

FICHE

CHOIX DE VALEUR
TOXICOLOGIQUE
DE RÉFÉRENCE

(ID Modèle = 2077345)

Fluorures inorganiques

Ineris - 206779 - 2735094 - v1.0

11/03/2022

Les fiches « choix de VTR » sont centrées sur les effets sur la santé humaine. Elles rapportent les valeurs toxicologiques de référence (VTR) existantes et en proposent une analyse scientifique, afin de retenir, si nécessaire, la plus pertinente à utiliser pour quantifier le risque. Ces fiches constituent un outil d'aide pour le volet sanitaire d'une évaluation des risques liés aux substances chimiques. Les données disponibles dans ces fiches sont également utilisables dans les situations réelles qui font suite par exemple à un accident, ou des négligences de gestion, ou d'absence de cadrage réglementaire.

Responsable du programme : Michèle BISSON

Expert ayant participé à la rédaction : Michèle BISSON - Dominique OBERSON-GENESTE

Vérification : ANDRES SANDRINE

Approbation : Document approuvé le 11/03/2022 par BOUDET CELINE

Documentation : Maryse MARLIERE

Veillez citer ce document de la manière suivante :

Institut national de l'environnement industriel et des risques, Fluorures inorganiques, Verneuil-en-Halatte : Ineris - 206779 - v1.0, 11/03/2022.

Validation groupe d'experts : le 29 novembre 2021

Table des matières

1. Identification des principaux composés du fluor inorganique	4
2. VTR retenues	4
3. Principales études	5
3.1 Effets à seuil	5
3.1.1 Inhalation	5
3.1.2 Voie orale.....	6
3.2 Effets sans seuil.....	11
4. Éléments complémentaires	11
5. Classification	11
6. Valeurs toxicologiques de référence et choix de VTR.....	12
Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence	12
6.1 VTR à seuil	12
6.1.1 Inhalation	12
6.1.2 Voie orale.....	13
6.2 VTR sans seuil.....	16
7. Bibliographie.....	16

1. Identification des principaux composés du fluor inorganique

Fluorures	
Autres dénominations/synonymes	Fluoride ion, Perfluoride
Numéro CAS	16984-48-8
Formule moléculaire	F ⁻
Fluorure de sodium	
Autres dénominations/synonymes	Sodium fluoride, Natrium fluoride
Numéro CAS	7681-49-4
Formule moléculaire	NaF
Fluorure de calcium	
Autres dénominations/synonymes	Difluorure de calcium, calcium difluoride
Numéro CAS	7789-75-5
Formule moléculaire	CaF ₂
Fluorure de potassium	
Autres dénominations/synonymes	Potassium fluoride
Numéro CAS	7789-23-3
Formule moléculaire	KF

Le fluorure d'hydrogène est composé présentant des effets spécifiques, il n'est pas couvert par la présente fiche mais il est décrit dans la fiche de données toxicologiques et environnementales qui lui est dédiée.

2. VTR retenues

Substances chimiques (n°CAS)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, année de révision
Effet à seuil				
<i>Inhalation (chronique)</i>				
Fluorures	10	RfC = 13 µg F.m ⁻³	Faible	OEHHA, 2008
<i>Orale (chronique)</i>				
Fluorures	3	MRL = 0,05 mg F.kg ⁻¹ .j ⁻¹	Moyen	ATSDR, 2003

3. Principales études

Cette section rapporte les études sur lesquelles s'appuient les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR).

3.1 Effets à seuil

3.1.1 Inhalation

Expositions chroniques

Derryberry et al., 1963

Type d'étude : étude de cohorte (exposés – non exposés)

Lieu : salariés d'une usine de production d'engrais phosphatés aux Etats-Unis,

Nombre de personnes étudiées : 74 travailleurs masculins choisis sur un total de 300 salariés selon deux critères : exposition relativement élevée aux fluorures (dosages urinaires) et activité dans tous les secteurs impliquant une exposition aux fluorures (ouvriers agricoles et opérateurs de production).

Voie d'exposition : par inhalation de gaz et voie orale (poussières fluorées) (pas de donnée sur la nature des fluorures et/ou la présence de fluorure d'hydrogène).

Niveaux d'exposition / formes chimiques : exposition moyenne de 14,1 années avec un minimum de 4,4 années et un maximum de 25,9 années ; 76 % des salariés ont travaillé plus de 10 ans ; dosages de fluorures dans 750 échantillons atmosphériques (valeur de référence de 2,5 mg F.m⁻³ recommandée par l'ACGIH); dosages de fluorures urinaires (en moyenne 38 échantillons par sujets) sur un total de 2 850 échantillons; les salariés sont classés en 3 catégories d'exposition à partir des dosages urinaires (valeur de référence de 4 mg F.L⁻¹) :

- exposition faible (30 % des dosages n'excèdent pas 4 mg F.L⁻¹) (19 salariés),
- exposition moyenne (30 à 50 % des échantillons excèdent 4 mg F.L⁻¹) (21 salariés),
- exposition forte (plus de 50 % des échantillons excèdent 4 mg F.L⁻¹) (34 salariés)

Groupe témoin : 67 hommes non exposés aux fluorures, appariés sur l'âge, l'ethnie et la classe socio-économique.

Symptômes observés : examens physiques, étude clinique comprenant un électrocardiogramme, radiographies des poumons et de la région pelvienne (densité osseuse), examen dentaire (fluorose) ; analyses hématologiques : hémocrite, hémoglobine, test du thymol, nombre de globules rouges et blancs ; analyses d'urine en routine et fluorures urinaires.

Méthode développée dans l'étude : lecture des radiographies pelviennes classées en 3 catégories, 1) normales, 2) altérations osseuses mineures ou discutables indicatives d'une augmentation de densité, 3) caractéristiques positives d'une augmentation de la densité osseuse. Les radiographies pulmonaires ont été considérées comme présentant des « modifications pulmonaires » sur la base de lésions emphysémateuses, de fibrose non spécifique, d'adhésions costophrénique ou de lésions tuberculeuses cicatricielles.

Résultat de l'étude : Dans le groupe de 74 salariés exposés professionnellement aux fluorures 23 % (soit 17 hommes : 10, 5, 2 salariés pour les niveaux d'exposition de fort à faible) (p<0,01) ont été diagnostiqués comme ayant une augmentation de densité osseuse de mineure à discutable (lecture des radiographies de classe 2), alors qu'un seul sujet du groupe témoin (1,5 %) a été concerné par cette classification. Aucun classement dans la catégorie 3 n'a été attribué aussi bien chez les sujets exposés ou non exposés. En ce qui concerne les radiographies pulmonaires, des lésions ont été observées chez 14,9 % des sujets exposés versus 6 % dans le groupe témoin (différence non significative p<0,1), de même que plus fréquemment chez les salariés avec une radiographie pelvienne de classe 2).

Pour les 74 salariés exposés, la moyenne d'exposition aux fluorures sur une période de 8 heures de travail était de 2,81 mg F.m⁻³. Cette moyenne était de 3,38 mg F.m⁻³ pour les 17 salariés présentant une faible augmentation de leur densité osseuse et de 2,64 mg F.m⁻³ chez les 57 autres salariés exposés sans fluorose squelettique. L'augmentation de densité osseuse (fluorose squelettique) n'a pas été associée à la durée du temps de travail, respectivement de 13,7 années chez les sujets avec une radiographie de classe 2) et 14,3 années chez ceux sans fluorose squelettique (radiographie pelvienne de classe 1). En revanche, les données atmosphériques individuelles suggèrent une augmentation de la densité osseuse chez les salariés exposés le plus fréquemment (76,5 %) à des

concentrations supérieures à 2,5 mg F.m⁻³, cette fréquence étant de 42,1 % chez les salariés sans fluorose squelettique (50 % en moyenne chez tous les salariés exposés).

Concernant les dosages urinaires, les sujets avec une radiographie pelvienne de classe 2) ne représentaient que 11,8 % (2/19 salariés) parmi ceux identifiés comme étant faiblement exposés à partir des dosages de fluorures urinaires, pour atteindre 58,8 % (10/34 salariés) dans le groupe considéré comme fortement exposé.

Les autres paramètres physiques et/ou cliniques recherchés n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets clairement identifiés en lien avec l'exposition aux fluorures. Des pathologies du système gastro-intestinal ou cardio-vasculaire ont été observées dans les deux groupes à la même fréquence ; des altérations métaboliques et/ou hématologiques ont été plus importantes dans le groupe témoin que le groupe exposé. Aucune valeur de NOAEL et/ou de LOAEL n'a été mentionnée par les auteurs.

Qualité de l'étude : 1. Il est à noter que la lecture des radiographies pelviennes n'a été confiée qu'à un seul radiologue et n'a pas été réalisée en aveugle. Néanmoins, les données de l'étude sont détaillées et complètes (données individuelles) notamment en rapport avec l'exposition aux fluorures (sous-catégories d'exposition). L'exploitation de ces données par les auteurs, peut-être parfois un peu confuse et limité en termes d'analyse statistique, mais recouvrant un large champ d'investigation, en fait toutefois une étude de qualité acceptable.

3.1.2 Voie orale

Expositions chroniques

Hodge, 1950

Type d'étude : étude de cohorte

Lieu : 21 à 22 villes américaines

Nombre de personnes étudiées : première population de 5 800 enfants (âge non précisé) répartis sur 22 villes, seconde population de 7 257 enfants de 12 à 14 ans répartis sur 21 villes (grande majorité des villes étant les mêmes).

Voie d'exposition : voie orale (eau de boisson)

Niveaux d'exposition / formes chimiques : la concentration de fluorures dans l'eau de boisson s'étend sur une plage de concentration de 0,1 à 10 mg.L⁻¹ selon les villes (évaluation graphique uniquement).

Groupe témoin : non

Symptômes observés : fluorose dentaire examinée sur la première population de 5 800 enfants (22 villes) et l'incidence des caries sur une seconde population de 7 257 enfants (21 villes).

Méthode développée dans l'étude : classification de la fluorose dentaire en 4 catégories : 1) très légère, 2) légère, 3) modérée, 4) sévère.

L'état bucco-dentaire des enfants a été déterminé à partir de l'index DMF (Decayed-Missing-Filled teeth) évaluant la part des dents cariées, manquantes ou plombées.

Résultat de l'étude : les auteurs ont évalué les effets « bénéfice-risque » de l'exposition aux fluorures dans l'eau de boisson (eau de ville) à partir d'une part de l'incidence des caries dentaires (bénéfices) et d'autre part de la fluorose dentaire (risques). Les résultats sont exprimés par ville, les auteurs précisant que la grande majorité des données ont été recueillies dans les mêmes villes. Une augmentation linéaire et régulière de la gravité de la fluorose dentaire est observée en fonction de la concentration croissante de fluorures dans l'eau de ville (échelle logarithmique) à partir d'environ 1 ppm (1 mg.L⁻¹), les fluoroses qualifiées de très légères croisant cette droite à environ 2 ppm. En dessous d'1 ppm, les fluorures ne semblent pas avoir d'effet sur la fluorose dentaire.

Concernant l'index DMF, une diminution également linéaire mais décroissante est visible graphiquement en fonction de la concentration croissante de fluorures dans l'eau (échelle logarithmique). L'index de plus de 8 (correspondant à une atteinte de 7 à 8 dents par enfant) pour les villes avec une eau pauvre en fluorures (environ 0,1 ppm) diminue linéairement pour atteindre un minimum (atteinte de 2 à 3 dents par enfant) dans les villes où les concentrations de fluorures dans l'eau se situent entre 1 ou 2 ppm, avec un faible bénéfice en termes de caries pour les eaux plus riches en fluorures (plateau). Aucune donnée n'est mentionnée pour les eaux fluorées au-delà d'environ 3 ppm.

L'intersection des deux droites se situe aux environs de 1 ppm (1 mg.L⁻¹), qualifiée par les auteurs comme la meilleure valeur guide au regard de la protection contre les caries et sans risque de fluorose chez l'enfant.

Qualité de l'étude : 2. Cette étude réalisée sur une grande cohorte présente néanmoins plusieurs lacunes : la fluorose est identifiée à partir d'une variable qualitative sur la base d'une échelle discutable (mentionnée par les auteurs) avec des erreurs de classification possible en raison de l'intervention probable de nombreux évaluateurs (5 800 enfants) ; les villes et concentrations de fluorures dans l'eau ne sont pas détaillées ; les résultats pour chacun des deux paramètres mesurés sont mentionnés graphiquement (aucune donnée quantitative, pas de moyenne, ni d'écart type mentionné) ; aucune analyse statistique. Les résultats, sont néanmoins graphiquement parlant, et suffisamment précis pour être exploités.

Li et al., 2001

Type d'étude : étude transversale

Lieu : régions rurales chinoises

Nombre de personnes étudiées : un total de 8266 hommes et femmes de plus de 50 ans séjournant depuis un minimum de 25 années dans six zones rurales chinoises et étant exposés via l'eau de boisson continuellement. Le lieu de résidence a été contrôlé à partir de 3 sources : livre de registre des familles (document officiel), un questionnaire individuel et la confirmation par les fonctionnaires du village qui connaissent bien les villageois.

Voie d'exposition : voie orale (eau de boisson)

Niveaux d'exposition / formes chimiques : analyse des fluorures dans l'eau (mesure directe avec combinaison d'une électrode spécifique aux fluorures) des six différentes régions avec des concentrations en fluorures comprises entre 0,25 et 7,97 ppm. Les six régions sont caractérisées selon une augmentation des fourchettes de concentrations en fluorures (ppm) : région 1 (0,25-0,34) ; région 2 (0,58-0,73), région 3 (1,00-1,06), région 4 (1,45-2,19), région 5 (2,62-3,56), région 6 (4,32-7,97). Des analyses de calcium, sélénium, plomb, cadmium, fer, zinc et arsenic ont également été réalisées sur ces mêmes échantillons. Aucune autre source d'exposition non négligeable n'a été identifiée (dentifrice, suppléments alimentaires, boissons conditionnées, concentration de l'air ambiant < 3 µg.m⁻³) (méthode de mesure ISO modifiée). L'apport de fluorures dans l'alimentation, testée pendant 3 jours sur 10 % des sujets choisis de façon aléatoire, était comparable dans les six régions. L'exposition via l'eau de boisson est supposée constante au cours du temps (peu de mouvements de population).

Groupe témoin : comparaison un groupe faiblement exposé aux fluorures.

Symptômes observés : antécédents médicaux, données démographiques (indice de masse corporel (IMC)), fractures osseuses, activité physique, consommation de thé, de cigarettes et d'alcool. Les sujets ayant déclaré une fracture ont eu à compléter un questionnaire complémentaire mentionnant l'âge, la localisation (22 sites), et les circonstances de la fracture (état du sol, chute, etc.), données radiographiques. Des radiographies ont été systématiquement réalisées pour les cas de fractures auto-déclarées.

Méthode développée dans l'étude : analyse sur le nombre total de fractures osseuses, de fractures des cervicales et de la hanche depuis l'âge de 20 ans. Les analyses ont été réalisées à partir d'un modèle de régression logistique multiple ajusté selon les cas sur l'âge, le sexe (pas d'ajustement sur la consommation d'alcool déjà fortement corrélée au sexe), l'IMC

Résultat de l'étude : une augmentation des fractures osseuses totales chez les hommes et les femmes de plus de 50 ans a significativement augmenté ($p < 0,01$) dans les deux régions rurales les plus faiblement et fortement exposées aux fluorures par comparaison aux sujets de la région 3 exposés en moyenne à des concentrations de 1,00 à 1,06 ppm (ajustement sur l'âge et le sexe).

En ce qui concerne les fractures de la hanche, un risque accru significatif ($p < 0,02$; soit 18 fractures/1 501 personnes) chez les sujets exposés à de fortes concentrations naturelles de fluorure dans l'eau potable de la région 6 (4,32 - 7,97 ppm) a été observé comparativement à des concentrations plus faibles dans les régions 3 (1,00 - 1,06 ppm) (5 fractures / 1 370 sujets), ou de la région 1 (0,25 - 0,34 ppm) (5 fractures/1 363 sujets) (après ajustement sur l'âge et l'IMC).

En conclusion, l'exposition à de fortes concentrations de fluorures dans l'eau potable (> à 4,32 ppm) augmente le risque de fractures en général chez les sujets de plus de 50 ans, y compris les fractures de la hanche. Les eaux potables concentrées en fluorures à des concentrations de 1,00 à 1,06 ppm

ont un effet protecteur sur le risque de fractures par rapport à une eau très pauvre en fluorures, mais l'effet semble moins évident en ce qui concerne les fractures de la hanche.

Qualité de l'étude : 1. La population de l'étude est bien caractérisée et le protocole bien détaillé, avec la prise en compte des facteurs confondants dans les analyses statistiques. Cette étude est de bonne qualité (cependant, il n'est pas indiqué le nombre d'échantillons d'eau analysés dans chacun des 6 groupes de population)

Dean, 1942 ; NRC, 1993 ; US Public Health Service, 1991

Type d'étude : étude de cohorte

Lieu : plusieurs villes américaines

Nombre de personnes étudiées : première étude réalisée sur 2 832 enfants caucasiens, âgés de 12 à 14 ans (résumé de l'étude) ; seconde étude incluant 4 425 enfants caucasiens, âgés de 12 à 14 ans (résumé de l'étude) (on ne peut déterminer si les enfants de la première étude sont inclus ou non).

Voie d'exposition : voie orale (eau de boisson)

Niveaux d'exposition / formes chimiques : dans une première étude, les données sont issues de 3 villes de la banlieue de Chicago avec des concentrations en fluorures dans l'eau potable de 1,2 à 1,8 ppm, et de 3 villes où l'eau potable ne contient pas de fluorures. Dans la seconde étude, il est fait mention de villes où les concentrations de fluorures dans l'eau potable sont de 0,5 - 0,9 – 1 ppm. Les enfants ont été exposés tout au long de leur vie (peu de déplacements de population à cette époque). Aucune autre source d'exposition aux fluorures ne pouvait être envisagée à cette époque en dehors de l'eau et de la nourriture (pas de dentifrice au fluor, sel fluoré, etc.).

Groupe témoin : les villes ne contenant pas de fluorures dans l'eau potable (1^{ère} étude) ou faible en fluorures (2nd étude).

Symptômes observés : caries et fluorose dentaire.

Méthode développée dans l'étude : classification de la fluorose dentaire (indice de Dean) ayant donné lieu à un système de classification universel ; - *Normale* : surface translucide d'un blanc crémeux pâle, luisante et lisse, - *Discutable* : quelques petites taches blanches, - *Très légère* : petites surfaces opaques d'un blanc papier qui couvrent moins de 25 % de la surface de la dent, - *Légère* : surfaces blanches opaques qui couvrent moins de 50 % de la surface de la dent, - *Modérée* : toutes les surfaces de la dent sont touchées; usure marquée sur les surfaces de mastication; présence possible de taches brunes.

Résultat de l'étude : Dans la première étude, en se concentrant sur les 4 incisives définitives, il a été observé chez les enfants consommant de l'eau sans fluorures une incidence des caries 14,3 fois plus importante que chez les enfants consommant de l'eau contenant des fluorures.

Concernant la seconde étude, une relation inverse a généralement été trouvée entre la quantité de caries dentaires et la teneur en F de l'eau potable. Excès de carie dentaire associée à l'utilisation d'eau potable contenant de 0,5 à 0,9 ppm F était supérieur à des concentrations supérieures à 1 ppm, mais nettement inférieur à celui associé à l'utilisation d'eau contenant moins de 0,5 ppm F. Le degré de fluorose dentaire associée à une concentration d'environ 1 ppm de fluorures dans l'eau n'a pas été considéré comme significatif.

Qualité de l'étude : 4. Ces études non publiées ne peuvent être évaluées, car les données ne sont pas consultables à la source. A noter toutefois, que ces données des années 1940 sont aujourd'hui encore considérées comme étude de référence pour la description de la fluorose.

Aasenden et Peebles, 1974 ; Fejerskov et al., 1996 ; Granath et al., 1985

L'étude de Fejerskov n'étant pas disponible, les données ci-dessous sont issues des études sources et des résumés de monographies.

Type d'étude : Méta-analyse sur les prévalences de fluorose dentaire chez des enfants dans deux populations américaine (Aasenden et Peebles, 1974) et suédoise (Granath et al., 1985)

Lieu : Etats Unis (Boston), Suède

Nombre de personnes étudiées :

Etude américaine : comprend 3 groupes d'enfants de communauté suburbaine de Boston : groupe I de 100 sujets (âgés de 7 à 12 ans) de communautés non exposées aux fluorures et qui ont reçu un supplément en fluor au moins 4 j/sem. de l'âge de 1 semaine à 4 mois. Groupe II 93 enfants de la

même communauté non exposée aux fluorures et qui ont reçu un supplément en fluor pendant au moins 30 jours au cours de la petite enfance, groupe III : 92 sujets issus de communautés exposées aux fluorures.

Etude suédoise : 118 enfants âgés de 13 ans dont 59 ont ingéré des comprimés de fluorure de sodium (0,25 mgF) pendant au moins 5 ans entre l'âge de 6 mois à 6 ans pour suivre les recommandations.

Voie d'exposition : orale par ingestion de solution ou comprimés dans l'étude américaine et de comprimés dans l'étude suédoise

Niveaux d'exposition / formes chimiques :

Etude américaine : 0,5 mg.j⁻¹ de fluorure de sodium de la naissance à l'âge de 4 mois jusqu'à l'âge de trois ans et suivi d'une dose de 1 mg.j⁻¹ jusqu'à l'âge de six ans. Les suppléments ont été administrés sous forme liquide au cours de la petite enfance et sous forme de comprimés ou de gouttes au cours de l'enfance.

Etude suédoise : les concentrations en fluorures dans l'eau était de 0,2 ppm et les recommandations pour ces niveaux d'exposition via l'eau de 1 comprimé/j (soit 0,25 mgF.j⁻¹) en 6 et 18 mois puis de 2 comprimés/j (soit 0,50 mgF.j⁻¹).

Groupe témoin :

Etude américaine : pas de groupe témoin a proprement parlé, mais des expositions à 3 niveaux différents.

Etude suédoise : 69 enfants du même âge n'ayant pas été traités par des comprimés de fluorures.

Symptômes observés : fluorose dentaire sur les incisives chez les enfants objectivée.

Méthode développée dans l'étude :

Etude américaine : examen clinique détaillé des dents, une estimation du statut d'hygiène orale et des niveaux de fluorures à la surface de l'émail

Etude suédoise : renseignement des différents critères des deux échelles de mesures Dean et Thystrup et Fejerskov. Les enfants ont ensuite été regroupés selon leur degré de fluorose dentaire pour chacune des deux échelles de mesure. Analyse statistique avec test du chi².

Etude de Fejerskov : étude comparée de la prévalence de la fluorose selon la classification de Dean dans deux populations d'enfants.

Résultat de l'étude de Fejerskov :

La prévalence de la fluorose dentaire classée selon Dean a été évaluée chez des enfants américains et suédois, qui vivaient dans des zones où l'eau était fluorée (1-1,2 mg.L⁻¹) ou recevaient des comprimés de fluorure (Aasenden et Peebles, 1974 ; Granath *et al.*, 1985). Alors que la prévalence était similaire dans les deux groupes d'enfants recevant de l'eau fluorée (totale 63-67 %), il y avait une différence significative dans la prévalence et la sévérité de la fluorose dentaire entre les enfants américains et suédois qui avaient pris des comprimés de fluorures. La prévalence totale aux Etats-Unis était de 84 % et elle était de 29% en Suède. Cette différence s'explique par les différents régimes de traitement entre les deux études. Sur la base du poids corporel, les enfants américains ont reçu deux fois plus de fluorure sous forme de comprimés entre l'âge de 6 et 12 mois et entre l'âge de 3 et 6 ans que les enfants suédois. En outre, il y avait des différences méthodologiques dans l'évaluation : en Suède, seules les incisives ont été enregistrées, alors que dans le groupe américain, les enregistrements étaient parfois basés sur les prémolaires en éruption, qui ont tendance à être plus sévèrement touchées que les incisives. Des formes très légères et légères de fluorose dentaire sont apparues chez 48 % des enfants dont l'apport calculé en fluorure dans l'eau était de 0,043 mg.kg⁻¹.j⁻¹.

Qualité de l'étude : 4. Etude non disponible

Riggs *et al.*, 1990 ; Riggs *et al.*, 1994

Type d'étude : essai thérapeutique (étude prospective exposé-non exposé)

Lieu : Angleterre (clinique)

Nombre de personnes étudiées : recrutement dans une clinique (Mayo) de 202 femmes post-ménopausées avec une ostéoporose de type I et âgées de 50 à 75 ans (âge médian de 68 ans). Une randomisation en double aveugle a permis de constituer deux groupes de 101 femmes, l'un traité 4 ans et l'autre ayant reçu le placebo. Un groupe supplémentaire de 50 femmes, recrutée sur la base du volontariat dans le groupe traité ont poursuivi le traitement pendant 2 années supplémentaires (soit un total de 6 ans) (âge médian de 65,6 ans). Elles ont toutes été traitées en parallèle au calcium (1 500 mg.j⁻¹) également pendant 4 ans.

Voie d'exposition : voie orale (cachets)

Niveaux d'exposition / formes chimiques : le fluorure de sodium a été administré à la dose de 75 mg/j dans l'eau de boisson dans un des deux groupes de 101 femmes, l'autre ayant reçu un placebo pendant 4 ans (poids moyen de 61 kg). Toutes les femmes de l'étude ont par ailleurs reçu sur la même période un supplément de 1 500 mg.j⁻¹ de carbonate de calcium. Le niveau d'exposition a été apprécié en comptabilisant les cachets non pris par les patientes au cours des visites régulières, en générale tous les 6 mois. De plus des dosages de fluor sérique ont été réalisés à intervalles réguliers 24 heures après la dernière prise de fluorure de sodium, afin de déterminer le niveau d'imprégnation par rapport au niveau de base déterminé en début d'étude. Par cette méthode, les auteurs ont pu combiner les données sur l'assiduité du traitement par les patients, l'efficacité de l'absorption intestinale et de l'excrétion rénale. A la fin des 4 années de l'étude, un groupe de 50 femmes initialement assignées dans le groupe traité au fluorure de sodium ont poursuivi le traitement pendant 2 ans mais les doses administrées ont été diminuées : dose de 34 mg de fluorure de sodium par jour (soit 0,56 mg F.kg⁻¹.j⁻¹) a été administrée uniquement chez 9 d'entre elles ; en raison d'effets secondaires, les 41 autres femmes ont reçu des doses inférieures, réduite à 18 mg par jour pour 4 d'entre-elles.

Tous les traitements ont été interrompus 3 mois avant le début de l'étude.

Groupe témoin : 101 femmes ayant reçu le placebo

Symptômes observés : mesure de la densité osseuse ; nombre de fractures vertébrales et non vertébrales.

Méthode développée dans l'étude : Pour estimer l'effet du traitement sur l'occurrence de nouvelles fractures vertébrales (et de fractures non vertébrales), un modèle de régression logistique a été effectué puis un modèle de Cox (« proportional hazards ») a été réalisé.

Une analyse par régression linéaire a porté sur la densité osseuse mesurée au niveau des vertèbres lombaires (tous les 6 mois), du col du fémur et de la région intertrochantérique fémorale (tous les 2 ans) par absorptiométrie à double photon pour chaque individu. De même l'analyse de la densité osseuse du radius (rayon) a été mesurée au milieu et $\frac{3}{4}$ de l'os par absorptiométrie à photon unique tous les 6 mois. Des radiographies des vertèbres cervicales et lombaires ont été prise au début de l'étude puis annuellement. Les nouvelles fractures des vertèbres (antérieure, postérieure ou intermédiaire) ont été identifiées et considérées comme telles lorsqu'une la hauteur a diminué à minima de 15 % par rapport à la fracture antérieure ou par rapport au niveau de base déterminé auparavant. A chaque évaluation (tous les six mois) les femmes remplissaient un questionnaire sur les douleurs gastriques, nausées ou vomissements, symptômes neurologiques, raideur ou gonflement des articulations et pertes de cheveux. Des échantillons de sang étaient collectés pour la mesure du taux d'hémoglobine et de divers indicateurs biochimiques.

Résultat de l'étude : une augmentation de la densité osseuse minérale en moyenne de 35 % au niveau des vertèbres lombaires ($p < 0,0001$), de 12 % au niveau du col du fémur ($0,0001$) et de 10 % au niveau du trochanter fémoral ($p < 0,0001$) a été rapportée chez les femmes traitées pendant 4 ans par comparaison au groupe de femmes non traitées. En revanche, une diminution de 4 % de la densité osseuse minérale ($p < 0,02$) au niveau du radius a été rapportée.

Le nombre de nouvelles fractures vertébrales pendant les 4 années de l'étude ont été similaires dans les deux groupes traités (163) et placebo (136), alors que les femmes traitées ont été victimes de beaucoup plus de fractures non vertébrales que les sujets témoins (72 versus 24, $p < 0,01$). La différence sur le plan de l'incidence des fractures de la hanche entre les deux groupes n'était toutefois pas importante. Des effets secondaires (symptômes gastro-intestinaux et douleurs aux extrémités des membres) étant ressentis par 54 femmes du groupe traité et 24 femmes du groupe témoin. Ils étaient suffisamment graves pour entraîner une réduction de dose

Dans le groupe de 50 femmes traitées 2 années supplémentaires, la densité minérale osseuse a continué d'augmenter linéairement de 8,7 % par an au niveau des vertèbres lombaires. Sur l'ensemble de l'étude, la concentration de fluorure sanguin a pu être corrélé directement avec l'augmentation de la densité minérale osseuse au niveau des vertèbres lombaires ($r = 0,61$; $p < 0,001$). La densité minérale du col fémoral et du trochanter fémoral a continué à augmenter, alors que la densité minérale osseuse du radius a continué de diminuer. Le taux de fracture des vertèbres a diminué (32 %) par rapport aux 4 premières années de l'étude (47 %). Le taux de fractures non vertébrales a également diminué (13 %), mais était encore 3 fois plus élevé après six ans (21 %) que dans le groupe témoin (7 %) (Riggs *et al.*, 1994).

Les auteurs concluent que la prise de fluorure augmente la densité minérale d'os spongieux mais diminue l'os cortical et augmente la fragilité du squelette. Ce n'est donc pas un bon traitement de l'ostéoporose.

Qualité de l'étude : 1. La population de l'étude est bien caractérisée et le protocole bien détaillé. Les analyses statistiques sont cohérentes. Cette étude est de bonne qualité.

3.2 Effets sans seuil

Non concerné

4. Éléments complémentaires

Les fluorures sont présents naturellement dans les eaux de surface, mais peuvent aussi provenir de rejets dans l'atmosphère dus à de nombreuses activités humaines. Les formes chimiques dominantes dans l'eau sont les fluorures de sodium (NaF), de potassium (KF), de calcium (CaF₂), l'acide fluorhydrique (HF) (Anses, 2005).

Le fluor n'a pas de rôle métabolique essentiel chez les animaux et les êtres humains, mais il joue un rôle fondamental, sous forme d'ions fluorures, lors de la formation de fluoroapatite au niveau des dents et des os (Arnaud, 2001). L'émail dentaire, pour être de bonne qualité, doit contenir une certaine quantité de fluoroapatite. Le fluor doit être disponible en quantité suffisante lors de la minéralisation des bourgeons dentaires des dents permanentes, dont certaines remplacent les dents temporaires. L'action topique du fluor par adsorption à la surface de l'émail existe, mais son effet est limité. Selon l'OMS, 2004, une concentration minimale dans l'eau de 0,5 mg.L⁻¹ (0,5 ppm) est nécessaire pour voir apparaître l'effet protecteur. Malheureusement, la quantité de fluorures ingérés provoquant les premières lésions dentaires (effets esthétiques) est relativement proche de la quantité optimale pour la minéralisation de l'émail.

Le fluor se fixe également dans le squelette et contribue à sa solidité. Les effets néfastes n'apparaissent qu'à des doses nettement plus élevées que celles provoquant la fluorose dentaire.

D'après les recommandations de l'AFSSA et le rapport "Apports Nutritionnels Conseillés pour la Population Française" (Afssa, 2001), les limites de sécurité pour les enfants (nourrissons) et les adultes sont respectivement de 0,4 et 4 mg F/jour. La dose limite de sécurité proposée par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, pour les adultes, a été fixée à 4 mg F.j⁻¹ dans le but de ne pas inciter à une supplémentation trop importante en fluor. Les enfants constituent une population sensible. L'apport de référence en fluorure est de 3,5 mg.j⁻¹ pour un adulte (JOCE, 2011).

Bien que le fluorure ne soit pas indispensable pour le développement des dents, son rôle dans la prévention des caries dentaires est connu depuis de nombreuses années. L'EFSA a donc considéré opportun de définir un « Apport approprié » (AA) en raison des effets bénéfiques de l'apport en fluorures sur la prévention des caries. Ce qui conduit l'EFSA à proposer un apport approprié (AA) de 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les enfants pour les enfants âgés de 7 mois à 17 ans, ainsi que chez les adultes, y compris les femmes enceintes et allaitantes (EFSA, 2013).

5. Classification

Seul l'IARC en 1987 a classé les fluorures dans la catégorie 3 : l'agent (ou le mélange) ne peut être classé pour sa cancérogénicité pour l'homme (IARC, 1987). La classification des fluorures n'a pas été évaluée par l'Union Européenne et l'US EPA.

6. Valeurs toxicologiques de référence et choix de VTR

Substances chimiques (n°CAS)	Facteur d'incertitude	Valeur de référence	Indice de confiance	Source, année de révision
Effet à seuil				
<i>Inhalation (chronique)</i>				
Fluorures	100	REL = 13 µg F.m ⁻³	-	OEHHA, 2008
<i>Orale (chronique)</i>				
Fluorures	1	RfD = 0,06 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	élevé	US EPA (IRIS), 1987
	3	MRL = 0,05 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	ATSDR, 2003
	1	REL = 0,04 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹	-	OEHHA, 2008
	Aucun	UL = 0,1 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour les enfants de 1 à 8 ans	-	EFSA, 2005
	5	UL = 0,12 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹ pour les enfants âgé de plus de 8 ans et les adultes	-	

Justification scientifique des valeurs toxicologiques de référence

6.1 VTR à seuil

6.1.1 Inhalation

6.1.1.1 Exposition chronique

OEHHA

L'OEHHA propose un REL de 13 µg F.m⁻³ pour une exposition chronique aux fluorures (incluant le fluorure d'hydrogène) par inhalation (OEHHA, 2008).

Cette valeur a été déterminée à partir d'une étude de cohorte (74 salariés exposés aux fluorures et 67 témoins appariés sur l'âge, l'ethnie et statut social) réalisée chez des salariés employés dans une usine de production d'engrais phosphatés (Derryberry *et al.*, 1963). L'effet critique retenu dans cette étude est une fluorose squelettique objectivée par la mesure de la densité osseuse pour laquelle une LOAEL de 1,89 mg F.m⁻³ et une NOAEL de 1,07 mg F.m⁻³ ont été déterminées par l'OEHHA en définissant à partir des données brutes de l'étude 5 groupes d'expositions allant de 1 faiblement à 5 fortement exposés. A partir des données individuelles de la concentration en fluorures dans l'atmosphère de travail et de la densité osseuse de chacun des salariés exposés (74), l'OEHHA a dérivé, à l'aide du modèle Probit de l'US EPA, une Benchmark Concentration, BMC₀₅ de 0,37 mg F.m⁻³. L'OEHHA précise qu'aucun des modèles testés n'a pu correctement prendre en compte les données des salariés du groupe le plus fortement exposé (groupe 5) qui ont de fait été exclues de la base des données.

La BMC_{0,5} a été ajustée pour une exposition continue en tenant compte de la durée d'exposition par semaine et du volume respiratoire chez l'homme :

$$BMC_{0,5 \text{ adj}} = 0,37 \text{ mg F.m}^{-3} \times 10 \text{ m}^3 / 20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ j} / 7 \text{ j} = 0,13 \text{ mg F.m}^{-3}$$

Facteurs d'incertitude : un facteur d'incertitude de 10 pour tenir compte de la variabilité au sein de l'espèce humaine a été appliqué

Calcul : REL = 0,13 mg F.m⁻³ / 10 = 0,013 mg F.m⁻³

Indice de confiance : cet organisme n'accorde pas d'indice

Choix de l'Ineris :

L'Ineris propose de retenir pour une exposition chronique aux fluorures par inhalation la VTR chronique de 13 µg F.m⁻³ de l'OEHHA (2008)

Seule l'OEHHA (2008) propose une VTR pour une exposition chronique par inhalation. Cette valeur a été établie à partir d'une étude cas-témoins réalisée sur des salariés exposés professionnellement aux fluorures dans une usine de production d'engrais pendant environ 14 années (Derryberry *et al.*, 1963). L'effet critique retenu dans cette étude est la fluorose squelettique qui a été déterminée à partir de la lecture de radiographies pelviennes réalisée par un seul radiologue (non en aveugle). Chez l'Homme, les effets sur les os (fluorose osseuse et tendance aux fractures) sont considérés comme les plus significatifs pour l'évaluation des effets indésirables d'une exposition prolongée aux fluorures chez l'adulte. L'effet critique retenu est donc pertinent. L'étude mentionne par ailleurs les données brutes de l'exposition atmosphérique individuelle des 78 salariés exposés aux fluorures qui ont été retraitées par l'OEHHA pour conduire à une NOAEL/LOAEL puis une BMC₀₅. L'OEHHA précise qu'une partie des données n'a pas pu être exploitée dans les modèles ayant conduit à déterminer la BMC₀₅.

La construction de la valeur est détaillée et l'utilisation d'un facteur d'incertitude 10 pour la prise en compte de la variabilité au sein de la population humaine est cohérente : ce facteur correspond à la prise en compte de la sensibilité accrue de la fluorose squelettique et dentaire chez les enfants exposés aux fluorures pendant leur croissance.

La valeur est retenue par l'INERIS.

Indice de confiance : faible (en raison de l'exploitation que d'une partie des données, de l'analyse de l'effet critique)

6.1.2 Voie orale

6.1.2.1 Exposition chronique

L'US EPA propose une RfD de 0,06 mg F.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique aux fluorures par voie orale (US EPA (IRIS), 1987)

Cette valeur a été établie à partir d'une étude de 1950 réalisée sur une cohorte de 5 800 à 7 257 enfants vraisemblablement âgés de 12 à 14 ans répartis sur 22 villes américaines, dans lesquelles les fluorures dans l'eau potable varient sur une échelle d'environ 0,1 à 10 ppm (0,1 à 10 mg.L⁻¹) selon les villes (Hodge, 1950). La balance bénéfico-risque a été évaluée à partir d'un index prenant en compte d'une part le nombre de dents cariées, plombées ou absentes par enfant, et la fluorose dentaire (classée en 4 catégories de très faible à sévère). Les résultats représentés par ville uniquement sous forme de graphique ont conduit les auteurs à retenir la valeur de 1 ppm comme étant la valeur guide protectrice contre les caries et sans effet sur le risque de fluorose chez l'enfant. Cette dose de 1 ppm, soit 1 mg.L⁻¹ a été retenue par l'US EPA comme NOAEL et celle de 2 ppm comme LOAEL.

En supposant qu'un enfant de poids corporel moyen de 20 kg consomme 1 L d'eau par jour et que l'alimentation apporte 0,01 mg.kg⁻¹ p.c.j⁻¹, alors l'apport global de 0,06 mg.kg⁻¹.j⁻¹ est considéré comme sans effet néfaste.

$$\text{NOAEL} = 1 \text{ mg.j}^{-1} / 20 \text{ kg} + 0,01 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ p.c.j}^{-1} = 0,06 \text{ mg.kg}^{-1} \text{.j}^{-1}$$

Facteurs d'incertitude : aucun facteur de sécurité n'a été utilisé car la population étudiée est la population cible et qu'un NOAEL a été utilisé pour la construction.

$$\text{Calcul : RfD} : 0,06 \text{ mg.kg}^{-1} \text{.j}^{-1} \times 1/1 = 0,06 \text{ mg.kg}^{-1} \text{.j}^{-1}$$

Indice de confiance : L'US EPA accorde un indice de confiance élevé dans l'étude retenue, la base de données et la valeur qu'il a élaboré.

L'ATSDR propose un MRL de 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique aux fluorures par voie orale (ATSDR, 2003).

L'ATSDR a construit sa valeur sur la base d'une étude épidémiologique regroupant un total de 8 266 hommes et femmes de plus de 50 ans exposés chroniquement aux fluorures via l'eau de boisson et répartis dans 6 régions rurales en Chine (Li *et al.*, 2001). Les auteurs ont observé un risque accru de fracture en général chez les hommes et les femmes exposés à des concentrations naturelles élevées (4,32 mg.L⁻¹) ou faibles (0,34 mg.L⁻¹) de fluorures dans l'eau potable comparativement à des niveaux intermédiaires de 1,00 à 1,06 ppm). Sur la base de l'augmentation du risque de fractures, effet critique retenu, la fenêtre de concentration de 1,00 à 1,06 ppm a été retenue comme étant sans effet. Elle correspond d'après les auteurs à une exposition de 3,37 mg F.j⁻¹ (NOAEL) arrondi à 3 mg F.j⁻¹ par l'ATSDR. Le calcul de la dose (non détaillé) a été réalisé à partir du poids moyen des habitants de ces régions (55 kg) et conduit à un NOAEL de 0,15 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Facteurs d'incertitude : un facteur de sécurité limité à 3 a été appliqué pour la variabilité humaine dans la mesure où les sujets de plus de 50 ans représentent une population sensible.

Calcul : MRL = 0,15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ / 3 = **0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹**

Indice de confiance : cet organisme n'accorde pas d'indice

L'OEHHA propose un REL de 0,04 mg F.kg⁻¹.j⁻¹ pour une exposition chronique aux fluorures par voie orale (OEHHA, 2008).

L'OEHHA a construit sa valeur sur la base des données d'études épidémiologiques portant sur des enfants âgés de 12 à 14 ans de 21 collectivités des États-Unis où ils avaient résidé toute leur vie, et où l'eau potable contenait ou non naturellement des fluorures (Dean, 1942). L'effet critique retenu est la fluorose dentaire, qui a été quantifiée à partir d'une classification mise au point par les auteurs et qui est toujours utilisée (indice de Dean). Les données ont permis de déterminer une LOAEL de 2 ppm et une NOAEL de 1 ppm. La dose a été calculée pour un enfant de 18 kg buvant 40 mL.kg⁻¹ d'eau par jour :

1 mg.L⁻¹ x 18 kg x 0,04 L = 0,720 mg.j⁻¹

ce qui correspond à 0,720 mg.j⁻¹ / 18 kg = 0,04 mg F.kg⁻¹.j⁻¹

Facteurs d'incertitude : l'étude étant réalisée chez des enfants, population sensible, aucun facteur d'ajustement n'a été appliqué.

Calcul : REL = 0,04 mg F.kg⁻¹.j⁻¹ x 1/1 = 0,04 mg.kg⁻¹.j⁻¹

Indice de confiance : cet organisme n'accorde pas d'indice

L'EFSA propose des « Tolerable Upper Intake Level » (UL)¹ ou AMT (apport maximal tolérable) de 0,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les enfants de 1 à 8 ans, et une AMT de 0,12 mg.kg⁻¹.j⁻¹ au-dessus de 8 ans (enfants et adultes) (EFSA, 2005).

Le groupe scientifique a identifié différents critères d'évaluation pour dériver des AMT pour des apports par voie orale en fluorure chez les enfants de 1 à 8 ans (fluorose dentaire modérée) et pour les sujets de plus de 8 ans (fractures osseuses).

Les données de la littérature permettent de montrer une relation continue entre l'apport de fluorure allant de la naissance jusque vers l'âge de 8 ans et l'incidence de la gravité de la fluorose dentaire. A partir des données des études de Dean, 1942 et Fejerskov *et al.*, 1996 réalisées sur des enfants de 12 à 14 ans exposés aux États-Unis avant les années 1950. Le risque de fluorose modérée de l'émail est inférieur à 5 % lorsque l'apport en fluorure est de 0,1 mg.kg⁻¹ pc.j⁻¹. La fluorose légère est généralement considérée comme acceptable, compte tenu de l'effet bénéfique concomitant du fluorure dans la prévention de la carie. Aucun facteur d'incertitude n'est jugé nécessaire pour dériver un AMT, car cette valeur est construite à partir d'études réalisées chez des enfants, qui représentent une population suffisamment sensible.

Facteurs d'incertitude : aucun.

¹ L'apport maximal tolérable est le niveau maximal de l'apport quotidien chronique total d'un nutriment (toutes sources confondues) jugé peu susceptible d'entraîner un risque d'effets néfastes sur la santé des êtres humains.

Calcul : AMT = 0,1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ pour les enfants de 1 à 8 ans

Des études thérapeutiques réalisées dans le cadre de l'ostéoporose post-ménopausique suggèrent un risque croissant de fractures du squelette pour des apports en fluorures supérieurs à 0,6 mg.kg⁻¹.j⁻¹. (Riggs *et al.*, 1990 ; Riggs *et al.*, 1994). Le groupe d'experts a décidé d'appliquer un facteur d'incertitude de 5 en raison de la durée relativement courte de l'étude et pour tenir compte du schéma de l'étude qui n'était pas conçu pour définir un LOAEL, et ce malgré la sensibilité des sujets de l'étude. Les données épidémiologiques qui montrent un risque significativement augmenté de fractures pour des consommations quotidiennes sur le long terme de 14 mg de fluorures par jour viennent conforter ce choix. Un apport de 0,12 mg F.kg⁻¹.j⁻¹ correspond à l'AMT chez tous les sujets de plus de 8 ans.

Facteurs d'incertitude : un facteur de sécurité de 5 a été appliqué pour tenir compte de la durée de l'étude et du schéma de l'étude qui n'était pas conçu pour définir un LOAEL, et ce malgré la sensibilité des sujets de l'étude.

Calcul : AMT = 0,6 / 5 = 0,12 mg.kg⁻¹.j⁻¹ au-dessus de 8 ans

Indice de confiance : cet organisme n'accorde pas d'indice

Choix de l'Ineris :**L'Ineris propose de retenir pour une exposition chronique aux fluorures par voie orale la VTR chronique de 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de l'ATSDR (2003).**

Quatre organismes proposent des valeurs, l'US EPA (IRIS) (1987), l'ATSDR (2003), l'OEHHA (2008) et l'EFSA (2005).

Tous les organismes ont construit leur valeur à partir d'études épidémiologiques.

L'US EPA et l'OEHHA font référence à des études anciennes réalisées aux Etats-Unis dans les années 1950, période à laquelle l'eau de boisson était la source quasi exclusive d'exposition aux fluorures (Dean, 1942 ; Hodge, 1950). Ces études ont ciblé des populations d'enfants, âgés de 12 à 14 ans, pour lesquelles les effets bénéfiques-risques de l'exposition aux fluorures ont été évalués à partir de l'incidence des caries (bénéfice) et de la fluorose dentaire (risque). Elles ont permis de définir une relation dose-réponse entre l'apport quotidien total de fluorure et les caries et la fluorose dentaire. Les deux effets critiques retenus dans ces études sont pertinents. Dans ces études, la concentration dans l'eau de boisson identifiée comme étant la plus efficace pour garantir une protection contre les caries sans risque de fluorose chez l'enfant est de 1 ppm. Ces études sont néanmoins peu documentées et les données difficilement accessibles notamment en ce qui concerne le choix et les caractéristiques des populations étudiées. Ces valeurs ne sont pas retenues.

L'EFSA reprend les travaux menés sur les mêmes cohortes d'enfants qui ont été réévalués par Fejerskov *et al.*, 1996. Ces études présentent les limites évoquées ci-dessus. Toutefois, l'approche est complétée par l'évaluation du risque de fracture chez la femme par les études thérapeutiques (Riggs *et al.*, 1990 ; Riggs *et al.*, 1994). Ces études sont de bonne qualité. L'effet critique retenu relatif à l'évaluation des fractures chez les femmes ménopausées est pertinent toutefois les niveaux de dose utilisés sont ceux pour lesquels un effet est bénéfique est attendu sans qu'il soit démontré (Haguenauer *et al.*, 2000).

L'ATSDR s'appuie sur étude réalisée sur des populations adultes chinoises de plus de 50 ans (Li *et al.*, 2001). L'exposition aux fluorures est bien caractérisée par des techniques de dosages plus récentes. Ces populations rurales présentent par ailleurs l'avantage de ne pas avoir d'autres sources d'expositions aux fluorures (dentifrice, boissons industrielles, compléments alimentaires). Cette étude est de bonne qualité. L'effet critique retenu est la fracture osseuse caractéristique d'une fluorose squelettique, consécutive à une exposition prolongée de fluorures ou encore à une absence de fluorures et qui constitue le principal effet sur le squelette, en particulier chez les femmes ménopausées. Cet effet est pertinent au regard des effets des fluorures. Les auteurs ont identifié une plage de concentration de 1,00 à 1,06 ppm (1 mg.L⁻¹) comme ayant un effet protecteur sur le risque de fracture par rapport à une eau très riche ou très pauvre en fluorures. Un facteur de sécurité de 3 a été appliqué pour la variabilité humaine, cohérent dans la mesure où la population de plus de 50 ans constitue déjà une population sensible.

La qualité de l'étude, la transparence des données et le choix du facteur d'incertitude conduisent l'Ineris à retenir la valeur de l'ATSDR de 0,05 mg.kg⁻¹.j⁻¹. Nous attirons l'attention sur le fait que cette valeur est de l'ordre de grandeur des valeurs journalières recommandées.

Indice de confiance : moyen, en raison des limites de transparence du calcul de dose.

6.2 VTR sans seuil

Non concerné

7. Bibliographie

Aasenden R. and Peebles T. (1974) - Effects of fluoride supplementation from birth on human deciduous and permanent teeth. *Archives of Oral Biology*, **19**, 4, 321-326.

Afssa (2001) - Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Agence française de sécurité sanitaire des aliments.

Anses (2005) - Évaluation des risques sanitaires liés aux dépassements de la limite de qualité des fluorures dans les eaux destinées à la consommation humaine Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Fi-FluorJanvier05.pdf>

Arnaud J. (2001) - Fluor. *Apports nutritionnels conseillés*. Paris: Tec et Doc. Lavoisier, 155-158.

ATSDR (2003) - Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=212&tid=38>. <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=212&tid=38>

Dean H.T. (1942) - The investigation of physiological effects by the epidemiological method. *Fluorine and dental health*, 23-31.

Derryberry O., Bartholomew M. and Fleming R. (1963) - Fluoride exposure and worker health: the health status of workers in a fertilizer manufacturing plant in relation to fluoride exposure. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, **6**, 4, 503-514.

EFSA (2005) - Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Fluoride. *EFSA Journal*, **3**, 3, 192.

EFSA (2013) - Panel, 2103: Scientific opinion on dietary reference values for fluoride. *EFSA Journal*, **11**, 8, 3332.

Fejerskov O., Baelum V. and Richards A. (1996) - Dose-response and dental fluorosis. *Fluoride in dentistry*.

Granath L., Widenheinv J. and Birkhed D. (1985) - Diagnosis of mild enamel fluorosis in permanent maxillary incisors using two scoring systems. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, **13**, 5, 273-276.

Haguenaer D., Welch V., Shea B., Tugwell P., Adachi J. and Wells G. (2000) - Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporosis International*, **11**, 9, 727-738.

Hodge H.C. (1950) - The concentration of fluorides in drinking water to give the point of minimum caries with maximum safety. *Journal of the American Dental Association*, **40**, 436-439.

IARC (1987) - Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer

JOCE (2011) - Règlement (UE) N° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n° 1924/2006 et (CE) n° 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n° 608/2004 de la Commission

Li Y., Liang C., Slemenda C.W., Ji R., Sun S., Cao J., et al. (2001) - Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, **16**, 5, 932-939.

NRC U. (1993) - Health effects of ingested fluoride. United States National Research Council, Washington DC: National Academies Press.

OEHHA (2008) - Technical Supporting Document for Noncancer RELs, Appendix D3. Office of Environmental Health Hazard Assessment. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/cnr/appendixd3final.pdf>

OMS (2004) - Fluoride in Drinking-water - Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization. WHO/SDE/WSH/03.04/96).

Riggs B., O'Fallon W., Lane A., Hodgson S., Wahner H., Muhs J., et al. (1994) - Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **9**, 2, 265-275.

Riggs B.L., Hodgson S.F., O'fallon W.M., Chao E.Y., Wahner H.W., Muhs J.M., et al. (1990) - Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *New England journal of medicine*, **322**, 12, 802-809.

US EPA (IRIS) (1987) - Fluorine (soluble fluoride) - Oral RfD. U.S. Environmental Protection Agency. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=53.

US Public Health Service (1991) - Review of Fluoride, Benefits and Risks. Report of the ad hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs. US Public Health Service: Atlanta, GA.

