fluorure et de la durée d'exposition (55).

Il a été observé que les effets pathogènes du fluorure ne se déroulent pas un niveau cellulaire mais plutôt via une action locale (physico-chimique) sur l’environnement amélaire en minéralisation. Il affecte principalement l’étape de maturation de l’émail mais peut avoir une action précoce pendant la phase dite de sécrétion. Il semble que le fluorure délaie ou empêche la dégradation et l’élimination correcte de protéines amélaire hors de l’émail en maturation, en modulant indirectement l’activité de certaines protéases. Ces protéases sont dépendantes du milieu ionique (particulièrement de la concentration calcique), or ce milieu peut être affectée par la baisse de la solubilité de cristaux d’apatite ayant incorporé du fluorure. Les excès protéiques retenus dans l’émail seront à l’origine d’hypominéralisations.

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré qu’il existait une période critique de 2 ans, s’étendant de la 1<sup>ère</sup> année à la 3<sup>ème</sup> année post-natale, quand les dents antérieures permanentes ont le plus de risque de développer une fluorose. Cependant, au regard de l’effet cumulatif de faibles doses dans le temps ayant une influence avérée sur la sévérité de l’atteinte (même avant la phase de maturation), il semble pertinent de considérer l’ensemble de la période correspondant à l’amélogénèse comme étant à risque. Concernant les dents présentant un enjeu esthétique (secteur incisivo-canin), cette période peut s’étendre des 3 premiers mois post-nataux jusqu’à 6 – 7 ans (Figure 8) (4).

	Calcification begins at	Crown (enamel) complete at	Roots complete at	Eruption*	
				Maxillary	Mandibular
Central incisors	3-4 mo	4-5 y	9-10 y	7-8 y (3)	6-7 y (2)
Lateral incisors	Maxilla: 10-12 mo	4-5 y	11 y	8-9 y (5)	7-8 y (4)
	Mandible: 3-4 mo	4-5 y	10 y		
Canines	4-5 mo	6-7 y	12-15 y	11-12 y (11)	9-11 y (6)
First premolars	18-24 mo	5-6 y	12-13 y	10-11 y (7)	10-12 y (8)
Second premolars	24-30 mo	6-7 y	12-14 y	10-12 y (9)	11-13 y (10)
First molars	Birth	30-36 mo	9-10 y	5.5-7 y (1)	5.5-7 y (1a)
Second molars	30-36 mo	7-8 y	14-16 y	12-14 y (12)	12-14 y (12a)
Third molars	Maxilla: 7-9 y			17-30 y (13)	17-30 y (13a)
	Mandible: 8-10 y				

**Figure 8 – chronologie des étapes de développement des dents permanentes chez l’enfant – American Academy of Pediatric Dentistry, [www.aapd.org](http://www.aapd.org) (4) ; d’après les travaux de Logan et Kronfeld (56).**

d. Effets biologiques et cellulaires (57)

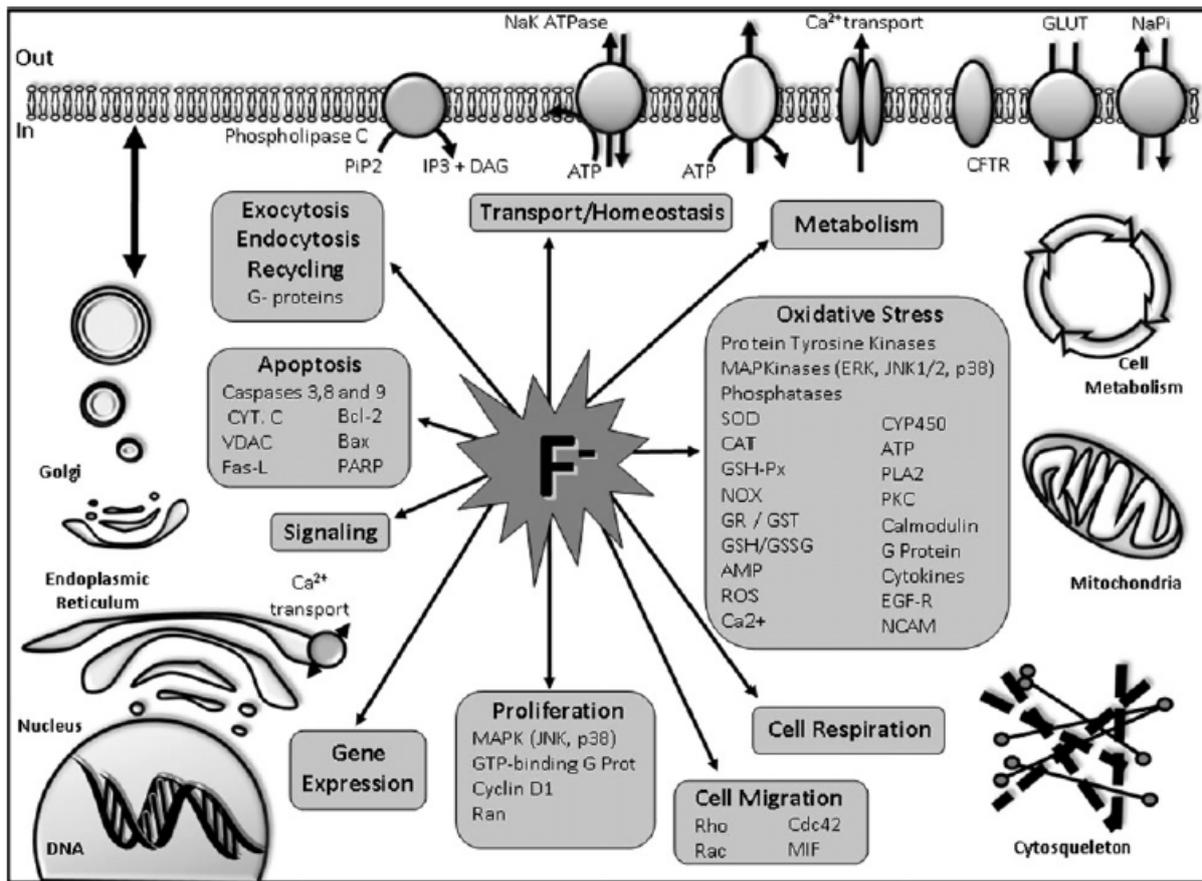


Figure 9 – schéma général des conséquences de l'exposition au fluorure de cellules de mammifères. Extrait de Barbier et al. (57).

Même à faible dose le fluorure va interagir avec de nombreux processus biologiques et notamment au niveau cellulaire (Figure 9). De manière similaire à ses effets sur les cellules bactériennes, le fluorure aura principalement une action d'inhibition enzymatique. Son interférence dans les voies de la glycolyse et de la respiration cellulaire mitochondriale peut entraîner une cascade d'évènements nocifs pour la cellule : induction d'un stress oxydatif ; modulation de l'homéostasie redox intracellulaire ; peroxydation de la membrane lipidique ; altération de l'expression génique ; nécrose cellulaire ; induction de l'apoptose. Le fluorure interfère également avec l'activité de synthèse, de transport et de sécrétion protéique – processus également identifié comme un des mécanismes responsable de la fluorose dentaire via la modulation de l'activité sécrétoire améloblastique. Son implication dans la réponse inflammatoire, la transcription, la migration cellulaire, la prolifération cellulaire est également

étudiée. D'un point de vue général, le fluorure interagit avec de nombreux types cellulaires et les mécanismes précis de ces effets ne sont pas toujours connus. On soupçonne néanmoins que la majorité des différents effets cités précédemment sont le corollaire de la capacité du fluorure (en liaison avec des métaux) à imiter un groupement phosphoryl, groupement activateur de protéines responsables de la transmission de signaux et d'information à l'intérieur de la cellule. La complexité de l'action du fluorure se traduit également par le fait que son interaction avec ces différents processus semble suivre un schéma hormétique : stimulateur à très faible dose (micromolaire) et inhibiteur à plus forte dose (millimolaire et plus).

Le fluorure affecte également les cellules des tissus mous, i.e., les cellules endothéliales, rénales, neurales, gonadiques, endocrines... L'ensemble des organes peuvent être touchés par son action ; son implication dans des processus carcinogènes est également étudiée (58).

#### *e. Toxicité aigüe et chronique*

Le fluorure peut être létal lorsqu'il est ingéré en grande quantité, que ce soit en une prise ou en plusieurs prises sur quelques heures. Les premiers symptômes cliniques d'une toxicité systémique par ingestion orale se manifestent à l'estomac : nausées, douleur abdominale, gastroentérite hémorragique, vomissements, diarrhée... Toujours à forte dose, le fluorure peut se lier avec le calcium sérique et entraîner une hypocalcémie et une hyperkaliémie. Les troubles cardiaques sévères (tétanie, baisse de la contractilité myocardique, collapsus cardiovasculaire, fibrillation ventriculaire) observés lors de l'ingestion de doses létales ou quasi létales, sont très probablement la conséquence de ce déséquilibre électrolytique. Des atteintes pulmonaires sont souvent observées mais sont principalement le résultat d'un passage du contenu gastrique dans les voies aériennes lors des reflux. Les estimations de la dose létale font état d'un écart de valeurs important dans les cas rapportés : de 16 à 64 mg/kg chez l'adulte et de 8 à 16 mg/kg chez l'enfant (59). En se basant sur ces rapports, Whitford estimait à 5 mg/kg la « dose probablement toxique » à partir de laquelle l'intoxication était considérée comme une urgence médicale nécessitant une hospitalisation et des traitements immédiats (60).

Ingéré de manière chronique, le niveau de risque minimal pour le fluorure a été établi à 0,5 mg/kg/jour. Résultat basé sur une dose sans effet nocif observable de 0,15 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude du risque de fracture osseuse chez les personnes exposées à la fluoration de l'eau (valeur divisée par un coefficient 3 d'incertitude) (59).

## *II. Usage des fluorures dans la prévention de la carie dentaire en France (61)*

### **A. Sources d'apport de fluorures**

#### *1. Eau de boisson*

##### *a. Eau du réseau de distribution*

Contrairement à des pays comme les Etats-Unis, le Canada et l'Australie, la fluoration intentionnelle de l'eau dans un but préventif ne se pratique pas en France. Aussi la teneur résiduelle en fluor dans le réseau de distribution sera essentiellement dépendante de facteurs géologiques et techniques liés aux installations (vitesse d'écoulement, pH, porosité, solubilité et nature des roches). Ceci pouvant entraîner certaines variations : en 2008, 85% de la population française vivait dans des communes où la concentration ne dépassait pas les 0,3mg/L et que seulement 3% des habitants disposaient d'une eau dont la teneur était supérieure ou égale à 0,7mg/L. Ces valeurs restent bien évidemment dans le cadre de la réglementation qui limite la teneur maximale en fluor dans les eaux de distribution à 1,5mg/L.

##### *b. Eau minérale naturelle embouteillée*

Les eaux minérales naturelles sont des eaux d'origine souterraine auxquelles s'applique un encadrement réglementaire strict concernant la nature des traitements qu'elles peuvent subir avant d'être présentées à la consommation. Bien que le minimum d'altération soit l'objectif il est possible que certains éléments indésirables et/ou toxiques d'origine naturelle soient éliminés afin de les rendre propre à la consommation. Le fluor fait partie de ces éléments. En effet, en fonction de la nature de l'environnement dans lequel elles sont prélevées, ces eaux présentent des variations de teneur en fluorures pouvant aller de moins de 0,1 mg/L à 9 mg/L. Depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2008, la limite maximale de qualité réglementaire a été établie à 5 mg/L. Des mesures visant l'étiquetage des bouteilles ont été adoptées depuis 2001 afin de prévenir le risque de fluorose chez l'enfant : une valeur limite de 0,3 mg/L en cas de supplémentation par voie générale (0,5 mg/L sans supplémentation) a été fixée, en dessous de laquelle les eaux minérales feront figurer sur l'étiquette la mention «Convient pour la préparation des aliments des nourrissons» ainsi que la teneur en fluor. Quand la concentration dépasse les 1 mg/L, la mention « Fluorée », « Fluorurée », « Contient du fluor » ou « Contient des fluorures » doit être présente sur l'étiquette. Au-delà de 1,5 mg/L, la mention « Contient plus de 1,5 mg/L de fluor : ne convient pas aux nourrissons et aux enfants

de moins de 7 ans pour une consommation régulière » est obligatoire et la teneur exacte doit être précisée.

#### *c. Eau de source*

Pour les eaux de sources, la limite maximale de teneur en fluor est la même que pour l'eau de distribution, à savoir 1,5 mg/L. Les réglementations en matière d'étiquetage sont les mêmes que pour les eaux minérales naturelles embouteillées.

## **2. Alimentation**

### *a. Sel fluoré*

Contrairement à l'eau de distribution, la fluoration du sel est permise en France depuis 1985. Elle a été mise en place uniquement dans un but de prévention de la carie dentaire et se justifie par le côté bon marché, largement disponible du sel et par la possibilité d'organiser un suivi et un contrôle facile des techniques de production et de la consommation. Elle est autorisée à raison de 250mg de fluor par kilo de sel et exclusivement sous la forme de fluorure de potassium. De plus, le sel doit préalablement avoir une teneur en chlorure de sodium au minimum de 97% de l'extrait sec et doit être systématiquement iodé en complément (pour éviter le risque d'une atteinte thyroïdienne). A l'instar des bouteilles d'eau, une mention légale « sel fluoré » doit être présente sur l'étiquette. Son utilisation est interdite dans les produits préparés par l'industrie agro-alimentaire et dans la restauration collective. Cependant le sel fluoré peut être autorisé dans les cantines scolaires dans les zones où l'eau de distribution ne contient pas plus de 0,5 mg/L de fluor. En effet, en dessous de cette concentration les organismes de santé publique recommandent une supplémentation en sel fluoré.

### *b. Autres aliments*

Le fluor est naturellement peu présent dans l'alimentation. En revanche, certains poissons de mer ainsi que certaines variétés de thé pourront contenir des taux importants de fluor. Toute supplémentation en dehors du sel fluoré est proscrite actuellement et ce même pour les compléments alimentaires.

## B. Produits de santé

Il existe plusieurs statuts pouvant définir un produit de santé contenant du fluor. En fonction de sa teneur en fluorures et de son usage, celui-ci pourra être considéré comme un médicament, un dispositif médical ou un produit cosmétique. Il peut être administré par voie topique ou par voie générale (Tableau 1).

Produit de santé	Statut	Voie d'administration
<b>Comprimés, gouttes</b>	Médicament (AMM)	Systémique
<b>Dentifrices</b>		
Teneur en fluor < 1500 ppm	Produit cosmétique	Topique
Teneur en fluor > 1500 ppm	Médicament (AMM)	Topique
<b>Bains de bouche</b>	Produit cosmétique [...]	Topique
<b>Gommes à mâcher</b>	[...]	Topique
<b>Vernis fluorés</b>	Dispositif médical (marquage CE) ou Médicament (AMM)	Topique à usage professionnel
<b>Gels fluorés</b>		
Teneur en fluor < 1500 ppm	Produit cosmétique	Topique
Teneur en fluor > 1500 ppm	Médicament (AMM)	Topique à usage professionnel

**Tableau 1 – produits de santé source de fluor utilisés dans la prévention de la carie dentaire. Afssaps, 2008 (61).**

### 1. Molécules

Le fluorure de sodium (NaF) ainsi que le monofluorophosphate de sodium ( $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$ ) sont les deux molécules majoritairement utilisées dans les produits d'hygiène buccodentaire comme vecteurs d'ions fluorures. D'autres molécules existent, tels que le fluorure d'étain ( $\text{SnF}_2$ ) ou encore les fluorures d'amines (Olafluor, Fluorinol®).

### 2. Produits à usage topique

Les formes topiques sont classées en fonction de leur teneur en fluor par la réglementation française. On distingue les topiques à faible teneur en fluorures possédant moins de 150mg/100g ou 1500 ppm de fluor dont la majorité sont disponibles en vente libre en tant que produits cosmétiques; les topiques à forte teneur en fluorures possédant plus de 150mg/100g ou 1500 ppm de fluor, soumis systématiquement à une autorisation de mise sur le marché (AMM) ; et les dispositifs médicaux libérant des fluorures utilisés dans un but préventif ou de restauration et à usage professionnel exclusif.

### *a. Pâtes et gels dentifrices*

En France, le brossage des dents avec une pâte dentifrice est au quotidien la méthode principale utilisée pour apporter des ions fluorures jusqu'à la surface dentaire. Aussi un dentifrice fluoré pour adulte classique en contiendra en moyenne entre 1000 et 1500 ppm et sera donc accessible en vente libre en tant que produit cosmétique, en pharmacie, parapharmacie et grande surface. Ils ne sont pas tenus à l'obtention d'une AMM mais se doivent de garantir leur innocuité et de respecter la liste des ingrédients autorisés et proscrits en France. Des dentifrices présentant des teneurs en fluorures plus faibles (inférieures ou égales à 500ppm) ont également été mis sur le marché afin de répondre aux recommandations en vigueur pour la prévention de la carie chez l'enfant. Parallèlement, certains dentifrices ayant le statut de médicament existent et ne sont disponibles qu'en pharmacie (Tableau 2). Comme expliqué préalablement, ils doivent avoir obtenu une AMM, délivrée suite la démonstration de leur efficacité clinique.

<b>Nom Commercial</b>	<b>Molécule</b>	<b>Teneur en F<sup>-</sup> (ppm)</b>
<b>DURAPHAT® 500mg</b>	Fluorure de sodium	5000
<b>FLUOCARIL® Bifluoré 250mg</b>	Fluorure de sodium, Monofluorophosphate de sodium	2500
<b>FLUODONTYL® 1350mg</b>	Fluorure de sodium	13500
<b>FLUOSELGINE®</b>	Fluorure de sodium	1220
<b>SANOGYL BLANC FLUOR®</b>	Fluorure de sodium	2500

**Tableau 2 – pâtes et gels dentifrices fluorés ayant le statut de médicament et possédant une AMM valide en 2017.**

### *b. Bains de bouche*

En complément des dentifrices, de nombreux laboratoires proposent également une gamme de bains de bouche fluorés pour usage quotidien afin de renforcer l'action anti-carie et l'apport de fluor initiés lors du brossage. Un rapide tour d'horizon des différents produits disponibles sur le marché en France nous indique que la majorité de ces bains de bouche présentent une teneur en ions fluorures comprise entre 200 et 250 ppm. Il est préconisé, presque conventionnellement, de réaliser un rinçage avec 10mL de solution pure pendant 30 secondes puis de recracher sans rincer. L'usage de ces bains de bouche chez l'enfant de moins de 6 ans est déconseillé (Tableau 3). Les laboratoires justifient leur utilité en mettant en avant l'argument d'une meilleure biodisponibilité des fluorures liée à l'absence de rinçage après

utilisation (contrairement aux pâtes dentifrices) ainsi qu'une efficacité renforcée dans les zones difficiles d'accès de par leur fluidité.

Nom Commercial	Molécule	Teneur en F <sup>-</sup> (ppm)	Usage
<b>ELGYDIUM® PROTECTION ÉMAIL Bain de bouche</b>	Fluorinol® (Fluorhydrate de nicométhanol)	250	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utiliser non dilué après le brossage.</li> <li>- Rincer la bouche pendant 30 secondes avec 10(20*)mL de solution puis recracher sans rincer.</li> <li>- Ne pas avaler.</li> <li>- Ne pas utiliser chez les enfants de moins de 6 ans.</li> </ul> <p>*LISTERINE® ANTI-CARIES</p>
<b>ELMEX® ANTI-CARIES Bain de bouche</b>	Olafluor, Fluorure de sodium	250	
<b>FLUOCARIL® BI-FLUORE Bain de bouche</b>	Fluorure de sodium, Monofluorophosphate de sodium	241	
<b>GUM® ACTIVITAL®</b>	Fluorure de sodium	248	
<b>LISTERINE® ANTI-CARIES Bain de bouche</b>	Fluorure de sodium	220	

**Tableau 3 – liste non-exhaustive de différents bains de bouches fluorés présents sur le marché en France.**

*c. Gommages à mâcher*

Les organes nationaux de promotion de la santé bucco-dentaire ont déjà validé les bénéfices de l'utilisation d'un chewing-gum sans sucre en complément du brossage ou en substitution de celui-ci lorsqu'il n'est pas réalisable immédiatement. En effet, la stimulation salivaire induite par la mastication d'une gomme à mâcher aide à neutraliser les acides de la plaque dentaire et à augmenter le nombre d'ions phosphate et calcium disponibles pour le maintien de la minéralisation de l'émail (62).

Au cours des années, des gommages à mâcher dans lesquelles ont été ajoutés des fluorures ont naturellement vu le jour. En 2008, en France, seul FLUOGUM® sans sucre possédait une AMM. Ce n'est plus le cas aujourd'hui mais le produit est toujours disponible à la vente sur internet. Il était utilisable dès 6 ans, à raison de 1 à 6 gommages par jour, chaque gomme contenant 0.25mg de fluorure de sodium (0.113mg d'ion fluorures par gomme).

#### d. Vernis

Le vernis fluoré est un matériau d'usage topique et doit être exclusivement appliqué par un professionnel (contrairement aux gels fluorés utilisables par le patient). Il présente une forte concentration en ions fluorures contenus dans une base de résine ou synthétique. En Europe, trois catégories de vernis fluorés existent et se distinguent par leurs formulations et concentrations (Tableau 4).

Type de Vernis	Teneur en F <sup>-</sup> (ppm)	Produits commercialisés
<b>0,1% de difluorosilane</b>	1000	FLUOR PROTECTOR® (Ivoclar-Vivadent)
<b>5% de fluorure de sodium</b>	22600	DURAPHAT® (Colgate Oral Pharmaceuticals) ; ENAMELAST® (Ultra Dent) ; CLIN PRO® (3M, ESPE) ; PROFLUORID® (Voco) ; MI VARNISH® (GC).
<b>6% de fluorure de sodium et 6% de fluorure de calcium</b>	56000	BIFLUORID® (Voco)

**Tableau 4 – différents types de vernis fluorés disponibles en Europe.**

Contrairement aux autres topiques à usage professionnel, il est autorisé dès le plus jeune âge et en denture temporaire. Ceci étant justifié par l'absence d'un risque d'ingestion par l'enfant même si celui-ci ne sait pas encore cracher.

#### e. Gels dentaires

A ne pas confondre avec les gels dentifrices, les gels dentaires sont des médicaments à forte teneur en fluorures destinés à prévenir et/ou traiter la maladie carieuse chez des patients à haut risque. Ils sont prescrits par le professionnel de santé et doivent généralement être utilisés avec des gouttières individuelles préparées par celui-ci.

Nom Commercial	Molécule	Teneur en F <sup>-</sup> (ppm)
<b>FLUOCAL®</b>	Fluorure de sodium	11900
<b>FLUOCARIL® Bifluoré 2000mg</b>	Fluorure de sodium, Monofluorophosphate de sodium	20000

**Tableau 5 – gels dentaires fluorés ayant le statut de médicament et possédant une AMM valide en 2017.**

### 3. Produits à usage systémique

L'ensemble des spécialités libérant du fluor par voie systémique sont administrées par voie orale. Elles se présentent sous la forme de comprimés, de gouttes ou solutions buvables.

<b>Nom Commercial</b>	<b>Molécule</b>	<b>Présentation</b>
<b>FLUOREX® 1mg/mL</b>	Fluorure de sodium	Solution buvable
<b>FLUORURE DE CALCIUM CRINEX®</b>	Fluorure de calcium	Comprimés
<b>ZYMADUO® 150UI/300UI</b>	Fluorure de sodium	Solution buvable en gouttes
<b>ZYMAFLUOR® 0,25/0,5/0,75/1mg</b>	Fluorure de sodium	Comprimés

**Tableau 6 – liste des médicaments délivrant du fluor par voie systémique ayant une AMM valide en 2017.**

## C. Recommandations en vigueur en France

Quelque soit le risque carieux, il est recommandé d'effectuer un brossage des dents au moins deux fois par jour pour prévenir au mieux l'apparition de lésions. Celui-ci doit être réalisé avec un dentifrice fluoré avec une teneur en fluor adaptée à l'âge du patient. Nous nous concentrerons sur les recommandations chez l'enfant et l'adolescent.

### 1. *Appréciation du risque carieux*

Préalablement à l'application des thérapeutiques préventives recommandées chez le jeune patient, il convient d'évaluer le risque carieux individuel. Celui-ci se base sur un interrogatoire précis concernant les habitudes alimentaires et l'hygiène bucco-dentaire de l'enfant ainsi que sur l'examen clinique. Plusieurs facteurs de risques sont identifiables mais le seul vrai marqueur objectif du risque reste la présence d'une lésion carieuse active en bouche.

Un enfant sera considéré comme ayant un risque carieux élevé s'il présente l'un des facteurs de risques suivants :

- 1) Existence d'un grignotage (salé ou sucré), consommation de boissons type sodas en dehors des repas, alimentation après le dîner ou pendant la nuit ;
- 2) Mise à disposition d'un biberon pour la nuit contenant autre chose que de l'eau ;
- 3) Absence ou irrégularité du brossage des dents, présence de plaque dentaire visible à l'œil nu ou au révélateur de plaque ;
- 4) Antécédents de lésions carieuses chez l'enfant, les parents ou dans la fratrie.

Des facteurs de risque environnementaux peuvent également exister et doivent rentrer en compte dans l'évaluation du risque carieux :

- 1) Handicap ou maladie réduisant la dextérité et entraînant des difficultés à réaliser un brossage efficace ;
- 2) Niveau socio-économique et/ou éducationnel faible du milieu familial ;
- 3) Port d'un traitement orthodontique (réteneur de plaque) ;
- 4) Traitement au long cours avec des médicaments sucrés ou entraînant une hyposialie.

Il est nécessaire de réévaluer ce risque plusieurs fois au cours de l'enfance (idéalement une fois par an chez l'enfant à faible risque et deux fois par an chez l'enfant à risque carieux élevé).

## 2. Place du fluor dans la prévention de la carie dentaire au quotidien

### a. Mesures d'hygiène bucco-dentaire dans la population générale (faible risque carieux)

L'utilisation du dentifrice est recommandée dès le plus jeune âge (apparition des premières dents) mais les modalités varieront en fonction de celui-ci en raison de la capacité qu'aura un enfant pouvoir cracher. L'UFSBD distingue ainsi quatre catégories d'âge (63,64) pour lesquelles la teneur en fluorures devra évoluer crescendo jusqu'à atteindre un dosage « adulte » au-delà des 6 ans (Tableau 7).

Âge	Dosage en fluor	Fréquence
Dès les premières dents de l'enfant et jusqu'à 2 ans	Pas de dentifrice avant que l'enfant ne sache cracher	1 brossage / jour
A partir de 2 ans	< 500 ppm	2 brossages / jour
A partir de 3 ans	Entre 500 et 1000 ppm	2 brossages / jour
A partir de 6 ans	Entre 1000 et 1500 ppm	2 brossages / jour

**Tableau 7 – recommandations de l'Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire sur l'utilisation des dentifrices fluorés (63,64).**

De 0 à 3 ans, le brossage sera réalisé systématiquement par le parent puis, en fonction de la capacité de l'enfant, une simple assistance/surveillance pourra être apportée de 3 à 6 ans. Ceci afin de garantir la qualité du brossage notamment en termes de durée et de limiter l'ingestion de dentifrice.

### b. Mesures d'hygiène bucco-dentaire recommandées chez l'enfant et l'adolescent à risque carieux élevé

Chez l'enfant à risque carieux élevé, il est conseillé d'apporter un complément via des thérapeutiques fluorurées pour venir renforcer l'action du brossage quotidien. Certaines de ces techniques peuvent être prescrites pour la maison ou appliquées au fauteuil :

- **Prescription de gouttes ou de comprimés après réalisation d'un bilan des apports systémiques en fluorures.**
  - 1) Tous les apports de fluorures doivent être identifiés et quantifiés : eau de boisson consommée, consommation de sel fluoré. Les fluorures ne doivent être administrés par voie systémique que par une seule source.

- 2) Lorsque l'eau consommée à une teneur en fluor supérieure à 0,3 mg/L, un apport systémique ne doit pas être prescrits. L'enfant ne pourra être supplémenté que si l'eau de boisson est changée par une eau en avec une teneur inférieure ou égale à 0,3 mg/L.
  - 3) Lorsque le sel de table utilisé est fluoré, l'utilisation des gouttes et des comprimés est également proscrite.
  - 4) Une supplémentation peut être prescrite dès l'apparition des premières dents temporaires (vers 6 mois). Il est recommandé de prescrire 0,05 mg de fluor par kg et par jour sans dépasser 1 mg/jour tous apports confondus.
- **Application de topiques fluorés par le chirurgien-dentiste qui appréciera la pertinence du traitement à proposer :**
    - 1) Possibilité d'appliquer des vernis fluorés sur les zones à risques (dès que nécessaire, en denture temporaire comme en denture permanente) ;
    - 2) Possibilité de prescrire (et appliquer) des gels fluorés (à partir de 6 ans).  
Ces traitements sont renouvelables tous les 3 à 6 mois.
  - **Utilisation de bains de bouches fluorés dès que la capacité de cracher est maîtrisée (à partir de 6 ans).**

		0-6 mois Nourrisson sans dent*	6 mois - 3 ans Mise en place des dents temporaires - Autonomie/motricité de l'enfant en cours d'acquisition	3-6 ans Denture temporaire stable - Acquisition de l'autonomie/motricité de l'enfant	Après 6 ans Mise en place des dents permanentes
<b>Enfant à faible risque carieux</b>	<b>Topique :</b> Sans objet  <b>Systémique :</b> Non fondé**	Evaluation annuelle du risque carieux individuel par le praticien			
		<b>Topique :</b> Brossage au moins une fois par jour avec un dentifrice fluoré ≤ 500 ppm réalisé par un adulte	<b>Topique :</b> Brossage au moins deux fois par jour avec un dentifrice fluoré à 500ppm réalisé ou assisté par un adulte <i>NB : Si l'enfant sait recracher et que le brossage est supervisé, un dentifrice fluoré à 1000ppm peut être utilisé</i>	<b>Topique :</b> Brossage trois fois par jour, après chaque repos, avec un dentifrice fluoré entre 1000 et 1500 ppm	

0-6 mois Nourrisson sans dent*		6 mois - 3 ans	3-6 ans	Après 6 ans	
		Mise en place des dents temporaires - Autonomie/motricité de l'enfant en cours d'acquisition	Denture temporaire stable - Acquisition de l'autonomie/motricité de l'enfant	Mise en place des dents permanentes	
Enfant à risque carieux élevé	Topique : Sans objet  Systémique : Non fondé**	Evaluation biannuelle du risque carieux individuel par un praticien			
		Thérapeutiques topiques fluorées complémentaires (vernis, gels...) prescrites et/ou appliquées par un chirurgien dentiste			
		<b>Topique :</b> Brossage au moins une fois par jour avec un dentifrice fluoré $\leq 500$ ppm réalisé par un adulte	<b>Topique :</b> Brossage au moins deux fois par jour avec un dentifrice fluoré à 500ppm réalisé ou assisté par un adulte <i>NB : Si l'enfant sait recracher et que le brossage est supervisé, un dentifrice fluoré à 1000ppm peut être utilisé</i>	- Brossage trois fois par jour, après chaque repas, avec un dentifrice fluoré entre 1000 et 1500 ppm. Un dentifrice à plus forte teneur est possible à partir de 10 ans. - Possibilité d'utiliser un bain de bouche fluoré. - Comprimés : sans dépasser 1mg/jour tous apports systémiques fluorés confondus.	
		<b>Systémique :</b> Comprimés à faire fondre dans la bouche ou gouttes, répartis en 2 prises, à une posologie de 0,05 mg de fluor/jour par kg de poids corporel, sans dépasser 1 mg/jour tous apports systémiques fluorés confondus	<b>Systémique :</b> Comprimés à faire fondre à une posologie de 0,05 mg de fluor/jour par kg de poids corporel, sans dépasser 1 mg/jour tous apports systémiques fluorés confondus		

\* absence d'outils d'évaluation du risque individuel validé

\*\*absence de données consensuelles (données contradictoires et manques d'études de niveau de preuve suffisant)

**Tableau 8 – récapitulatif : Utilisation des produits de santé fluorés chez l'enfant – AFSSAPS, 2008 (61).**

## D. Discussion

Comme il a été expliqué dans l'introduction de ce travail, si nous possédons des recommandations claires sur les méthodes préventives à appliquer chez l'enfant, contrairement à l'adulte, c'est parce que la population juvénile était une population dans laquelle il était facile d'organiser des suivis épidémiologiques par le biais de l'école. Les modalités des thérapeutiques fluorurées exposées précédemment découlent des travaux d'analyses des nombreux essais réalisés au cours du temps. Ce sont sur ces travaux que repose la légitimité de l'usage des fluorures aujourd'hui.

En 2011, le travail de thèse de L. BIGOT de la faculté de chirurgie dentaire de Nantes mettait en lumière et synthétisait les **manquements de l'information scientifique et des instances de santé publique (HAS) à l'heure de l'evidence-based medicine** : l'efficacité des fluorures topiques sur la denture temporaire est insuffisamment évaluée ; l'usage des bains de bouche et vernis fluorurés reposent sur des études de niveau de preuve moyen ; l'efficacité des dentifrices fluorurés est à hauteur de 24% de fraction prévenue mais il s'agit d'un risque relatif ; etc.

Cependant, **la toxicité du fluorure**, elle, **est un fait établi**. Il interfère avec des processus biologiques même à faible dose (57) et la fluorose dentaire est une manifestation visible des effets que celui-ci peut avoir sur l'organisme. Sa rétention dans les tissus durs de l'organisme peut causer la formation d'un tissu osseux fragilisé (34) mais il peut également atteindre une multitude d'organes (cerveau, cœur, thyroïde...) (58). Dans son rapport de 2008 sur la prévention carieuse chez l'enfant et l'adolescent, l'Afssaps (aujourd'hui ANSM) rappelle elle-même que « **les formes topiques sont susceptibles d'être partiellement ingérées** (fonction de l'âge de l'enfant : les enfants avalent plus de 50 % de dentifrice entre 2 et 4 ans, 30 % entre 4 et 6 ans et encore 10 % **après 6 ans**) » (61). Est-il prudent d'exposer un jeune organisme à un produit dont les effets sur la biologie ne sont pas clairement identifiés ? Est-il prudent de risquer une atteinte qualitative et esthétique irréversible des dents permanentes en recherchant un effet préventif sur une denture vouée à être remplacée ? Dans un autre registre, l'utilisation quotidienne de produits fluorurés à l'échelle d'une société est une problématique qui peut se poser d'un point de vue environnemental (65). Autant d'enjeux pour un produit dont le seul penchant bénéfique identifié est son action préventive sur le processus carieux. Action dont l'efficacité en denture temporaire est contestable et qui rapporte un bénéfice relatif de 26% (ensemble des produits fluorurés) (66) sur l'incidence de la carie en denture permanente.

Dans la loi, le **principe de précaution** se définit tel qui suit : « Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage » (67). Ce principe implique « d'être plus « pro-actif », [...] de prêter une oreille attentive au moindre signal de risque et, en cas de doute sérieux sur la sécurité d'une activité ou d'un produit, de prendre les mesures nécessaires pour éviter un éventuel dommage. Bref, il s'agit de faire pencher la balance en faveur de l'environnement et de la santé, trop souvent oubliés au profit du développement technologique » (68).

Au nom de ce principe, se poser la question de la réduction voire de l'arrêt de telles politiques semble légitime, si ce n'est pertinent. Au vu des différents éléments présentés, y répondre par l'affirmative ne semble pas être une action démesurée ou irréfléchie. En denture temporaire, la preuve scientifique n'est pas suffisamment consistante pour défendre légitimement l'utilisation d'un quelconque produit fluoruré. En denture permanente (chez l'enfant et l'adolescent) la justification de leur utilisation repose sur un risque relatif donc l'impact réel sur une population ou un individu reste à être clairement évalué. Chez l'adulte, la littérature est tout simplement trop déficiente pour l'établissement de recommandations sur le sujet.

Quoiqu'il en soit, compte-tenu de la place actuelle du fluorure dans la société, un arrêt brutal de son utilisation semble irréaliste et illusoire en raison de l'importance donnée à son rôle par les organismes de Santé Publique, par la profession, par la société et par la population elle-même. Les enjeux économiques d'un tel arrêt sont également de taille. C'est pourquoi dans le cadre de ce travail, nous allons tenter d'utiliser la littérature déjà existante pour entamer une démarche qui doit amener à l'établissement de solutions concrètes visant à réduire/arrêter l'usage quotidien des fluorures.

*III. Bilan de l'efficacité et des risques de l'utilisation topique des fluorures dans la prévention de la carie dentaire chez l'enfant et l'adolescent – Analyse de la littérature :*

**A. Risques de l'utilisation topique des fluorures dans la prévention de la carie dentaire chez l'enfant**

Compte tenu des risques toxiques évoqués précédemment, il convient d'étudier clairement l'impact de l'utilisation des fluorures dans le cadre de la prophylaxie carieuse et ce principalement en rapport avec le risque de fluorose dentaire. Malheureusement, peu d'études de grande envergure existent actuellement sur le sujet. Par ailleurs, les auteurs ayant entrepris différents travaux de méta-analyse rapportent une quantité très limitée d'informations fournies sur de possibles effets secondaires dans les essais (66). La fluorose des dents définitives semblent la seule atteinte organique rapportée et étudiée dans le cadre de la prophylaxie topique par les fluorures. Les analyses menées se focalisent sur la période où le risque d'ingestion est le plus fort (avant 6 ans) qui est corrélée avec l'observation d'atteintes sur les premières dents définitives essentiellement. Ces études nous fournissent principalement (par défaut) des informations sur l'usage du dentifrice. Ci-après les études analysées sur le sujet (Tableau 9) :

	<b>Année</b>	<b>Auteurs</b>	<b>Titre</b>
(69)	2010	Wong, M., Glenny, A. M., Tsang, B. W., Lo, E., Worthington, H. V., & Marinho, V. C.	Cochrane review: Topical fluoride as a cause of dental fluorosis in children.
(70)	2013	Santos, A. P. P., Oliveira, B. H., & Ndanovsky, P.	Effects of low and standard fluoride toothpastes on caries and fluorosis: systematic review and meta-analysis.
(71)	2014	Wright, J. T., Hanson, N., Ristic, H., Whall, C. W., Estrich, C. G., & Zentz, R. R.	Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: a systematic review.

**Tableau 9 – liste des études analysées concernant le risque de fluorose par les topiques fluorurés.**

Les études de Wong et Wright sont des travaux ayant des méthodes d'analyse et de revue très similaires et aboutissent à des résultats quasi-identiques. Ils tirent cependant des conclusions plus nuancées.

- Il existerait une **réduction significative du risque de développer une fluorose dentaire si les fluorures topiques ne sont pas employés avant les 12 mois** (OR = 0,70).
- **Avant 6 ans, l'utilisation de dentifrices avec une teneur inférieure à 1000ppm réduirait le risque de fluorose.**
- Dans le cadre de l'utilisation de fluorures en topique, **le degré d'atteinte resterait essentiellement au stade de fluorose légère** (*mild fluorosis*).

Certains points discutables méritent également notre attention :

- Concernant l'utilisation de topiques entre 12 et 24 mois : les auteurs de la revue Cochrane concluent à une preuve statistiquement significative mais inconsistante d'une réduction du risque de fluorose (OR = 0.29) si les fluorures commencent à être utilisés après 24 mois. Deux études cas-contrôle ont été à l'origine de ce résultat et, parmi elles une des deux études (sur 25) de l'analyse ayant été évaluée comme présentant un faible risque de biais. Cette étude (72) fournit un OR très faible (OR = 0.09) ce qui correspond à une réduction très significative du risque. Les auteurs invoquent la nécessité de conduire d'autres essais avec un faible risque de biais pour clarifier ces résultats. L'ajout d'un cas-contrôle dans l'analyse de Wright réduit la puissance de l'effet mais celui-ci reste significatif (OR = 0.66).

- Concernant la fréquence du brossage, la quantité de dentifrice utilisée et la teneur en fluorures : l'étude de Wong pose une absence de lien significatif entre ces paramètres et un risque accru ou diminué de fluorose : pas de différence entre un brossage quotidien et biquotidien ; pas de différence entre une petite, moyenne ou grande quantité de dentifrice, pas de différence significative entre des faibles et des fortes concentrations. Cependant, les auteurs prennent acte d'une tendance à la réduction du risque de fluorose avec des dentifrices faiblement concentrés (400-550 ppm) mais pas de différence significative. Par ailleurs, l'absence de significativité de l'augmentation du risque dans le cas de l'utilisation de dentifrices plus fortement concentrés (1000-1450 ppm) a été posée avec une très faible marge (OR = 0.79 ; 95CI 0.61 – 1.02 ; P = 0.07). D'autre part, l'étude de Wright à la différence de Wong met en évidence une réduction significative du risque de développer une fluorose lorsque le brossage était réalisé moins de 7 fois par semaine (et donc lorsque des fluorures étaient délivrés moins de 7 fois par semaine). Cependant, ce risque ne semble pas accru au-delà. Globalement, les auteurs font part d'absence de clarté sur les informations fournies concernant l'ensemble des paramètres et les conclusions que l'on peut en tirer.

## **B. Efficacité de l'utilisation topique des fluorures dans la prévention de la carie dentaire chez l'enfant et l'adolescent et possibilités d'optimisation**

En tenant compte des habitudes d'hygiène buccodentaire et des techniques de prévention recommandées qui prévalent en France, nous concentrerons notre analyse sur l'efficacité de l'utilisation des dentifrices et des vernis chez l'enfant et l'adolescent mais nous ne manquerons pas de présenter des résultats concernant d'autres formes topiques (comme les bains de bouche) s'ils sont pertinents pour la discussion.

Encore une fois, la base de données Cochrane fournit à ce jour les travaux de méta-analyse les plus aboutis sur le sujet ; aussi nous ne pouvons que considérer les résultats des différentes études réalisées comme étant les plus représentatifs de l'action réelle des produits fluorurés. Cependant d'autres revues de la littérature apportent également des informations qui peuvent nous amener à nuancer le propos des premières. Elles font donc également partie du corpus d'articles rassemblés pour cette thèse. Ci-après, la liste des études analysées :

	<b>Année</b>	<b>Auteurs</b>	<b>Titre</b>
(66)	2003	Marinho VCC, Higgins J, Logan S, Sheiham (deceased) A.	Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents
(73)	2003	Marinho VCC, Higgins J, Logan S, Sheiham (deceased) A.	Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents
(74)	2003	Twetman, S., Axelsson, S., Dahlgren, H., Holm, A. K., Källestål, C., Lagerlöf, F., ... & Petersson, L. G.	Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: A systematic review.
(75)	2004	Marinho VCC, Higgins JPT, Sheiham A, Logan S.	One topical fluoride (toothpastes, or mouthrinses, or gels, or varnishes) versus another for preventing dental caries in children and adolescents
(76)	2004	Marinho VCC, Higgins JPT, Sheiham A, Logan S.	Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents
(77)	2004	Petersson, L., Twetman, S., Dahlgren, H., Norlund, A., Holm, A. K., Nordenram, G., ... & Axelsson, S	Professional fluoride varnish treatment for caries control: a systematic review of clinical trials.
(78)	2008	Azarpazhooh, A., & Main, P. A.	Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review.

(79)	2010	Carvalho, D. M., Salazar, M., Oliveira, B. H. D., & Coutinho, E. S. F.	Fluoride varnishes and decrease in caries incidence in preschool children: a systematic review.
(80)	2010	Walsh, T., Worthington, H. V., Glenny, A. M., Appelbe, P., Marinho, V. C., & Shi, X.	Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents.
(81)	2013	Marinho VCC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE.	Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents.
(82)	2013	dos Santos, A. P. P., Nadanovsky, P., & de Oliveira, B. H.	A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of preschool children.

**Tableau 10 – liste des études analysées concernant l’efficacité des topiques fluorurés.**

### ***1. Efficacité globale des topiques fluorurés***

La première étude de 2003 (66), rassemble la majorité des essais randomisés réalisés jusqu’à cette date fournissant des données sur l’utilisation des topiques fluorurés en général (133 essais randomisés incluant 65.179 enfants). Elle s’intéresse aux dentifrices, aux vernis, aux bains de bouches et aux gels et pose les fondations pour les méta-analyses plus ciblées qui seront réalisées par la suite. Bien que nous reviendrons dans le détail sur les formes topiques qui nous intéressent, nous pouvons d’ores et déjà prendre acte de certains résultats que cette méta-analyse présente :

- En moyenne, l’usage de topiques fluorurés en denture permanente **procurerait une fraction prévenue de D(M)FS de 26%**.

*N.B. : la fraction prévenue dépend du risque relatif (Fraction prévenue = 1 – Risque Relatif).*

- Dans une population avec un incrément de 2,5 *decayed, missing or filled tooth surface* (DMFS : surface dentaire cariée, absente pour cause de carie ou traitée) par an, le nombre d’enfants à traiter est de 1,6 pour éviter une D(M)FS par an. Ce nombre passe à 20 dans une population avec un incrément de 0,2 par an.
- **Comparé aux autres formes topiques, le vernis fluoré présenterait un effet préventif 14% plus important.** Tandis qu’aucune différence significative n’a pu être mise en évidence entre les dentifrices, les bains de bouches et les gels lorsque leur efficacité est indirectement comparée.

## 2. Efficacité des dentifrices fluorurés

Les deux méta-analyses Cochrane réalisées en 2003 – la première évoquée précédemment concernant tous les topiques (66) et la deuxième centrée uniquement sur les dentifrices fluorurés (73) présentent les résultats suivants :

### a. En denture permanente

- Fraction prévenue de D(M)FS : **réduction de 24% en denture permanente** (Figure 10).
- Dans une population avec une augmentation de 2,6 D(M)FS par an, 1,6 enfants devront se brosser les dents pour prévenir une D(M)FS contre 3,7 enfants pour une population avec un incrément de 1,1 D(M)FS par an.
- La fraction prévenue augmente : d'environ 1% pour chaque unité supplémentaire du nombre moyen de caries dans une population donnée ; de 8% pour 1000ppm de fluor supplémentaires (résultat non-significatif ;  $P = 0,051$ ); de 14% si le brossage devient biquotidien. Cette même fraction diminue de 10% si le brossage n'est pas supervisé.
- **Absence de différence significative d'efficacité entre les différentes formulations délivrant du fluorure** : fluorure de sodium, fluorure d'étain, fluorure d'amines ou monofluorophosphate de sodium.

Analysis	Number of studies	RE estimate	95% CI	Meta-analysis P-value	Heterogeneity test
D(M)FS - all studies	70	24%	21% to 28%	$P < 0.0001$	$Q = 489.89$ (69 df); $P < 0.0001$

**Figure 10 – résultats de méta-analyse de la fraction prévenue de D(M)FS en utilisant un dentifrice fluoruré – Marinho 2003 (73).**

L'étude réalisée par Twetman en 2003 (74) confirme à un pourcent près la fraction prévenue liée à l'usage d'un dentifrice fluoruré (25%) et ce malgré une différence dans les modalités d'inclusion des essais : contrairement à l'étude de Marinho, tous les articles datant d'avant 1975 ont été exclus de l'analyse. On retrouve également une **corrélation positive entre le gain de fraction prévenue et les niveaux initiaux de « prévalence » carieuse suggérant que les effets bénéfiques d'une politique de santé dentaire seront plus marqués dans une population à haut risque**. Un fort niveau de preuve est également retrouvé en faveur des dentifrices possédant un taux de fluorures plus élevé (1500 ppm versus 1000 ppm).

### *b. En denture temporaire*

- Fraction prévenue (de *decayed, extracted or filled teeth* ou *defit*) : **réduction de 37% en denture temporaire**. Cependant les résultats (significatifs) ne proviennent que d'une seule étude datant de 1982 qui a recensé le nombre de dents nouvellement cariées ou traitées pour 100 dents lactéales observées (2008 enfants âgés de 6 à 9 ans). La qualité de la preuve n'est pas suffisante pour permettre aux auteurs de conclure en faveur d'une thérapie fluorurée.

Même conclusion pour Twetman et al. (74) : malgré que la majorité des essais pointent en faveur d'une efficacité des dentifrices fluorurés, ceux-ci n'ont pas pu fournir une qualité de preuve suffisante et les résultats ont été jugés non concluants.

Plus tard, la méta-analyse de 2013 réalisée par dos Santos (82) fournira des informations complémentaires :

- Sur la fraction prévenue de surfaces dentaires cariées, absentes ou traitées : 40% pour des dentifrices de faible concentration ( $\leq 500$  ppm) contre 31% pour des dentifrices de concentration standard ( $\geq 1000$  ppm).
- Sur la fraction prévenue de dents cariées, absentes ou traitées : 24% pour des dentifrices de faible concentration contre 16% pour des dentifrices de concentration standard.
- Risque relatif (RR) de développer de nouvelles caries : RR = 0.86 (significatif) en adoptant un dentifrice de concentration standard (0.87 non significatif pour les faibles concentrations).
- Nombre d'enfants à traiter avec une concentration standard pour éviter l'apparition de caries chez un enfant : 11, 15 et 37 dans des populations respectivement à haut, moyen et faible risque carieux : haut – 70% d'enfants développant une ou plusieurs caries sur 5 ans ; moyen – 50% d'enfants ; faible – 20% d'enfants.

Concernant la fraction prévenue, les auteurs s'étonnent des résultats obtenus. Ceux-ci suggèrent une supériorité des dentifrices faiblement concentrés en fluorures ; ce qui rentre en contradiction avec les travaux d'analyse comparant l'efficacité de différentes concentrations de dentifrices (80). Ces divergences sont imputées à la mauvaise qualité méthodologique d'un essai qui a fourni des données pour l'ensemble des analyses et seraient responsable d'une surestimation des résultats. D'autre part, il est important de noter que **le nombre de sujets à traiter pour obtenir un bénéfice visible est très important dans des populations à moyen et faible risque de caries** ; les auteurs relativisent en invoquant la simplicité, le faible coût et la sécurité de l'usage d'un dentifrice.

### *c. Comparaison des concentrations*

L'étude de Walsh de 2010 (80) s'intéresse aux variations d'efficacité d'un dentifrice en fonction de sa teneur en fluorures.

#### *i. En denture permanente*

- Concernant la fraction prévenue de D(M)FS :

- En adoptant un dentifrice de 440 à 550 ppm ou en deçà : **pas d'augmentation significative de la fraction prévenue** par rapport à un groupe contrôle (dentifrice non fluoruré).
- En adoptant un dentifrice de 1000 à 1250 ppm : **augmentation de 23% de la fraction prévenue.**
- En adoptant un dentifrice de 2400 à 2800 ppm : augmentation de 36% de la fraction prévenue.

Ces résultats suggèrent comme on peut l'attendre que **l'efficacité d'un dentifrice augmente avec la concentration en ions fluorure**. Il est cependant intéressant de noter qu'en comparaison directe, rares ont été les résultats significatifs mis en évidence entre les différentes concentrations (Figure 11) : pas de différence significative pour 500 ppm versus 1000 - 1250 ppm, 1450 - 1500 ppm, 1700 - 2200 ppm ; 1000 ppm versus 1450 - 1500 ppm, 1700 - 2200 ppm ; 1500 ppm versus 1700 - 2200 ppm, 2400 - 2800 ppm. Seul 250 ppm versus des concentrations plus élevées, et 500 / 1000 ppm versus 2400 - 2800 ppm présentent des résultats significatifs en faveur des plus hautes concentrations.

#### *ii. En denture temporaire*

Comme pour la revue précédente, les essais manquent et ne fournissent pas suffisamment de données pour entreprendre des calculs de méta-analyse. Globalement, dans les essais présentés, la fraction prévenue augmente de 30 à 40% lorsque l'on passe de 0 – 250 ppm à une concentration de 1450 ppm. Une différence significative semble ne pas pouvoir être mise en évidence entre des concentrations proches de 500 ppm versus des concentrations proches de 1000 ppm.

iii. Concernant le risque de développer de nouvelles caries en denture permanente ou temporaire

- En adoptant un dentifrice de 1000 à 1250 ppm versus placebo : **réduction du risque de 12% par rapport au placebo (RR = 0,88).**
- En adoptant un dentifrice de 1450 à 1500 ppm versus placebo : **réduction du risque de 5% par rapport au placebo (RR = 0,95).**
- Pas de différence significative en comparant directement les deux groupes.

Ces résultats sont non seulement équivoques mais traduisent également d'un « faible » risque attendu à l'arrêt d'un dentifrice fluoruré standard au profit d'un dentifrice non fluoruré (placebo). 8 essais ont fourni des données pour ce calcul, ce qui pris dans le contexte de la littérature sur le sujet ne permet pas de négliger totalement les conjectures qui peuvent s'en dégager.

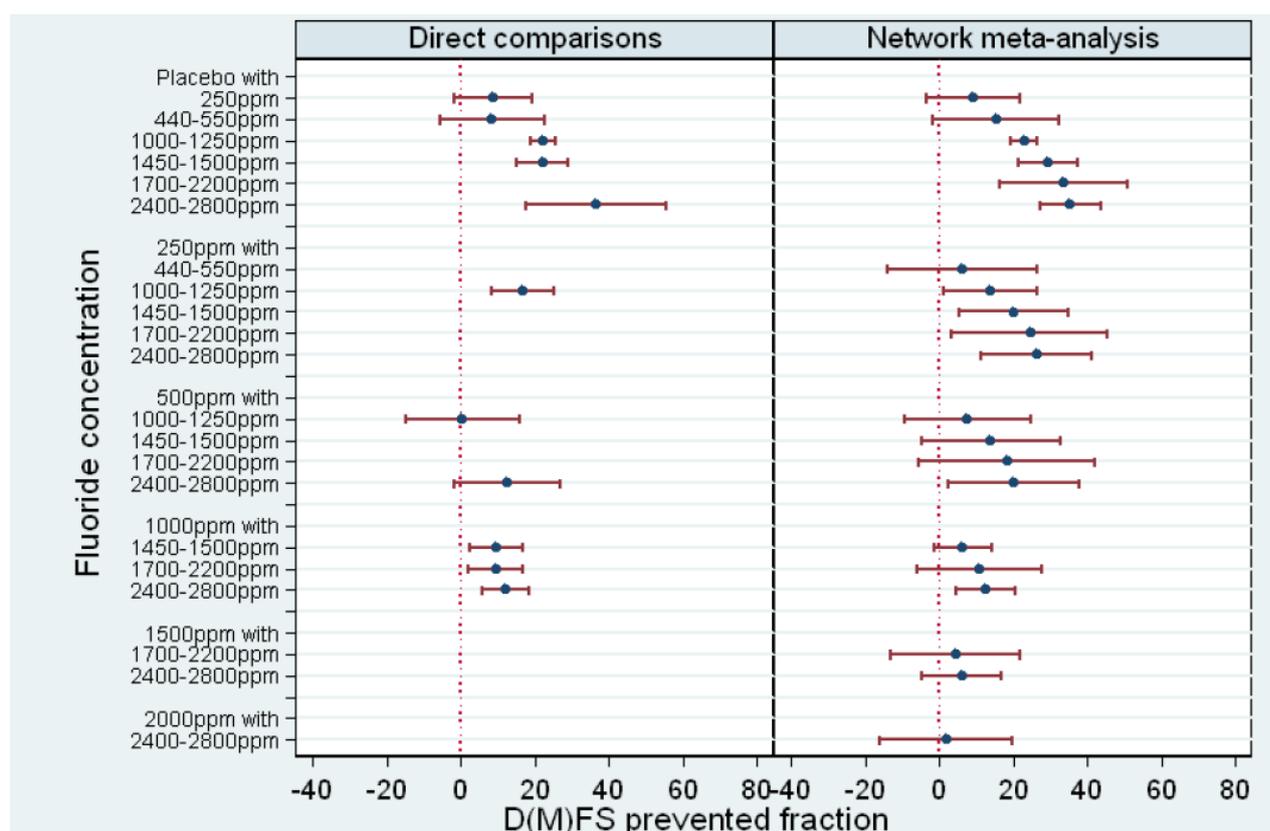


Figure 11 – récapitulatif des fractions prévenues de D(M)FS, obtenues par comparaison de différentes concentrations en fluorure dans le cadre du brossage quotidien. Les intervalles de confiance attestent de la significativité ou non des résultats – Walsh 2010 (80).

### 3. *Efficacité des vernis*

L'étude de 2013 (81) inclus 22 essais réalisés entre 1975 et 2012 sur l'efficacité de l'utilisation d'un vernis fluorurés versus un placebo/une absence de traitement. Une population totale de 12.455 enfants (9595 inclus dans l'analyse) a été randomisée et soumise à l'un des deux traitements. L'étude nous fournit les résultats suivants (Figure 12) :

- En denture permanente : **réduction moyenne de 43%** (IC95, 30% à 57%) de la part des surfaces dentaires cariées, absentes ou traitées.
- En denture temporaire : **réduction moyenne de 37%** (IC95, 24% à 51%) de la part des surfaces dentaires cariées, absentes ou traitées.

Les auteurs concluent donc que **l'usage d'un vernis fluoruré deux à quatre fois par an entraînerait une réduction substantielle de l'incrément de l'incidence carieuse en denture permanente et en denture temporaire**. Ils rapportent cependant une hétérogénéité statistique importante des résultats. D'autre part, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la part prévenue et les différents facteurs de variabilité tels que la sévérité carieuse initiale, l'exposition aux fluorures dans le passé, la teneur en fluorures du vernis, la fréquence d'application, la réalisation ou non d'une prophylaxie avant le traitement. Malgré que les essais aient été réalisés dans des populations différentes avec des risques carieux et des facteurs d'exposition différents, **la part prévenue apparaît plus ou moins identique dans les différents échantillons**. Ils rappellent également que le bénéfice absolu de l'usage des vernis dépend également de l'incrément carieux de la population cible : dans une population avec un incrément faible, le bénéfice absolu du traitement également très faible.

L'étude de Petersson de 2004 (77) présente une conclusion plus nuancée sur le sujet. Bien que les résultats tendent en faveur d'une efficacité des vernis (fraction prévenue de 30% en moyenne), les auteurs estimaient alors que la qualité de la preuve concernant l'usage professionnel des vernis fluorurés était limitée en denture permanente. Et que celle-ci n'était pas concluante en denture temporaire, il en allait de même pour le type de vernis (concentration) à utiliser ainsi que la fréquence d'application. Ceci étant notamment dû à la qualité des essais inclus dans l'analyse. Les auteurs rappelaient également que **la majorité des études réalisées sur les topiques fluorurés et notamment les vernis étaient issues de populations où l'utilisation d'un dentifrice fluoruré est quasi ubiquitaire**. Ce qui de fait pouvait entraîner un biais dans l'interprétation.

L'étude de Carvalho de 2010 (79) s'intéresse elle à l'effet des vernis en denture temporaire. Elle fait état d'une réduction de l'incrément carieux allant de 5 à 63%. Mais fait également mention d'une quasi absence de preuve de haute qualité : un seul essai présente un score supérieure à 2 selon les critères d'évaluation proposé par Jadad (83). Les auteurs rappellent également les divergences de conclusions entre l'étude de Marhino et al. (version de 2002 ; même conclusion que celle de 2013) et celle de Petersson et al. Ils concluent de manière presque synthétique en prenant acte que **les différents essais suggèrent une capacité des vernis à réduire l'incidence carieuse en denture temporaire mais ne fournissent pas une preuve scientifique concluante sur le sujet.**

Il est a noté que l'étude de Marinho a bénéficié de l'ajout de 13 essais randomisés depuis la précédente version de 2002 : aucun de ces essais n'est présent dans l'étude de Petersson, quatre sont inclus dans l'étude d'Azarpazhooh (78) et deux dans l'étude de Carvalho.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	No treatment/placebo	Fluoride varnish				
Permanent tooth surfaces D(M)FS increment PF - nearest to 3 years (14 trials) The duration of the trials ranged from 1 to 5 years with most trials (10) being of 2 to 3 years duration	Mean increment in control group 0.17 <sup>1</sup>	The corresponding mean increments in the intervention group is 0.10 (95% CI 0.07 to 0.12)	PF = 0.43 (95% CI 0.30 to 0.57)	6478 (13)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>2</sup>	
	Mean increment in control group 2.37	The corresponding mean increments in the intervention group is 1.35 (95% CI 1.02 to 1.70)	PF = 0.43 (95% CI 0.30 to 0.57)	6478 (13)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>2</sup>	
	Mean increment in control group 7.72	The corresponding mean increments in the intervention group is 4.40 (95% CI 3.32 to 5.40)	PF = 0.43 (95% CI 0.30 to 0.57)	6478 (13)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>2</sup>	
Deciduous tooth surfaces d((e)/m)fs increment PF - nearest to 3 years (10 trials) The duration of the trials ranged from 1 to 2.5 years with most trials (7) being of 2 years duration	Mean increment in control group 0.89 <sup>3</sup>	The corresponding mean increments in the intervention group is 0.56 (95% CI 0.44 to 0.68)	PF = 0.37 (95% CI 0.24 to 0.51)	3804 (10)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>4</sup>	
	Mean increment in control group 1.65	The corresponding mean increments in the intervention group is 1.04 (95% CI 0.81 to 1.25)	PF = 0.37 (95% CI 0.24 to 0.51)	3804 (10)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>4</sup>	
	Mean increment in control group 13.8	The corresponding mean increments in the intervention group is 8.69 (95% CI 6.76 to 10.49)	PF = 0.37 (95% CI 0.24 to 0.51)	3804 (10)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>4</sup>	

**Figure 12 – efficacité du vernis fluoruré versus un placebo ou une absence de traitement dans la prévention de la carie chez l'enfant et l'adolescent – Marinho 2013 (81).**

#### ***4. Supériorité d'un topique***

La première méta-analyse Cochrane de 2004 (75) cherche à mettre en évidence s'il existe ou non un topique possédant un effet préventif significativement supérieur aux autres. Bien que l'étude de 2003 (66) sur toutes les formes topiques fournit des résultats globaux sur l'ensemble des thérapeutiques, ceux-ci ne sont théoriquement pas comparables directement car indépendants. Ici une forme topique n'est pas testée face à un placebo ou une absence de traitement mais face à un autre topique :

- Dentifrice versus Bain de bouche : **absence de différence significative.**
- Dentifrice versus Gel : **absence de différence significative.**
- Dentifrice versus Vernis (denture temporaire) : **résultats non concluants.**
- Vernis versus Bain de bouche : **absence de différence significative.**
- Vernis vers Gel : **résultats non concluants.**
- Gel versus Bain de bouche : **résultats non concluants.**

Les auteurs rapportent le très faible nombre d'essais existants pour chaque méta-analyse (15 essais ont pu fournir des données pour l'analyse) mais assurent avoir pris en compte l'ensemble des données existantes et exploitables (essais randomisés ; modalités de traitement pertinentes) que la littérature proposait au moment de l'étude. **La tendance générale est à une absence de différence significative dans toutes les analyses effectuées.** Il est précisé dans la discussion que des résultats similaires sont obtenus en comparant (après ajustement) les résultats obtenus par la méta-analyse de 2003 sur l'ensemble des formes topiques : une absence de différence significative entre dentifrice, bains de bouches et gels fluorurés mais une efficacité significativement plus faible de ces 3 thérapeutiques comparées à l'usage d'un vernis.

## 5. *Intérêt de combiner plusieurs formes topiques*

La deuxième méta-analyse publiée en 2004 (76) nous renseigne elle sur l'intérêt ou non de combiner plusieurs formes topiques. Elle met bien évidemment l'accent sur les combinaisons possibles avec un dentifrice fluoruré et nous donne les résultats suivants :

- L'utilisation d'un dentifrice fluoruré combiné avec une autre forme topique **réduit en moyenne de 10%** (IC95, 2% à 17% ; P = 0,01) la part de surfaces dentaires cariées, absentes pour raison carieuse ou traitées par rapport à l'usage du dentifrice seul.
- **Les analyses séparées des différentes combinaisons avec le dentifrice ne fournissent cependant aucune différence statistique en faveur des traitements combinés** (bain de bouche + dentifrice ou gel + dentifrice) **versus le dentifrice seul**. Seule l'utilisation du vernis avec le dentifrice présente un effet préventif significatif cependant la force de la preuve reste faible car ce résultat émane d'un seul essai relativement petit.
- Avec un traitement combiné et dans une population présentant un incrément de 2,5 D(M)FS par an, le nombre de patients à traiter est de 4 pour éviter l'apparition d'une surface cariée, absence ou traitée par an. Ce nombre passe à 13 dans une population avec un incrément de 0,8 par an.

Les auteurs prennent acte d'un effet préventif modeste de l'utilisation combinée de différentes formes topiques mais rappellent que **le tableau global penche vers une absence de significativité statistique**. Ils rappellent que, bien que l'American Dental Association ait fixé arbitrairement à 10% le seuil au-delà duquel un dentifrice puisse être considéré comme supérieur à un autre, il est préférable d'utiliser les outils de calculs fournis par les scientifiques réalisant les essais. En prenant en compte ces données, ils estiment qu'un usage combiné de plusieurs topiques n'a alors pas d'effet supérieur à l'utilisation du dentifrice seul.

En tenant compte du faible effet préventif mis en évidence ainsi que de l'absence de données fournies sur les potentiels effets secondaires (principalement la fluorose dentaire), il est impossible d'établir des recommandations claires sur l'intérêt de l'ajout d'une thérapeutique fluorurée complémentaire au brossage.

## C. Discussion

Tous ces résultats ainsi que les différentes conclusions des auteurs posent plusieurs axes de réflexion. Quelles sont les formes topiques les plus adaptées en fonction de l'âge et de la denture du patient ? Existe-t-il un intérêt pour un individu appartenant/représentant une population à faible incrément carieux d'utiliser des fluorures au quotidien ? Que risque un individu décidant de réduire/d'arrêter son apport quotidien de fluorures ?

### 1. En denture temporaire

La littérature ne semble pas s'accorder unanimement sur l'intérêt de l'usage des fluorures que ce soit dans les dentifrices ou via les vernis. La majorité des résultats suggèrent une réduction substantielle de l'incidence carieuse mais la qualité de la preuve semble très faible. En ajoutant à cela le risque d'ingestion et de passage systémique des fluorures pouvant entraîner un risque de fluorose en denture définitive, il semble ardu de valider ou de nuancer les recommandations existantes pour la prévention carieuse chez le jeune enfant. Il en va de même pour fournir des repères à des familles soucieuses de réduire ou de stopper l'apport de fluorures chez leurs enfants. Nous pouvons néanmoins réaliser une comparaison des recommandations actuelles et les résultats obtenus des différentes études (Tableau 11) :

Source	Dose optimale entre ...	6 et 12 mois	12 et 24 mois	2 et 3 ans	3 et 6 ans
AFSSAPS / ANSM	Faible risque carieux(61)	≤ 500 ppm			500 ppm (1000 ppm si supervisé)
	Risque carieux élevé(61)	≤ 500 ppm			500 ppm (1000 ppm si supervisé)
UFSBD	Recommandations chez l'enfant(63,64)	Pas de dentifrice avant de savoir cracher		< 500 ppm	500 – 1000 ppm
Revue de littérature	Teneur optimale pour éviter un risque accru de fluorose(69,71)	Pas de fluorures		< 1000 ppm	< 1000 ppm
	Teneur minimale ne présentant pas une réduction d'efficacité(80)	500 ppm	500 ppm	500 ppm	500 ppm

**Tableau 11 – comparatif des résultats de la revue de la littérature avec les recommandations chez l'enfant et l'adolescent en France.**

Si le risque de fluorose est le principal paramètre permettant de statuer sur la teneur en fluorures à utiliser, **il semblerait préférable de ne pas utiliser un dentifrice fluoruré jusqu'à 2 ans au moins puis d'utiliser un dentifrice à 500 ppm jusqu'à 6 ans.** En ce sens, les recommandations de l'UFSBD semblent s'accorder avec la littérature existante et prennent bien en compte le risque de fluorose tel qu'il a été évalué par la littérature. En considérant cependant qu'un enfant puisse avaler du dentifrice jusqu'à ces 6 ans au moins (61), que la durée totale de la formation du germe dentaire constitue une période à risque (3) et que dans son ensemble le fluorure puisse être considéré comme un élément fortement toxique d'un point de vue toxicologique (57) ayant une action ubiquitaire (58), **proposer l'arrêt pur et simple de l'usage du fluorure en denture temporaire semblerait être une décision sage.**

## *2. En denture mixte et permanente chez l'enfant et l'adolescent*

- Quel serait le risque de choisir de réduire son apport en fluorure en diminuant la concentration du dentifrice ?

Les travaux de Walsh fournissent des réponses assez difficiles à interpréter : il n'existe pas de différence significative mise en évidence entre un dentifrice à 1500 ppm, un dentifrice à 1000 ppm et un dentifrice à 500 ppm lorsque ceux-ci sont comparés. Ce résultat est obtenu après un travail de méta-analyse de données qui n'ont pas forcément été confrontées réellement. Par exemple, aucun des 74 essais inclus dans cette étude ne compare un dentifrice de 500 ppm avec un dentifrice de 1500ppm, ce n'est qu'après recoupement de données de l'ensemble des essais que l'on arrive à ce résultat. Or, alors qu'aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre 1000 – 1250 ppm et 1500 ppm en fin de course, les 6 essais inclus dans l'étude comparant directement ces concentrations font état d'une fraction prévenue significative de 9,58% en faveur des plus concentrés. Nous devons donc nous garder de tirer des conclusions trop hâtives. Que pouvons-nous donc affirmer avec suffisamment de certitude ?

**• Il ne semblerait pas y avoir de risque d'utiliser un dentifrice dosé à 1000 ppm à la place d'un dentifrice à 1500 ppm.**

Si nous sommes prudents nous pouvons prendre acte que les résultats de fraction carieuse prévenue par l'usage d'un dentifrice de 1000 à 1250 ppm ou d'un dentifrice 1440 à 1500 ppm ((80) ; 22,20% et 22,07% respectivement) sont sensiblement identique à ceux mis en évidence après analyse de l'ensemble des dentifrices ((73) ; 24%). Ces deux groupes sont donc

représentatifs de l'efficacité que l'on peut attendre d'un dentifrice fluoruré utilisable au quotidien. Par ailleurs, les dentifrices de (1440 -)1500 ppm que l'on utilise habituellement dans notre société n'ont pas pu apporter une preuve de leur supériorité par rapport aux premiers : risques relatifs calculés en faveur du groupe 1000 – 1250 ppm ; mêmes fractions prévenues de D(M)FS (en comparaison indirecte) ; en comparaison directe, pas différence significative après méta-analyse ; peu d'essais existants sur le groupe 1440 – 1500 ppm (versus placebo ou versus 1000 – 1250 ppm). On peut donc dire que, dans l'ensemble, il ne semblerait pas y avoir de risque à utiliser un dentifrice dosé à 1000 ppm à la place d'un dentifrice dosé à 1500 ppm.

**• Réduire l'apport en fluorures en dessous de 1000 ppm entraînerait une augmentation du risque de développer de nouvelles caries. Il faut cependant relativiser l'impact de ce risque dans des populations/chez des individus à faible risque carieux.**

Si nous considérons *stricto sensu* les résultats apportés par la méta-analyse de Walsh, nous pouvons conclure effectivement qu'il n'y aurait pas de risque de faire baisser la concentration des dentifrices de 1500 ppm jusqu'à 500 ppm. Cependant, comme expliqué plus haut, les essais comparant les deux groupes sont rares et inexistant dans l'étude. S'ils étaient réalisés, il serait très probable que ces essais montrent une différence significative en faveur des dentifrices à 1500 ppm. D'autre part, comparé à un placebo, les dentifrices de 500 ppm (et en deçà) n'ont pas su montrer une différence significative.

Les deux résultats les plus solides statistiquement que nous possédons nous sont fournis par l'étude de Marinho de 2003 et de Walsh de 2010 : fraction prévenue de 24% en utilisant un dentifrice fluoré versus un placebo (70 essais) ; fraction prévenue de 22,20% en utilisant un dentifrice à 1000 – 1250 ppm versus un placebo (54 essais). Qu'impliquent ces résultats dans le contexte de l'utilisation d'un dentifrice non fluoruré (Tableau 12) ?

Perte de la fraction prévenue	Dans une population / Chez un individu avec un incrément carieux de ...				
	0.2 DMFS/an	0.5 DMFS/an	1 DMFS/an	2 DMFS/an	3 DMFS/an
	Risque théorique visible à partir de X année(s) pour une personne / en traitant X personnes pendant 1 an				
PF = 24%	20,8	8,3	4,1	2,0	1,3
PF = 22,20%	22,4	9	4,5	2	1,5

**Tableau 12 – calcul du nombre de sujets à traiter, en fonction de la fraction prévenue, pour obtenir un effet thérapeutique visible.**

Les valeurs calculées du nombre de sujets à traiter (Tableau 12) sont bien évidemment théoriques et l'effet attendu chez un individu en particulier sera bien moins stable que dans une population. Cependant, il est intéressant de noter que chez des individus à faible risque, ces valeurs rendent plus réelles et moins alarmantes le fait de ne pas utiliser un dentifrice fluoruré.

Par ailleurs, l'étude de Marinho nous fait part d'un risque de développer de nouvelles caries de 0,91 (RR = 0,91 ; 95%CI, P = 0,0008) s'il y a arrêt de l'usage d'un dentifrice fluoruré. Les auteurs ajoutent que cela correspond à un nombre de sujets à traiter de 20 dans une population avec un risque carieux moyen similaire aux groupes contrôle des essais. Si l'on se réfère au tableau précédent, nous retombons sur des valeurs correspondant à des populations à faible risque carieux, ce qui renforce la validité des conjectures proposées précédemment – **nous utilisons des résultats applicables à la population ciblée par notre interrogation.**

- Quelle place accorder aux vernis fluorurés dans ce contexte ?

Pour aider à la démonstration et renforcer le propos, nous allons considérer un exemple qui repose sur la pratique et l'empirisme ; puis nous allons le confronter aux différents résultats que nous fournissent les précédentes études :

- Prenons d'une part un dentifrice à 1130ppm et d'autre part un vernis fluoré à 5% ou 22600ppm.
- Considérons que dans une prophylaxie avec usage de vernis, il est utilisé une quantité de vernis similaire en volume à celle qui est utilisée à chaque brossage avec un dentifrice.
- Etablissons qu'un brossage biquotidien avec le dentifrice à 1130ppm (2 fois 1130 ppm) apporte une unité (arbitraire) de fluorure égale à 2260 ppm ; l'usage d'un vernis procurera donc 10 de ces mêmes unités (22600 ppm).

En un an nous obtenons :

- Pour le brossage biquotidien : **365 unités d'apport en fluorures.**
  - Pour une prophylaxie biannuelle avec le vernis : **20 unités d'apport en fluorures.**
- **Le brossage biquotidien avec un dentifrice fluoruré à 1130ppm fournit 18 fois plus de fluor au système dentaire qu'une prophylaxie biannuelle avec un vernis fluoré usuel.**

En nous basant sur les différentes conclusions des études mentionnées ci-avant, l'empirisme nous suggérerait d'emblée qu'il serait plus intéressant d'utiliser uniquement le vernis comme source d'apport en fluorures. En effet :

- Marinho 2003 (66) : le vernis fluoruré présenterait une efficacité supérieure de 14%.
- Marinho 2003 (73,80,81) : fraction prévenue des vernis en denture permanente : 43% > fraction prévenue des dentifrices fluorurés : 24% (voire 22,20% entre 1000 et 1250 ppm). Même en cumulant théoriquement le gain de fraction prévenue pour un brossage biquotidien (14%) et l'utilisation d'une concentration de 1500ppm (8% mais non significatif) nous obtenons une efficacité quasi identique (43% versus 38-46%).
- Marinho 2004 (76) : l'usage combiné d'un dentifrice fluoruré et d'un vernis ne fournit pas de gain significatif sur le dentifrice seul (qui n'est pas plus efficace que le vernis).

**• Si nous nous plaçons dans l'optique de rechercher la formulation optimale ainsi que la dose minimale de fluorures à appliquer assurant une réduction significative de l'incidence carieuse, il semblerait que le vernis soit le plus indiqué.**

Il est à noter cependant qu'il peut être facile de tomber dans certains biais de confusion, d'interpréter et de comparer des résultats trop hâtivement. En effet, les essais de comparaison directe entre le vernis et le dentifrice ne sont pas concluants et n'ont été réalisés qu'en denture temporaire. Nous ne pouvons connaître les modalités exactes de l'application des vernis dans tous les essais et les variations de protocoles et de quantités appliquées peuvent être substantielles. Il faut également rappeler que la quasi totalité des essais réalisés sur des formes topiques autres que le dentifrice concernait des populations où l'utilisation d'un dentifrice fluoruré comme moyen de prophylaxie faisait de toute façon partie des habitudes normales d'hygiène buccodentaire. Toutefois, les auteurs prennent généralement ce facteur en compte dans leurs méthodes de calcul statistique. De plus, le groupe contrôle d'un essai étant issu de la même population que les sujets testés, l'impact de l'apport de fluorures par le dentifrice doit donc en théorie avoir une valeur statistique proche de zéro.

**• Coupler un brossage biquotidien avec dentifrice non fluoruré et une application bi ou quadri-annuelle de vernis serait-il donc une solution adaptée en denture permanente chez l'enfant et l'adolescent à faible risque carieux ?**

Malheureusement, nous ne pouvons nous baser sur la littérature pour répondre avec certitude à cette question. Il serait intéressant que de nouveaux essais voient le jour et comparent des

thérapies dentifrice + vernis en faisant varier uniquement la teneur en fluorures du dentifrice (en incluant un dentifrice non fluoruré). Cependant, dans une société où l'usage des dentifrices fluorurés est maintenant une norme « imposée » d'une part par les recommandations des instances de santé publique, mais aussi par la profession et les grands groupes pharmaceutiques et cosmétiques, il est difficile d'envisager une autre forme topique que le dentifrice comme médium principal d'apport de fluorures. C'est pourquoi, il est peu probable que de nouveaux essais voient le jour.

En conclusion, utiliser un dentifrice à 1000 ppm de fluorure plutôt que 1500 ppm comme il est recommandé ne risquerait pas d'entraîner une augmentation de l'incidence carieuse. La littérature est déficiente pour conclure de manière claire sur des concentrations plus faibles mais un renforcement de la preuve est très susceptible de mettre en évidence un risque accru de développer des caries. Il faut cependant noter que l'augmentation de ce risque présenterait un impact réel faible dans des populations et/ou chez des individus à faible risque carieux. L'usage des vernis en denture permanente quelque soit le risque individuel pourrait être un moyen prometteur de conserver une efficacité de prévention suffisante tout en réduisant substantiellement l'apport en fluorures via le dentifrice.

## *IV. La prévention de la carie dentaire sans fluorure : perspectives*

### **A. Introduction**

Remettre en cause la place centrale du fluorure dans la prévention de la carie implique nécessairement de reconsidérer les paradigmes sur lesquels nous nous basons pour développer de nouvelles voies d'approches de sa prévention. Certains d'entre eux peuvent nous aider à trouver des pistes amenant à l'établissement de nouvelles thérapeutiques à un niveau individuel. D'autres sont à considérer pour mieux cerner les enjeux de l'affection carieuse à l'échelle d'une société et ainsi à repenser les manières dont les politiques de Santé Publique peuvent y répondre.

### **B. Paradigmes actuels : plusieurs axes longuement étudiés**

On reconnaît aujourd'hui le processus carieux comme l'expression d'une triade de facteurs considérés comme indispensables à son développement : **le régime en carbohydrates, la composition microbienne de la plaque dentaire et le pH** (impliquant directement **l'action du tampon salivaire**). Agir sur ces paramètres peut avoir un impact beaucoup plus puissant que la régulation via le fluor qui est non seulement un produit exogène à notre biologie et qui ne peut pas assumer seul la responsabilité du succès chez les sujets exempts de caries.

#### *1. Agir sur la courbe de Stephan en inhibant l'action des bactéries productrices d'acides cariogènes*

De nombreuses souches bactériennes de la plaque peuvent développer une action acidurique et être impliquées dans le processus carieux avec ou sans la présence de lactobacilles ou de *S. mutans* (84,85). L'identification de lactobacilles puis de *S. mutans* comme pathogènes transmissibles et responsables de la maladie carieuse est aujourd'hui un concept dépassé et avec elle la logique de développer une action antibactérienne ciblée ou d'éviter tout risque de transmission. La preuve scientifique disponible de nos jours rend le lien entre une consommation fréquente et/ou excessive de carbohydrates et la présence de caries beaucoup plus fort que la présence de telle ou telle souche bactérienne (86). Il est dans ce sens plus intéressant d'envisager la carie d'un point de vue écologique : la rupture de l'homéostasie microbiologique (la plaque dentaire contenant une communauté microbienne stable) par un stress environnemental – la consommation excessive de carbohydrates – entraînant une prédominance d'organismes cariogènes spécifiques (87,88).

De nombreuses études historiques ont fait le lien de manière non-équivoque entre un régime riche en sucres et la présence de caries (89), ou inversement dans des cas de restriction/rationnement (90–92). Les études se sont donc longtemps focalisées sur les sucres et plus particulièrement le rôle du saccharose dans le processus carieux. Son catabolisme en lien avec les voies du glucose et du fructose amène à la production d'acides cariogènes comme l'acide lactique. Par ailleurs, le saccharose contribue à la formation de glucanes et de fructanes via des transférases constituant une réserve nutritionnelle pour les bactéries. Ces polymères servent également au maintien de la matrice polysaccharidique permettant la cohésion de la plaque dentaire (87). Diminuer l'apport d'un substrat riche en carbohydrates pour les bactéries du biofilm peut entraîner une pression de sélection en faveur d'une flore moins acidurique et donc moins cariogène. Ainsi, mettre l'accent sur le contexte nutritionnel dans la prévention de la pathologie carieuse semble opportun.

## ***2. Agir sur la courbe de Stephan en stimulant l'action des bactéries releveuses de pH***

Il existe deux substrats majeurs responsables de la production de bases par le biofilm oral : l'urée et l'arginine.

L'urée est sécrétée par les glandes salivaires à des concentrations similaires du sérum sanguin. Elle est rapidement dégradée en CO<sub>2</sub> et en ammoniac par les uréases bactériennes entraînant ainsi une remontée du pH. Ces uréases sont produites par un nombre réduit de bactéries orales comprenant *S. salivarius*, *Actinomyces naeslundii* et *Oral haemophili* (93).

L'arginine quant à elle est un acide aminé commun, présent dans de nombreux peptides et protéines salivaires, identifié comme très efficace dans le rôle de releveur de pH, notamment lorsque son action est soutenue par le pouvoir tampon de la salive (94). Des souches bactériennes présentes dans le biofilm sont arginolytiques : certains streptocoques (*S. gordonii*, *S. parasanguis*, *S. rattus* et *S. sanguis*), certains lactobacilles et d'autres souches orales. Ce faisant, elles entraînent la production de bases responsables d'une remontée du pH (95) via sa dégradation en ornithine, ammoniac et CO<sub>2</sub>. Lorsque ces bactéries sont présentes dans un ratio favorable par rapport aux bactéries non arginolytiques, on observe des types de courbes de pH moins cariogènes lors d'une exposition à des sucres fermentescibles. Kleinberg rappelle de manière juste que, le pH du biofilm dentaire étant déterminé par un rapport de force entre la production d'acides (à partir des carbohydrates) et la formation de bases (largement associée au processus salivaire), une déficience de production de bases est autant

importante qu'un excès de production d'acides dans le développement de la carie dentaire. Aussi, l'identification de l'arginine comme un moyen de combattre le processus carieux en stimulant la formation de bases est un élément majeur à prendre en compte (96).

Dans ce sens, l'apport d'arginine et de bicarbonates lors du brossage peut être une approche intéressante pour un double raison : l'apport de bicarbonates permet de renforcer le pouvoir tampon salivaire (97) nécessaire au catabolisme de l'arginine par les bactéries – fournir un substrat quantitatif à ces bactéries entraîne une pression de sélection favorable à leur développement dans le biofilm et participe donc à la formation d'une flore moins cariogène.

Il est par ailleurs intéressant de noter que les fluorures et d'autres composants présents dans les dentifrices en tant que conservateurs (parabens) ont été identifiés comme inhibiteurs de ces processus bactériens basifiants (98,99).

### ***3. Contrer l'excès de déminéralisation de l'émail***

Les facteurs chimiques endogènes prévenant la dissolution de la structure amélaire minéralisée à des conditions de pH presque critiques font appel à deux processus ; tous deux ayant pour origine la salive : le premier repose sur le paramètre de la solubilité de l'émail dans la salive. Il implique qu'une présence suffisante d'ions calcium et phosphate freine la dissolution par action de masse (phénomène de saturation) et permet une reminéralisation du minéral une fois que le pH retrouve des valeurs plus élevées. Le second repose sur la composition des agrégats salivaires au contact de la dent et du biofilm. Ce sont des complexes constitués de calcium, de phosphate, de carbohydrates et de protéines qui se déposent de manière constante au gré du flux salivaire. Ces complexes appelés « précipitines salivaires » par Kleinberg sont riches en calcium et en phosphate lorsqu'ils se forment à des conditions de pH basiques. Ils sont plus facilement solubles dans l'acide que l'hydroxyapatite. C'est-à-dire que dans des conditions de chute de pH, ils libéreront préalablement des ions et constitueront une source de calcium et de phosphate différée permettant de contribuer au maintien de la saturation dans le fluide du biofilm (96).

L'apport topique de calcium et de phosphate devrait donc avoir un effet bénéfique sur l'effet de saturation salivaire et donc sur le maintien de la minéralisation de la structure amélaire. Plusieurs formulations ont été étudiées au cours des années et il s'avère que le phosphate de calcium amorphe stabilisé par des phosphopeptides de caséine (CPP-ACP) ait été le plus prometteur.

## C. Des paradigmes dépassés ?

Concernant l'alimentation sucrée, la revue de Lingström de 2003 (100) révèle que la littérature ne fournit actuellement pas la preuve que l'information suggérant de la réduire soit effective. Le remplacement du saccharose par des produits sucrants non-fermentescibles fournit des données trop limitées pour que des conclusions claires soient tirées sur l'efficacité de cette mesure. Les auteurs rappellent que cela n'implique pas que diminuer l'alimentation sucrée n'est pas bénéfique mais qu'il existe un besoin que de nouvelles études voient le jour, études dont la complexité n'est pas à sous-estimer.

Concernant l'utilisation topique de produits favorisant le maintien de la minéralisation et/ou du pH : une récente étude de 2017 a compilé tous les travaux de revues et de méta-analyses sur le sujet et conclut, qu'en attendant que de nouveaux essais de qualité sur le long terme soient mis en œuvre, les preuves de l'efficacité des formulations contenant des CPP-ACP en tant qu'alternative aux fluorures ne sont pas concluantes. Les auteurs précisent que celles-ci peuvent servir cependant de complément aux fluorures. Ils mentionnent également que les formulations avec une base calcique contenant de l'arginine sont une piste prometteuse mais encore une fois, de nouveaux essais cliniques sont attendus (101).

Globalement, nombreuses sont les approches envisagées dans la prévention de la carie. Mais elles fournissent une preuve scientifique insuffisamment puissante et/ou qualitative de leur efficacité : scellement de sillons (102,103) ; enseignement de l'hygiène buccodentaire (104–106) ; programmes interventionnels de prévention et de prophylaxie (107,108)...

De nombreux déterminants sociaux et environnementaux viennent influencer de manière non-négligeable sur les différentes approches préventives de la carie dentaire à l'échelle de populations : stress psychosociaux, statut socioéconomique, niveau d'éducation maternel, etc. Le niveau de corrélation entre ces indicateurs et l'incidence carieuse est bien plus net que les nombreux facteurs purement physiologiques liés au processus carieux (109).

## **D. La nécessité d'une approche holistique**

Le dictionnaire Larousse donne la définition suivante de l'adjectif holistique : « en épistémologie ou en sciences humaines, relatif à la doctrine qui ramène la connaissance du particulier, de l'individuel à celle de l'ensemble, du tout dans lequel il s'inscrit » (110). L'approche holistique en médecine suppose la prise en compte de l'ensemble des facteurs impliqués dans un phénomène pathologique pour pouvoir y répondre au mieux.

Dans le cadre du processus carieux, nous sommes encore loin d'avoir identifié l'ensemble des facteurs intervenants et compris leur activité : des déterminants génétiques, épigénétiques, biologiques et sociaux (environnementaux, socioéconomiques, sociétaux) interagissent et forment ce que l'on peut appeler un modèle social de la santé (dentaire). Ce modèle intègre de nombreux paramètres qui, pris un par un, ont pu être présentés comme des déterminants essentiels du processus carieux mais qui ne peuvent à eux seuls en exprimer la globalité. En ce sens, la carie peut être considérée comme une pathologie chronique « complexe » comme le cancer, les cardiopathies vasculaires ou encore le diabète de type II. La prévention de la carie nécessite donc l'intervention de nombreuses compétences afin qu'une véritable politique de santé voit le jour. C'est un nouveau paradigme dont l'élaboration ne pourra se passer « d'économistes, de sociologues, de démographes, de juristes, de médecins du travail, de médecins physiologistes, endocrinologues-nutritionnistes, biophysiciens, généticiens, de pharmaciens, microbiologistes, de psychologues, de représentants de l'Enseignement » (109) et bien évidemment de chirurgiens-dentistes.

## ***CONCLUSIONS***

Dans la lutte contre le processus carieux, le fluor est un facteur exogène préventif venant s'intégrer dans un système complexe dont la compréhension et la maîtrise reste encore à atteindre. La littérature, bien qu'abondante sur le sujet, semble avoir du mal à fournir une preuve suffisamment puissante pour pouvoir statuer de manière claire sur son degré d'utilité. Que ce soit sur les méthodes et l'âge de délivrance mais également les quantités à administrer, un consensus semble difficile à trouver. Malgré cela, les organes de Santé Publique ont établi des recommandations octroyant au fluorure une place centrale dans la lutte contre la carie. Au regard du risque de fluorose dentaire identifié par la littérature et en considération de la maîtrise du crachat par l'enfant, ces recommandations semblent proposer une balance plus ou moins acceptable entre les bénéfiques et les risques de son utilisation. Cependant, les précautions et les considérations s'arrêtent là, sur une appréciation très court-termiste et localisée de l'impact possible du fluorure sur la santé. On peut néanmoins se poser des questions sur l'innocuité réelle d'une exposition longue aux fluorures (même topiques) en raison de la nature même de cet élément, de son fort taux de rétention dans l'organisme et de ses différentes interactions avec les processus biologiques et cellulaires du corps humain. Compte tenu des connaissances actuelles de ses effets toxiques sur l'organisme et de l'efficacité discutable dont il fait preuve en denture temporaire, le principe de précaution peut nous inviter à envisager une réduction de son usage si ce n'est son arrêt.

En se basant sur les mêmes études utilisées par les instances en lien avec la prévention et la profession, ce travail propose une première réduction de la dose quotidienne administrée chez l'enfant et l'adolescent – de 0 à 2 ans : ne pas utiliser de fluorures ; de 2 à 6 ans : utiliser des dentifrices à 500 ppm ; après 6 ans : utiliser des dentifrices à 1000 ppm. Ce changement de dose n'aurait pas ou peu d'impact sur l'efficacité de prévention de la carie et permettrait une réduction optimale du risque de fluorose. Si l'on considère l'ensemble de la période de développement des germes des dents permanents comme étant une période à risque, comme certains auteurs le préconisent, proscrire les fluorures jusqu'à 7 – 8 ans (dents de sagesse exclues) ne serait pas une mesure excessive. Rappelons que le comportement de ne pas avaler le dentifrice reste encore à parfaire après 6 ans.

Risque de fluorose dentaire mis à part, la nature toxique du fluorure et l'incomplétude des connaissances sur ses différents effets sur l'organisme peuvent justifier une réduction de son utilisation en denture permanente, toujours au nom du principe de précaution. En denture

permanente, un transfert de l'apport de fluorure du dentifrice aux vernis (qui seraient systématisés) pourrait être un moyen de réduire de presque 20 fois la dose à administrer tout en gardant une efficacité similaire. Cependant, cette hypothèse repose sur des conjectures théoriques qui restent à être vérifiées scientifiquement.

La perspective d'une réduction plus importante de l'usage des fluorures voire son arrêt total semble pouvoir s'envisager dans une population à faible risque carieux. On peut définir cette population cible comme les individus dont l'état dentaire préalable à l'arrêt des thérapeutiques fluorurées était déjà exempt ou quasi exempt de caries. Ces personnes ont de fortes chances de faire état d'un équilibre sain dans l'écologie orale, équilibre ne risquant pas d'être modifié grandement par l'arrêt des topiques fluorurés. Pour rappel, la rupture initiale de cet équilibre (amenant à la carie) n'implique en rien le fluor ou le fluorure malgré le très grand nombre de facteurs existants.

Dans une population plus fortement touchée par la carie, de nombreuses perspectives sont à considérer pour prévenir au mieux cette affection indépendamment de l'usage (ou non) des fluorures. Concernant l'approche préventive individuelle, il serait intéressant d'étudier et développer en profondeur le recours à des méthodes impliquant les facteurs locaux les plus directs de l'équilibre oral : apport topique de calcium, phosphates, bicarbonates, arginine via des formulations existantes ou préparées ; gestion du pH oral et de la qualité salivaire (via l'hydratation et l'alimentation). D'un point de vue de Santé Publique, l'approche holistique nécessitant l'intégration de facteurs génétiques, biologiques, sociaux et les compétences d'experts de nombreux horizons serait indispensable pour clarifier les tenants et aboutissants de l'échec de certaines politiques actuelles en matière de prévention et pour repenser le paradigme de la carie dans notre société, ainsi que sa gestion.

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

Figure 1 - cas de fluorose squelettique – <a href="http://bellabonezblog.blogspot.fr">http://bellabonezblog.blogspot.fr</a> .....	23
Figure 2 – (35) – composition globale de l'émail et de la dentine.....	25
Figure 3 – (35) – représentation schématique des différentes fractions de fluorures présentes dans l'environnement oral. Extrait et modifié de Arends et Christoffersen (38). .....	26
Figure 4 – (35) – représentation schématique de l'action du fluorure adsorbé à la surface du cristal d'apatite. Extrait et modifié d' Arends et Christoffersen (38).....	27
Figure 5 – (35) – représentation schématique de la reminéralisation en présence de fluorure amenant à la formation d'une couche d'apatite pauvre en carbonate et riche en fluorure. Modifié à partir de Featherstone (39).....	28
Figure 6 - (35) – accumulation, distribution et efflux de fluorure dans le cytoplasme bactérien. BF = fluorure lié. Extrait et modifié de Hamilton et Bowden (53).....	30
Figure 7 – exemple de fluorose dentaire généralisée manifestant différents stades d'atteinte – <a href="https://pocketdentistry.com/20-developmental-defects-of-the-dental-hard-tissues-and-their-treatment">https://pocketdentistry.com/20-developmental-defects-of-the-dental-hard-tissues-and-their-treatment</a> .....	31
Figure 8 – chronologie des étapes de développement des dents permanentes chez l'enfant – American Academy of Pediatric Dentistry, <a href="http://www.aapd.org">www.aapd.org</a> (4) ; d'après les travaux de Logan et Kronfeld (56).....	32
Figure 9 – schéma général des conséquences de l'exposition au fluorure de cellules de mammifères. Extrait de Barbier et al. (57).....	33
Figure 10 – résultats de méta-analyse de la fraction prévenue de D(M)FS en utilisant un dentifrice fluoruré – Marinho 2003 (73). .....	52
Figure 11 – récapitulatif des fractions prévenues de D(M)FS, obtenues par comparaison de différentes concentrations en fluorure dans le cadre du brossage quotidien. Les intervalles de confiance attestent de la significativité ou non des résultats – Walsh 2010 (80).....	55
Figure 12 – efficacité du vernis fluoruré versus un placebo ou une absence de traitement dans la prévention de la carie chez l'enfant et l'adolescent – Marinho 2013 (81). .....	57

## ***INDEX DES TABLES***

Tableau 1 – produits de santé source de fluor utilisés dans la prévention de la carie dentaire. Afssaps, 2008 (61).....	37
Tableau 2 – pâtes et gels dentifrices fluorés ayant le statut de médicament et possédant une AMM valide en 2017. ....	38
Tableau 3 – liste non-exhaustive de différents bains de bouches fluorés présents sur le marché en France. ....	39
Tableau 4 – différents types de vernis fluorés disponibles en Europe. ....	40
Tableau 5 – gels dentaires fluorés ayant le statut de médicament et possédant une AMM valide en 2017. ....	40
Tableau 6 – liste des médicaments délivrant du fluor par voie systémique ayant une AMM valide en 2017. ....	41
Tableau 7 – recommandations de l’Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire sur l’utilisation des dentifrices fluorés (62,63). ....	43
Tableau 8 – récapitulatif : Utilisation des produits de santé fluorés chez l’enfant – AFSSAPS, 2008 (61). ....	45
Tableau 9 – liste des études analysées concernant le risque de fluorose par les topiques fluorurés. ....	48
Tableau 10 – liste des études analysées concernant l’efficacité des topiques fluorurés. ....	51
Tableau 11 – comparatif des résultats de la revue de la littérature avec les recommandations chez l’enfant et l’adolescent en France. ....	60
Tableau 12 – calcul du nombre de sujets à traiter, en fonction de la fraction prévenue, pour obtenir un effet thérapeutique visible.....	62

## ***BIBLIOGRAPHIE***

1. Weekly Reports for August 19, 1938. Public Health Rep. 1938;53(33):1443-98.
2. Dean HT, Arnold FA, Elvove E. Domestic water and dental caries. Public Health Rep. 1942;57(32):1155–79.
3. Aoba T, Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology. Crit Rev Oral Biol Med. 2002;13(2):155–170.
4. American Academy of Pediatric Dentistry. Dental growth and development. Disponible sur: <http://www.aapd.org>
5. Thylstrup A, Fejerskov O. Clinical appearance of dental fluorosis in permanent teeth in relation to histologic changes. Community Dent Oral Epidemiol. 1978;6(6):315–328.
6. Zohoori FV, Duckworth RM. Fluoride: intake and metabolism, therapeutic and toxicological consequences. In: Molecular, genetic, and nutritional aspects of major and trace minerals. London: Elsevier; 2016;539–550.
7. Jaccaud M, Faron R, Devilliers D, Romano R. Fluorine. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. New York: John Wiley and Sons; 2000.
8. Villalba G, Ayres RU, Schroder H. Accounting for fluorine: Production, use, and loss. J Ind Ecol. 2007;11(1):85–101.
9. Bégué J-P, Bonnet-Delpon D. Bioorganic and medicinal chemistry of fluorine. Hoboken: John Wiley & Sons; 2008.
10. Kirk KL. Fluorine in medicinal chemistry: recent therapeutic applications of fluorinated small molecules. J Fluor Chem. 2006;127(8):1013–1029.
11. Hagmann WK. The many roles for fluorine in medicinal chemistry. J Med Chem. 2008;51(15):4359–4369.
12. Dubreuil J, Houzard C, Saddoune K, Giammarile F. Radiopharmaceutiques et métastases osseuses : quelles molécules pour quels patients et dans quelles indications ? Oncologie. 2015;17(3):96-106.
13. Even-Sapir E, Foult J-M. Rôle de la tomographie d'émission de positons au Fluor 18 dans l'évaluation des métastases osseuses. Oncologie. 2010;12(3):225–229.
14. Castro CI, Briceno JC. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: review of products and trials. Artif Organs. 2010;34(8):622–634.
15. Aggett PJ. 1 Physiology and metabolism of essential trace elements: An outline. Clin Endocrinol Metab. 1985;14(3):513–543.
16. Liteplo R, International programme on chemical safety. Fluorides. Geneva: WHO; 2002.
17. Buzalaf MAR, Whitford GM. Fluoride metabolism. In: Fluoride and the oral environment. Karger Publishers; 2011:20–36.

18. Whitford GM. Overview of fluoride metabolism and intake. In: *The metabolism and toxicity of fluoride*. Augusta: Karger Publishers; 1996:1–9.
19. Walter A, Gutknecht J. Permeability of small nonelectrolytes through lipid bilayer membranes. *J Membr Biol*. 1986;90(3):207–217.
20. Nopakun J, Messer HH, Voller V. Fluoride absorption from the gastrointestinal tract of rats. *J Nutr*. 1989;119(10):1411–1417.
21. Whitford GM, Pashley DH, Reynolds KE. Fluoride tissue distribution: short-term kinetics. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 1979;236(2):F141–F148.
22. Villa A, Anabalón M, Zohouri V, Maguire A, Franco AM, Rugg-Gunn A. Relationships between fluoride intake, urinary fluoride excretion and fluoride retention in children and adults: an analysis of available data. *Caries Res*. 2010;44(1):60–68.
23. Neuman WF, Neuman MW. The chemical dynamics of bone mineral. *Chem Dyn Bone Miner* [Internet]. 1958; Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19601403263>
24. Buzalaf MAR, Caroselli EE, Cardoso de Oliveira R, Granjeiro JM, Whitford GM. Nail and bone surface as biomarkers for acute fluoride exposure in rats. *J Anal Toxicol*. 2004;28(4):249–252.
25. Buzalaf MAR, Caroselli EE, De Carvalho JG, De Oliveira RC, Cardoso VE da S, Whitford GM. Bone surface and whole bone as biomarkers for acute fluoride exposure. *J Anal Toxicol*. 2005;29(8):810–813.
26. Rao HV, Beliles RP, Whitford GM, Turner CH. A physiologically based pharmacokinetic model for fluoride uptake by bone. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1995;22(1):30–42.
27. Vieira A, Hancock R, Limeback H, Maia R, Grynpas MD. Is fluoride concentration in dentin and enamel a good indicator of dental fluorosis? *J Dent Res*. 2004;83(1):76–80.
28. Vieira A, Hancock R, Dumitriu M, Schwartz M, Limeback H, Grynpas M. How does fluoride affect dentin microhardness and mineralization? *J Dent Res*. 2005;84(10):951–957.
29. Whitford GM, Pashley DH, Stringer GI. Fluoride renal clearance: a pH-dependent event. *Am J Physiol Content*. 1976;230(2):527–532.
30. Ekstrand J, Hardell LI, Spak C-J. Fluoride balance studies on infants in a 1-ppm-water-fluoride area. *Caries Res*. 1984;18(1):87–92.
31. Ekstrand J, Ziegler EE, Nelson SE, Fomon SJ. Absorption and retention of dietary and supplemental fluoride by infants. *Adv Dent Res*. 1994;8(2):175–180.
32. Whitford GM. Effects of plasma fluoride and dietary calcium concentrations on GI absorption and secretion of fluoride in the rat. *Calcif Tissue Int*. 1994;54(5):421–425.
33. Grynpas Marc D. Fluoride effects on bone crystals. *J Bone Miner Res*. 2010;5(S1):S169-75.
34. Everett ET. Fluoride's effects on the formation of teeth and bones, and the influence of genetics. *J Dent Res*. 2011;90(5):552–560.

35. Buzalaf MAR, Pessan JP, Honório HM, Ten Cate JM. Mechanisms of action of fluoride for caries control. In: Fluoride and the oral environment. Basel: Karger Publishers; 2011:97–114.
36. Fontana M, Young DA, Wolff MS, Pitts NB, Longbottom C. Defining dental caries for 2010 and beyond. *Dent Clin.* 2010;54(3):423–440.
37. Gutiérrez-Salazar M del P, Reyes-Gasga J. Microhardness and chemical composition of human tooth. *Mater Res.* 2003;6(3):367-73.
38. Arends J, Christoffersen J. Nature and role of loosely bound fluoride in dental caries. *J Dent Res.* 1990;69(2\_suppl):601–605.
39. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999;27(1):31–40.
40. Ten Cate JM, Featherstone JDB. Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991;2(3):283–296.
41. Hoppenbrouwers PMM, Driessens FCM, Borggreven J. The demineralization of human dental roots in the presence of fluoride. *J Dent Res.* 1987;66(8):1370–1374.
42. Arends J, Christoffersen J, Buskes J, Ruben J. Effects of fluoride and methanhydroxydiphosphate on enamel and on dentine demineralization. *Caries Res.* 1992;26(6):409–417.
43. Gate JM, Buijs MJ, Damen JJM. pH-cycling of enamel and dentin lesions in the presence of low concentrations of fluoride. *Eur J Oral Sci.* 1995;103(6):362–367.
44. Ten Cate JM, Duijsters PPE. Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. *Caries Res.* 1983;17(3):193–199.
45. Ten Cate JM, Damen JJM, Buijs MJ. Inhibition of dentin demineralization by fluoride in vitro. *Caries Res.* 1998;32(2):141–147.
46. Herkströter FM, Witjes M, Arends J. Demineralization of human dentine compared with enamel in a pH-cycling apparatus with a constant composition during de-and remineralization periods. *Caries Res.* 1991;25(5):317–322.
47. Laheij A, Van Strijp AJP, Van Loveren C. In situ remineralisation of enamel and dentin after the use of an amine fluoride mouthrinse in addition to twice daily brushings with amine fluoride toothpaste. *Caries Res.* 2010;44(3):260–266.
48. Vale GC, Tabchoury CPM, Del Bel Cury AA, Tenuta LMA, Ten Cate JM, Cury JA. APF and dentifrice effect on root dentin demineralization and biofilm. *J Dent Res.* 2011;90(1):77–81.
49. McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J, et al. Systematic review of water fluoridation. *Br Med J.* 2000;321(7265):855–859.
50. Singh KA, Spencer AJ. Relative effects of pre-and post-eruption water fluoride on caries experience by surface type of permanent first molars. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32(6):435–446.

51. Singh KA, Spencer AJ, Brennan DS. Effects of water fluoride exposure at crown completion and maturation on caries of permanent first molars. *Caries Res.* 2007;41(1):34–42.
52. Marquis RE. Antimicrobial actions of fluoride for oral bacteria. *Can J Microbiol.* 1995;41(11):955–964.
53. Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in dentistry.* Copenhagen: Munksgaard; 1996.
54. Bronckers A, Lyaruu DM, DenBesten PK. The impact of fluoride on ameloblasts and the mechanisms of enamel fluorosis. *J Dent Res.* 2009;88(10):877–893.
55. DenBesten PK. Biological mechanisms of dental fluorosis relevant to the use of fluoride supplements. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999;27(1):41–47.
56. Logan WH, Kronfeld R. Development of the human jaws and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. *J Am Dent Assoc* 1922. 1933;20(3):379–428.
57. Barbier O, Arreola-Mendoza L, Del Razo LM. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem Biol Interact.* 2010;188(2):319–333.
58. Water C on F in D, Toxicology B on ES and, Studies D on E and L, Council NR. *Fluoride in drinking water: a scientific review of EPA's standards.* Nat Acad Press; 2007.
59. *Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine.* Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2003.
60. Whitford GM. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. *J Dent Res.* 1990;69(2\_suppl):539–549.
61. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Utilisation du Fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans. oct 2008; Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7db1d82db7f5636b56170f59e844dd3a.pdf)
62. Imfeld T. Chewing gum—facts and fiction: a review of gum-chewing and oral health. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10(3):405–419.
63. Union française pour la santé bucco-dentaire. Bébés - Enfants [Internet]. Disponible sur: <http://www.ufsbd.fr/espace-grand-public/votre-sante-bucco-dentaire/bebes-enfants/>
64. Union française pour la santé bucco-dentaire. Fiches patients [Internet]. Disponible sur: <http://www.ufsbd.fr/espace-grand-public/fiches-patients/>
65. International Academy of Oral Medicine and Toxicology. Fluoride and the environnement : a fact sheet from the IAOMT [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://iaomt.org/resources/fluoride-facts/fluoride-pollution-environment/>
66. Marinho VC, Higgins JP, Logan S, Sheiham A. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents. In: *The Cochrane Library.* John Wiley & Sons; 2003.

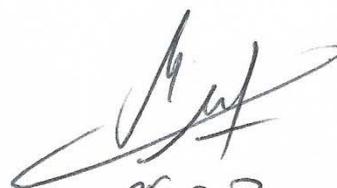
67. GARABIOL-FURET M-D. Principe de précaution et politiques de santé publique. Actual Dossier Santé Publique. 2004;(48):4.
68. Noiville C. Principe de précaution et santé, Abstract. Cah Cent Georges Canguilhem. 2009;(3):73-89.
69. Wong M, Glenny A-M, Tsang BW, Lo E, Worthington HV, Marinho VC. Cochrane review: Topical fluoride as a cause of dental fluorosis in children. Evid-Based Child Health Cochrane Rev J. 2011;6(2):388–439.
70. Santos APP, Oliveira BH, Nadanovsky P. Effects of low and standard fluoride toothpastes on caries and fluorosis: systematic review and meta-analysis. Caries Res. 2013;47(5):382-90.
71. Wright JT, Hanson N, Ristic H, Whall CW, Estrich CG, Zentz RR. Fluoride toothpaste efficacy and safety in children younger than 6 years: A systematic review. J Am Dent Assoc. 2014;145(2):182-9.
72. Osuji OO, Nikiforuk G, Leake JL. A review of differential diagnosis of dental fluorosis and non-fluoride enamel defects. J Can Dent Assoc. 1988;54(10):743–747.
73. Marinho VC, Higgins J, Logan S, Sheiham (deceased) A. Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. In: The Cochrane Library. John Wiley & Sons; 2003.
74. Twetman S, Axelsson S, Dahlgren H, Holm A-K, Källestål C, Lagerlöf F, et al. Caries-preventive effect of fluoride toothpaste: A systematic review. Acta Odontol Scand. 2003;61(6):347–355.
75. Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. One topical fluoride (toothpastes, or mouthrinses, or gels, or varnishes) versus another for preventing dental caries in children and adolescents. In: The Cochrane Library. John Wiley & Sons; 2004.
76. Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S. Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents. In: The Cochrane Library. John Wiley & Sons; 2004.
77. Petersson L, Twetman S, Dahlgren H, Norlund A, Holm A-K, Nordenram G, et al. Professional fluoride varnish treatment for caries control: a systematic review of clinical trials. Acta Odontol Scand. 2004;62(3):170–176.
78. Azarpazhooh A, Main PA. Fluoride varnish in the prevention of dental caries in children and adolescents: a systematic review. J Can Dent Assoc. 2008;74(1):73-9.
79. Carvalho DM, Salazar M, Oliveira BH de, Coutinho ESF. Fluoride varnishes and decrease in caries incidence in preschool children: a systematic review. Rev Bras Epidemiol. 2010;13(1):139–149.
80. Walsh T, Worthington HV, Glenny A-M, Appelbe P, Marinho VC, Shi X. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons; 2010.
81. Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. In: The Cochrane Library. John Wiley & Sons; 2013.

82. dos Santos APP, Nadanovsky P, de Oliveira BH. A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of preschool children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013;41(1):1–12.
83. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1–12.
84. Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, Lee AM, Olsen I, Dewhirst FE, et al. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol.* 2008;46(4):1407–1417.
85. Gross EL, Beall CJ, Kutsch SR, Firestone ND, Leys EJ, Griffen AL. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis. *PloS One.* 2012;7(10):e47722.
86. Zero DT. Sugars—the arch criminal? *Caries Res.* 2004;38(3):277–285.
87. Van Houte J. Role of micro-organisms in caries etiology. *J Dent Res.* 1994;73(3):672–681.
88. Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community – implications for health and disease. *BMC Oral Health.* 2006;6(1):S14.
89. Gustafsson BE, Quensel C-E, Lanke LS, Lundqvist C, Grahnen H, Bonow BE, et al. The effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontol Scand.* 1953;11(3-4):232–364.
90. Harris R. Biology of the children of Hopewood House, Bowral, Australia. 4. Observations on dental-caries experience extending over five years (1957-61). *J Dent Res.* 1963;42(6):1387–1399.
91. Sognnaes RF. Analysis of wartime reduction of dental caries in european children: with special regard to observations in Norway. *Am J Dis Child.* 1948;75(6):792–821.
92. Bransby ER, Knowles EM. A comparison of the effects of enemy occupation and post-war conditions on the incidence of dental caries in children in the Channel Islands in relation to diet and food supplies. *Brit Dent J.* 1949;87(9):236–43.
93. Burne RA, Marquis RE. Alkali production by oral bacteria and protection against dental caries. *FEMS Microbiol Lett.* 2000;193(1):1-6.
94. Wijeyeweera RL, Kleinberg I. Arginolytic and ureolytic activities of pure cultures of human oral bacteria and their effects on the pH response of salivary sediment and dental plaque in vitro. *Arch Oral Biol.* 1989;34(1):43–53.
95. Kanapka JA, Kleinberg I. Catabolism of arginine by the mixed bacteria in human salivary sediment under conditions of low and high glucose concentration. *Arch Oral Biol.* 1983;28(11):1007–1015.
96. Kleinberg I. A mixed-bacteria ecological approach to understanding the role of the oral bacteria in dental caries causation: an alternative to *Streptococcus mutans* and the specific-plaque hypothesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(2):108–125.

97. Lilienthal B. An analysis of the buffer systems in saliva. *J Dent Res.* 1955;34(4):516–530.
98. Marquis RE, Clock SA, Mota-Meira M. Fluoride and organic weak acids as modulators of microbial physiology. *FEMS Microbiol Rev.* 2003;26(5):493-510.
99. Ma Y, Rutherford GC, Curran TM, Reidmiller JS, Marquis RE. Membrane locus and pH sensitivity of paraben inhibition of alkali production by oral streptococci. *Oral Microbiol Immunol.* 1999;14(4):244-9.
100. Lingström P, Holm A-K, Mejåre I, Twetman S, Söder B, Norlund A, et al. Dietary factors in the prevention of dental caries: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2003;61(6):331–340.
101. Bijle MNA, Yiu CKY, Ekambaram M. Calcium-based caries preventive agents: A meta-evaluation of systematic reviews and meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract.* 2017;
102. Mejåre I, Lingström P, Petersson LG, Holm A-K, Twetman S, Källestål C, et al. Caries-preventive effect of fissure sealants: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2003;61(6):321–330.
103. Ahovuo-Saloranta A, Forss H, Hiiri A, Nordblad A, Mäkelä M. Pit and fissure sealants versus fluoride varnishes for preventing dental decay in the permanent teeth of children and adolescents. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons; 2016.
104. Kay EJ, Locker D. Is dental health education effective? A systematic review of current evidence. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1996;24(4):231–235.
105. Schou L, Wight C. Does dental health education affect inequalities in dental health? *Community Dent Health.* 1994;11(2):97–100.
106. Freeman R, Heimonen H, Speedy P, Tuutti H. Determinants of cariogenic snacking in adolescents in Belfast and Helsinki. *Eur J Oral Sci.* 2000;108(6):504–510.
107. Källestål C. The Effect of Five Years' Implementation of Caries-Preventive Methods in Swedish High-Risk Adolescents. *Caries Res.* 2005;39(1):20-6.
108. Hugoson A, Lundgren D, Asklöv B, Borgklint G. The effect of different dental health programmes on young adult individuals. A longitudinal evaluation of knowledge and behaviour including cost aspects. *Swed Dent J.* 2003;27(3):115–130.
109. Bohne W. Comment prévenir la carie ? Analyse de la littérature. *Bull Acad Natle Chir Dent.* 2010;53:115-35.
110. Larousse. Définitions : holistique - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/holistique/40159>

**UNIVERSITÉ DE NANTES**  
**UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE**  
-----

**Vu le Président du Jury,**



Pr F. Perez

*Vu et permis d'imprimer*

**Vu le Doyen,**



Pr Bernard GIUMELLI

**GBADOE (Edouard).** – Faut-il abandonner l’usage topique des fluorures chez l’enfant et l’adolescent ? – 82f. ; ill. ; tabl. ; 110ref. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2018)

## **RESUME**

En 1996, des experts de l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définissaient le fluorure comme un des « éléments potentiellement toxiques pouvant avoir néanmoins des fonctions essentielles à faible dose » considérant « la résistance à la carie dentaire comme étant une fonction physiologique importante ». Jusqu’à aujourd’hui les preuves claires de son efficacité en denture temporaire peinent à être rassemblées et la portée de son action en denture permanente peut être relativisée dans certains groupes de la population. Cependant, des données objectivant sa toxicité s’accumulent et peuvent rompre l’équilibre de bénéfices et de risques qu’on lui attribue. Au nom du principe de précaution, un travail menant à la réduction voire à l’arrêt de l’usage des fluorures dans la prévention de la carie dentaire s’envisage.

**RUBRIQUE DE CLASSEMENT** : Santé Publique – Pédodontie

## **MOTS CLES MESH**

Caries dentaires – Dental Caries  
Prévention primaire – Primary Prevention  
Santé publique – Public Health  
Intoxication au fluorure – Fluoride Poisoning  
Fluorose dentaire – Fluorosis, Dental

## **JURY**

Président : Mme le Professeur PEREZ Fabienne  
Assesseur : Mme le Docteur DAJEAN-TRUTAUD Sylvie  
Assesseur : M. le Docteur AMADOR DEL VALLE Gilles  
Membre invité : M. le Docteur PRUD’HOMME Tony  
Directeur : M. le Professeur BOHNE Wolf

## **ADRESSE DE L’AUTEUR**

1, rue la Tour d’Auvergne – 44200 Nantes  
[edouard.gbadoe@gmail.com](mailto:edouard.gbadoe@gmail.com)