

Fluorures alcalins et alcalino-terreux

Fiche toxicologique n°191

Généralités

Edition _____ Septembre 2017

Substance(s)

Formule Chimique	Détails	
NaF	Nom	Fluorure de sodium
	Numéro CAS	7681-49-4
	Numéro CE	231-667-8
	Numéro index	009-004-00-7
KF	Nom	Fluorure de potassium
	Numéro CAS	7789-23-3
	Numéro CE	232-151-5
	Numéro index	009-005-00-2
BaF ₂	Nom	Fluorure de baryum
	Numéro CAS	7787-32-8
	Numéro CE	232-108-0
	Numéro index	056-002-00-7 (sels de baryum)
LiF	Nom	Fluorure de lithium
	Numéro CAS	7789-24-4
	Numéro CE	232-152-0
	Numéro index	
CaF ₂	Nom	Fluorure de calcium
	Numéro CAS	7789-75-5
	Numéro CE	232-188-7
	Numéro index	
BeF ₂	Nom	Fluorure de béryllium
	Numéro CAS	7787-49-7
	Numéro CE	232-118-5
	Numéro index	004-002-00-2 (composés du béryllium)
MgF ₂	Nom	Fluorure de magnésium
	Numéro CAS	7783-40-6
	Numéro CE	231-995-1
	Numéro index	

Etiquette








Fluorure de sodium

Danger

- H301 - Toxique en cas d'ingestion
- H315 - Provoque une irritation cutanée
- H319 - Provoque une sévère irritation des yeux

Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.
231-667-8

Numéros Index - noms chimiques	Etiquetage selon le règlement CLP (CE n° 1272/2008)
N° 009-005-00-2 (Fluorure de potassium)	 <p>Danger, H301, H311, H331</p>
N° 056-002-00-7 (sels de baryum) (Fluorure de baryum)	 <p>Attention H332, H302</p>
N° 004-002-00-2 (composés du béryllium) (Fluorure de béryllium) Ce composé est décrit dans la fiche toxicologique n°92 "Béryllium et composés minéraux" et ne sera pas abordé dans la suite de la présente fiche toxicologique n°191.	   <p>Danger H350i, H330, H301, H372, H319, H335, H315, H317, H411</p>

Selon l'annexe VI du règlement CLP.

ATTENTION : pour les mentions de danger H301, H302, H311, H330, H331, H332 et H372 se reporter à la section "Réglementation".

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 5]

Les principales utilisations sont les suivantes :

- fabrication du fluorure d'hydrogène et de composés organofluorés ;
- produits de traitement de l'eau ;
- métallurgie de l'aluminium, des aciers et autres métaux (électrolytes, flux de fonderie) ;
- industrie du verre, des émaux et des céramiques (fondant, opacifiant, fabrication de matériaux optiques transparents pour les rayonnements infrarouge et ultraviolet) ;
- décapage des métaux ;
- fabrication d'enrobage et de flux pour électrodes de soudure ;
- préservation du bois ;

- fabrication de médicaments ;
- source d'ions fluorures dans les produits d'hygiène bucale et cosmétiques.

Propriétés physiques

[1 à 9]

Les fluorures alcalins et alcalino-terreux se présentent généralement sous la forme d'une poudre cristalline, blanche et inodore. Ils possèdent un point de fusion et une température d'ébullition élevés.

Les fluorures de sodium et de potassium sont modérément solubles ou solubles dans l'eau alors que les fluorures de lithium et calcium sont peu ou très peu solubles dans l'eau (insoluble pour le fluorure de baryum).

Nom Substance	Détails	
Fluorure de sodium	Formule	NaF
	N° CAS	7681-49-4
	Etat Physique	Solide blanc
	Solubilité	Modérément soluble dans l'eau (42,2 g/L à 20 °C)
	Masse molaire	42,0
	Point de fusion	992 °C à 996 °C
	Point d'ébullition	1695 °C à 1704 °C
	Densité	2,76 à 2,79
	Pression de vapeur	133 Pa à 1077 °C
Fluorure de calcium	Formule	CaF₂
	N° CAS	7789-75-5
	Etat Physique	Solide blanc
	Solubilité	Très peu soluble dans l'eau (0,015 g/L à 18 °C)
	Masse molaire	78,1
	Point de fusion	1402 °C à 1423 °C
	Point d'ébullition	2500 °C à 2513 °C
	Densité	3,18 à 20 °C
	Pression de vapeur	1013 Pa à 2100 °C
Fluorure de potassium	Formule	KF
	N° CAS	7789-23-3
	Etat Physique	Solide blanc
	Solubilité	Soluble dans l'eau (964 g/L à 20 °C)
	Masse molaire	58,1
	Point de fusion	846 °C à 859,9 °C
	Point d'ébullition	1502 °C à 1505 °C
	Densité	2,48
	Pression de vapeur	
Fluorure de lithium	Formule	LiF
	N° CAS	7789-24-4
	Etat Physique	Solide blanc
	Solubilité	Peu soluble dans l'eau (1,3 g/L à 25 °C)
	Masse molaire	25,94
	Point de fusion	845 °C à 870 °C
	Point d'ébullition	1673 °C à 1681 °C
	Densité	
	Pression de vapeur	133 Pa à 1047 °C

Propriétés chimiques

[4, 5, 7 à 10]

Ces produits sont des composés stables, peu réactifs. Au contact des acides concentrés, ils s'hydrolysent avec formation de fluorure d'hydrogène toxique et corrosif. À température ordinaire, l'hydrolyse des fluorures insolubles est beaucoup plus lente que celle des composés solubles. À température comprise entre 100°C et 300°C, l'acide sulfurique concentré réagit sur le fluorure de calcium pour former du fluorure d'hydrogène (procédé de fabrication industrielle du fluorure d'hydrogène).

Un dégagement de fluorure d'hydrogène peut également avoir lieu en présence de vapeur d'eau lorsque ces composés sont portés à très haute température (réaction de pyrohydrolyse).

Les solutions aqueuses de fluorure de sodium ou de potassium attaquent le verre.

0.0.1. Récipients de stockage

[8 à 10]

Le stockage de ces produits sous forme solide (poudres ou granulés) s'effectue généralement dans des sacs en papier doublé ou non de polyéthylène.

Le verre et l'acier inoxydable sont également utilisables.

Les solutions aqueuses de fluorure de sodium peuvent être conservées dans des récipients en caoutchouc ou en matière plastique (élastomères fluorés, polyéthylène, etc.). Le verre est à proscrire.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[11, 12]

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour les fluorures inorganiques.

Substance	Pays	VLEP 8h (mg/m³)
Fluorures inorganiques	France (VLEP réglementaire indicative)	2,5
Fluorures inorganiques	Union européenne	2,5
Fluorures inorganiques (en F)	Etats-Unis (ACGIH)	2,5
Fluorures inorganiques (en F)	Allemagne (valeurs MAK)	1

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[13 à 17]

Les méthodes disponibles pour le prélèvement dans l'air des fluorures particulaires en présence d'acide fluorhydrique, comprennent :

- le prélèvement de la fraction inhalable des aérosols au travers d'un dispositif en cassette constitué d'un préfiltre (membrane PVC ou nitrile de cellulose) et d'un filtre imprégné de carbonate de sodium (pour retenir l'acide fluorhydrique gazeux),
- l'extraction à froid des fluorures particulaires retenus sur le préfiltre avec de l'eau ou une solution aqueuse appropriée [13 à 16]
- une filtration éventuelle sur une deuxième membrane en PVC,
- le dosage des composés fluorés solubles contenus dans la solution d'extraction, par chromatographie ionique avec détection conductimétrique [13 à 16] ou par potentiométrie/ionométrie à l'électrode spécifique de l'ion fluorure [14, 15],
- le dosage des fluorures insolubles recueillis par fusion alcaline des deux membranes en PVC, par potentiométrie/ionométrie à l'électrode spécifique de l'ion fluorure [13, 14].

L'extraction à froid du filtre imprégné, avec de l'eau ou une solution aqueuse appropriée, permet le dosage ultérieur de l'acide fluorhydrique [13 à 17].

Incendie - Explosion

[18 à 20]

Dans des conditions normales d'utilisation, les fluorures précités sont incombustibles. Cependant, chauffés à hautes températures, ils se décomposent en émettant du fluorure d'hydrogène.

Pathologie - Toxicologie

Toxicocinétique - Métabolisme

[1]

Chez l'homme comme chez l'animal, l'absorption des fluorures est importante par voies digestive et inhalatoire. Il existe une fixation osseuse importante et l'excrétion est presque exclusivement rénale.

Chez l'animal

Constituants normaux de l'alimentation humaine et de produits d'hygiène, les fluorures sont ingérés quotidiennement et leur absorption dépend de leur solubilité, du pH gastrique, de la présence de complexants et de l'état physiologique des sujets [21].

Chez l'homme et chez l'animal, plus de 80 % des fluorures solubles (tel que le NaF) sont absorbés par voie orale, contrairement aux composés peu solubles qui sont peu absorbés (< 10 % pour le CaF_2 , par exemple). Par voie pulmonaire, l'absorption est importante pour les composés solubles et les composés sous forme gazeuse (jusqu'à 99 %). Aucune donnée n'est disponible concernant l'absorption cutanée.

Une fois absorbés, les fluorures sont majoritairement transportés dans le plasma, le reste étant intra-érythrocytaire.

Chez l'homme

Chez l'homme, quels que soient les fluorures, leur excrétion est presque exclusivement rénale et représente 50 % de la dose absorbée en 24 heures ; de faibles quantités sont éliminées dans les selles, la salive et la sueur [7]. Le fluor non éliminé (un peu moins de 50 %) est retenu dans l'organisme et retrouvé presque exclusivement dans les dents et les os. La demi-vie d'élimination du fluor des os varie entre 8 et 20 ans [7]. Le fluorure, administré sous forme de fluorure de sodium à des femmes enceintes, traverse le placenta et peut se retrouver en faibles quantités dans le lait maternel [79].

Surveillance biologique de l'exposition

[22, 23]

Le dosage des fluorures urinaires en fin de poste reflète le niveau d'exposition du poste qui a précédé, tandis que le prélèvement fait avant le poste de travail en début de semaine (au mieux après 2 jours sans exposition) est le témoin de la charge corporelle et de l'exposition ancienne aux fluorures alcalins. Une bonne corrélation existe entre la concentration des fluorures urinaires et la quantité de fluorures absorbés.

Le dosage des fluorures sanguins en fin de poste, bien corrélés à l'intensité de l'exposition, est également proposé mais ne présente pas d'avantage par rapport aux dosages urinaires, sauf en cas d'altération de la fonction rénale.

Pour les fluorures urinaires, il existe des valeurs biologiques d'interprétation pour la population professionnellement exposée ; par contre il n'en existe pas pour les fluorures sanguins (voir Recommandations § Au point de vue médical).

Mode d'action

Les fluorures agissent notamment en précipitant le calcium (à l'origine d'hypocalcémie) ou en inhibant de nombreux systèmes enzymatiques, comme les phosphatases alcalines et des estérases [1].

Toxicité expérimentale

Les effets aigus observés chez l'animal avec les fluorures alcalins sont comparables à ceux qui ont été constatés chez l'homme.

A la suite d'expositions orales répétées au fluorure de sodium (NaF), des effets cardiovasculaires, thyroïdiens et neurologiques sont observés chez les rongeurs ; les effets respiratoires, gastro-intestinaux et osseux sont comparables à ceux constatés chez l'homme.

De nombreux tests ont été réalisés in vitro et in vivo pour étudier le potentiel génotoxique du fluorure de sodium. Les résultats sont si variables qu'ils rendent leur interprétation difficile. Très peu de données sont disponibles concernant les autres fluorures.

Concernant les effets cancérogènes, seul le fluorure de sodium a été testé et aucun potentiel cancérogène n'a été mis en évidence.

Chez les rongeurs et les lapins exposés par voie orale au fluorure de sodium, sont observées des atteintes des organes reproducteurs mâles et femelles plus ou moins sévères, associées dans certains cas (rats) à une diminution de la fertilité. Dans la descendance de souris traitées par gavage avec du fluorure de sodium, des lésions testiculaires apparaissent bien qu'aucune toxicité maternelle n'ait pu être observée, suite à une exposition péri- et post-natale.

Chez les rats exposés par voie orale au fluorure de sodium, une augmentation de l'incidence des variations ou des malformations squelettiques ou viscérales a été rapportée seulement en présence de toxicité maternelle ; d'autres études chez le rat et le lapin avec le fluorure de sodium ne retrouvent pas d'anomalie du développement.

Toxicité aiguë

[7]

Les DL50 par voie orale et les CL50 chez le rat sont :

- pour le fluorure de sodium, DL50 = 52 mg/kg,
- pour le fluorure de lithium, DL50 = 143 mg/kg
- pour le fluorure de potassium, DL50 = 245 mg/kg et CL50 = 1000 mg/m³,
- pour le fluorure de calcium, DL50 = 4250 mg/kg et CL50 > 5070 mg/m³.

La symptomatologie mise en évidence lors des études de toxicité aiguë ou des tests d'irritation, est identique à celle constatée chez l'homme : elle ne sera donc pas développée dans ce paragraphe.

Aucun potentiel sensibilisant cutané n'est observé avec le fluorure de calcium dans un essai de stimulation des ganglions lymphatiques ou avec le fluorure de sodium dans un test de Buehler [2].

Toxicité subchronique, chronique

[1]

A la suite d'expositions répétées au fluorure de sodium par voie orale, les effets osseux, respiratoires et gastro-intestinaux, observés chez l'animal sont similaires à ceux constatés chez l'homme : ils ne seront donc pas développés dans ce paragraphe.

Par voie orale, des souris mâles et femelles exposées à 67-71 mg F/kg pc/j sous forme de NaF (pendant 6 mois, dans l'eau de boisson) présentent des effets cardiovasculaires tels qu'une minéralisation ou une dégénérescence du myocarde [24]. Chez le lapin (doses et durée non précisées), des modifications de l'électrocardiogramme ont été détectées [1].

Des effets endocriniens à type d'hypothyroïdisme, caractérisés par une diminution des taux sériques de thyroxine (T4), sont observés chez des rats exposés à 0,5 mg F/kg pc/j sous forme de NaF (pendant 2 mois, dans l'eau de boisson) (Bobek 1976 cité dans [1]). Chez des souris mâles exposées à 50 mg/kg pc/j de NaF, pendant 30 jours, les taux sériques de triiodothyronine (T3), de T4 et de la globuline liant la thyroxine (TGB) diminuent significativement ; au niveau histopathologique, les follicules thyroïdiens présentent des altérations structurelles [25].

Des effets neurologiques sont observés chez des rats femelles exposés par gavage à 9 mg F/kg pc/j sous forme de NaF, pendant 60 jours : ils se caractérisent par une diminution de l'activité motrice spontanée et de l'activité cholinestérasique sanguine [26]. Des signes d'incoordination, de dépression (augmentation des temps d'immobilisme) et de perturbation de la mémoire sont aussi rapportés chez la souris femelle (100 et 200 ppm par jour, dans l'eau de boisson, pendant 30 jours) [27]. Par contre, aucun effet sur le comportement n'a été observé dans une autre étude chez des rats femelles, recevant jusqu'à 11,5 mg F/kg pc/j sous forme de NaF (pendant 7 mois, dans l'eau de boisson) (Whitford 2003 cité dans [1]).

Une étude récente *in vitro* a mis en évidence l'influence du fluorure de sodium sur des lignées de macrophages murins et donc sur le fonctionnement du système immunitaire (diminution de la production de cytokines anti inflammatoires, augmentation de la production de cytokines pro inflammatoires) [28].

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

[1]

In vitro

Fluorure de sodium [1]

Les tests d'Ames réalisés sur *S. typhimurium* avec ou sans activation métabolique, les essais d'échanges de chromatides sœurs (sur cellules ovariennes de hamster chinois ou cellules de moelle osseuse de rats, sans activation métabolique) ou les tests d'aberrations chromosomiques (sur cellules ovariennes de hamster chinois, avec et sans activation métabolique) donnent des résultats négatifs.

Par contre, des résultats positifs ont été obtenus dans les tests suivants :

- aberrations chromosomiques sur des cellules ovariennes de hamsters syrien et chinois, ou des cellules de moelle osseuse de rats, en présence d'activation métabolique ;
- échanges de chromatides sœurs, sur des cellules ovariennes de hamsters chinois (avec et sans activation métabolique) et de hamsters syriens (sans activation métabolique) ;
- mutations géniques sur cellules de lymphome de souris (avec ou sans activation métabolique).

Fluorure de calcium [1, 2]

Les tests d'Ames réalisés sur *S. typhimurium* et *E. coli*, un test de mutation génique sur cellules de mammifères et un test d'aberrations chromosomiques sur cellules de moelle osseuse de rat, avec ou sans activation métabolique, donnent des résultats négatifs avec le fluorure de calcium [2].

In vivo

Une augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques a été mise en évidence dans les cellules de moelle osseuse de souris, exposées à une dose unique de 40 mg F/kg pc sous forme de fluorure de sodium (NaF), par voies orale, intra-péritonéale ou sous cutanée. De même, des micronoyaux ont été observés dans les cellules de moelle osseuse de souris, ayant reçu 40 mg F/kg pc sous forme de NaF par injection intra-péritonéale.

Dans une étude récente, des souris ont été exposées à 4-12 ou 20 mg/L de fluorure de sodium dans l'eau de boisson, pendant 30 jours. Une augmentation de la fréquence des micronoyaux dans les érythrocytes et des aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse ont été observées pour toutes les doses [29].

Par contre, des effets négatifs ont été rapportés dans les tests suivants :

- micronoyaux sur cellules de moelle osseuse de rat (gavage, dose unique de 454 mg F/kg pc sous forme de NaF) [30] ;
- anomalies de la tête des spermatozoïdes chez des souris (intubation, 32 mg F/kg pc/j sous forme de NaF, pendant 5 jours) (Li et al 1987 cité dans [1]) ;
- aberrations chromosomiques sur des cellules de moelle osseuse et de testicules de souris (eau de boisson, 100 ppm de NaF pendant 6 semaines) [31] ;
- échange de chromatides sœurs dans des cellules de moelle osseuse de hamster (gavage, dose unique de 59 mg F/kg pc sous forme de NaF) [32].

Effets cancérogènes

[24]

Seuls les effets cancérogènes du fluorure de sodium ont été étudiés ; aucune donnée n'est disponible pour les autres fluorures.

Dans une étude du NTP, des rats ont été exposés à 0,2 - 0,8 - 2,5 et 4,1 mg F/kg pc/j pour les mâles et à 0,2 - 0,8 - 2,7 et 4,5 mg F/kg pc/j pour les femelles sous forme de NaF, dans l'eau de boisson, pendant 2 ans. Chez les mâles, quelques ostéosarcomes ont été détectés mais avec une incidence non significative ; aucune tumeur n'est rapportée chez les femelles.

Effets sur la reproduction

[1]

Fertilité

De nombreuses études ont examiné les effets sur la reproduction du fluorure de sodium.

Chez les mâles, des dommages testiculaires sont directement liés à la durée de l'exposition :

- vacuolisation de l'épithélium germinatif des tubes séminifères, diminution de sa superficie voire atrophie complète chez des rats exposés à 10 ou 20 mg F/kg pc/j sous forme de NaF dans l'eau de boisson pendant 16 semaines alors qu'aucune altération histopathologique des testicules n'a été rapportée après seulement 6 semaines d'exposition [33] ;
- diminution du diamètre des tubes séminifères chez les rats exposés à 2,3 ou 4,5 mg F/kg pc/j sous forme de NaF dans la nourriture pendant 60 jours. Cet effet est associé à un épaississement membranaire et à une diminution du nombre de tubes contenant des spermatozoïdes chez les rats exposés à la plus forte dose (Araibi 1989 cité dans [1]) ;

- diminution des taux de testostérone sérique et testiculaire, du nombre de spermatozoïdes, augmentation des spermatozoïdes anormaux et modifications histopathologiques des testicules (anomalies morphologiques des cellules spermatogéniques et de leur arrangement, diminution du nombre de spermatozoïdes dans la lumière) (souris, 0 - 2,1 - 4,2 ou 8,3 mg F/kg pc/j sous forme de NaF, eau de boisson, 11 semaines) [34] ;
- atteintes des spermatozoïdes chez des lapins, exposés par gavage à 4,5 mg F/kg pc/j sous forme de NaF pendant 18 mois, et après 23 mois d'exposition, altération structurelle de l'épididyme affectant la maturation des spermatozoïdes [35] ;
- diminution du nombre de spermatozoïdes, de leur motilité et de leur viabilité chez des rats exposés par gavage à 2,3 mg F/kg pc/j sous forme de NaF pendant 30 jours ; la baisse de l'efficacité des accouplements entre les mâles exposés à cette dose et des femelles non exposées provoque une diminution de la fertilité (Chinoy 1992 cité dans [1]) ;
- diminution du taux sérique de testostérone et du diamètre des cellules de Leydig chez des rats mâles exposés par gavage à 4,5 mg F/kg pc/j sous forme de NaF pendant 50 jours [36].

Le gavage de souris gestantes à 0,25 et 0,5 mg NaF/j (soit 0,11 et 0,22 mg F/j/animal sous forme de NaF) durant la gestation jusqu'au sevrage et de leur descendance aux mêmes doses jusqu'à l'âge adulte, provoque, en l'absence de toxicité maternelle, des altérations histopathologiques des testicules (malformations des vacuoles des cellules séminales, nécrose des cellules séminales), une désorganisation de l'épithélium des tubes séminifères et une absence de spermatogenèse chez les descendants mâles [37].

Chez les femelles, les données sont moins nombreuses. Une étude ancienne montre une diminution de la lactation chez des rats femelles exposés à 21 mg F/kg pc/j sous forme de NaF, dans l'eau de boisson pendant 88 jours (Yuan 1994 cité dans [1]).

A la suite d'une exposition à 2,65 - 4 ou 5,2 mg F/kg pc/j, sous forme de NaF, dans l'eau de boisson, pendant 6 mois, le pourcentage de rates gestantes diminue de manière dose-dépendante ; des altérations histopathologiques sont aussi observées au niveau de l'endomètre (élargissement des cellules et hypertrophie glandulaire) et des follicules ovariens (diminution du nombre de follicules de petite taille) [38]. Dans une étude complémentaire, une diminution des taux sériques d'œstrogène et de progestérone est mise en évidence, ainsi que des anomalies dans les niveaux d'expression de certains récepteurs hormonaux (rats femelles, 2,65 ou 5,2 mg F/kg pc/j, sous forme de NaF, dans l'eau de boisson, pendant 12 semaines [39].

Une étude récente montre l'effet potentiellement délétère du fluorure de sodium sur la qualité des ovocytes aux 2 plus fortes doses testées, avec des conséquences au niveau de la fécondation et du développement de l'embryon (souris, 0 - 2,8 - 6,3 ou 14,2 mg F/kg pc/j, sous forme de NaF, dans l'eau de boisson, pendant 30 jours) [40].

Développement

[1]

Plusieurs études ont été réalisées avec le fluorure de sodium.

Aucune modification du nombre de nouveau-nés vivants, du sexe ratio, du poids moyen fœtal, ou de l'incidence de malformations n'a été mise en évidence chez des rats et des lapins, exposés via l'eau de boisson à 13 mg F/kg pc/j sous forme de NaF, du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation pour les rats ou du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation pour les lapins [41]. De même aucune modification n'a été observée chez la descendance de rats exposés via l'eau de boisson à 12,2 mg F/kg pc/j sous forme de NaF, 10 semaines avant accouplement et pendant la gestation [42]. Une augmentation de l'incidence de variations et de malformations squelettiques (côtes surnuméraires ou ossification incomplète du crâne) ou viscérales (hémorragies sous-cutanées) a été observée chez les fœtus de rates exposées à 18 mg F/kg pc/j sous forme de NaF dans l'eau de boisson, du 6^{ème} au 19^{ème} jour de gestation, seulement en présence de toxicité maternelle [43].

Aucun effet sur les os longs n'est mis en évidence dans la descendance de rats, exposés via l'eau de boisson à 21 mg F/kg pc/j sous forme de NaF, 10 semaines avant l'accouplement, pendant la gestation et la lactation : selon les auteurs, malgré un passage transplacentaire avéré des ions fluorures, les quantités ne sont pas suffisantes pour affecter le développement des os lors de l'examen de nouveau-nés âgés de 3 semaines [44].

Concernant le fluorure de calcium, très peu d'informations sont disponibles. Des souris gestantes ont été exposées à une dose unique de CaF₂ de 1600, 3200 ou 6400 mg/kg pc, par injection intra-péritonéale, 9 jours après l'accouplement. Pour toutes les doses, une embryotoxicité s'est traduite par une augmentation du nombre de résorptions liées à la dose (avec une toxicité maternelle importante aux 2 plus fortes doses).

Toxicité sur l'Homme

La toxicité des composés solubles (NaF et KF) est plus importante que celles des composés peu ou pas solubles (CaF₂). L'intoxication aiguë par ingestion se traduit notamment par des symptômes digestifs, musculaires, neurologiques et cardiovasculaires. Les fluorures sont des irritants oculaires, muqueux et cutanés. L'intoxication chronique se caractérise principalement par une atteinte osseuse appelée fluorose, liée à une surcharge en ion fluorure. Les tests de génotoxicité menés in vitro et in vivo (principalement avec le NaF) retrouvent des résultats variables. Les données disponibles pour évaluer d'éventuels effets cancérogènes des fluorures alcalins ou alcalino-terreux ne permettent pas de conclure. Des troubles de la fertilité (principalement masculine) et du développement (malformations, petit poids de naissance, baisse du quotient intellectuel,...) ont été décrits lors d'exposition à divers fluorures par ingestion d'eau fluorée ; mais ces données sont insuffisantes pour évaluer d'éventuels effets toxiques des fluorures alcalins ou alcalino-terreux pour la reproduction chez l'Homme.

Toxicité aiguë

De nombreux cas d'intoxication aiguë aux fluorures alcalins solubles (en particulier au fluorure de sodium) ont été décrits chez l'adulte ou chez l'enfant dans le cadre d'ingestions volontaire ou accidentelle [45, 46].

Par ingestion, l'intoxication aiguë se caractérise d'abord par des signes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, hématomatose, diarrhées, douleurs abdominales,...), puis des signes neurologiques (spasmes des extrémités, paresthésies, parésies, convulsions,...) et cardiovasculaires (fibrillation ventriculaire, collapsus, cyanose,...) pouvant conduire au décès. Les atteintes musculaires et cardiovasculaires seraient en lien avec les troubles hydro-électrolytiques (hypocalcémie, hyperkaliémie) secondaires à l'intoxication [47]. Chez l'adulte, l'ingestion de 5 à 10 g de fluorure de sodium peut conduire au décès [46].

Les fluorures provoquent des irritations cutanées d'apparition parfois retardée.

Ils peuvent également être à l'origine de lésions oculaires sévères [46, 48, 49].

L'inhalation de poussières ou d'aérosols à base de fluorures (composés non précisés) entraîne une irritation du tractus respiratoire (épistaxis, gêne respiratoire, toux,...). Des irritations du tractus respiratoire ont été rapportées le plus souvent à partir de 5 mg/m³ [48]. Un œdème pulmonaire est possible en cas d'exposition à de fortes concentrations.

La toxicité aiguë du fluorure de calcium (peu soluble) est faible [46].

Toxicité chronique

L'exposition répétée aux fluorures peut entraîner une atteinte osseuse (liée à une surcharge en ion fluorure) appelée fluorose. La fluorose professionnelle a été décrite initialement chez des travailleurs de la cryolite (AlNa_3F_6), puis a été observée quasi exclusivement dans l'électrometallurgie de l'aluminium et le traitement du phosphate de roche ; elle a aujourd'hui disparu dans les pays développés [50]. La fluorose peut aussi survenir suite à une consommation d'eau trop riche en fluorures ($> 2 \text{ mg/L}$). La fluorose se manifeste par une condensation anormale de l'os prédominant au niveau du squelette axial (hyperminéralisation avec zones hypodenses, possibles exostoses et calcifications ligamentaires,...), qui peut être associée tardivement à des douleurs. Dans certaines formes évoluées, des diminutions de l'amplitude des mouvements (voire une ankylose) et des fractures peuvent survenir [45, 46].

Dans l'industrie de l'aluminium (électrolyse), plusieurs auteurs rapportent une association entre l'exposition répétée aux fluorures (composé non précisé) et des symptômes respiratoires à type de dyspnée, d'anomalies fonctionnelles respiratoires, d'atteintes bronchiques, d'asthme (« *potroom asthma* ») [3, 51, 52]. La responsabilité de divers irritants utilisés dans ce secteur d'activité (dont les fluorures), ainsi que celle de l'aluminium ou de ses sels est suspectée.

Des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, ...) ont été décrits chez des travailleurs de la cryolite lors d'expositions répétées. Cette symptomatologie a été attribuée à la déglutition de poussières de fluorures inhalées [1, 46].

Le contact répété avec des fluorures peut entraîner des dermatites irritatives [46].

Il n'a pas été retrouvé de cas documenté de sensibilisation (cutanée ou respiratoire) aux fluorures alcalins ou alcalino-terreux [46].

Effets génotoxiques

Chez l'Homme, plusieurs études ont été menées pour évaluer le potentiel génotoxique des fluorures alcalins, en particulier du fluorure de sodium. Ces études (*in vitro* et *in vivo*) présentent des résultats variables.

In vitro

Des résultats positifs ont été obtenus dans les tests suivants :

- aberrations chromosomiques avec le NaF dans des lymphocytes humains (Albanese, 1987 cité dans [1], [53]), dans des fibroblastes humains (Tsutsui, 1984 cité dans [1], [54]) et dans des cellules diploïdes humaines (IMR-90) (Oguro, 1995 cité dans [1]).
- mutations géniques (avec et sans activation métabolique) avec le NaF dans des lymphoblastes humains (Casapary, 1988 cité dans [1]).
- synthèse non programmée d'ADN (sans activation métabolique) avec le NaF dans des fibroblastes humains (Tsutsui, 1984 cité dans [1]).
- test des comètes avec le NaF dans des lymphocytes humains [53].
- tests des comètes et du micronoyau, avec le NaF, dans des lymphocytes humains, mais résultats non significatifs pour les concentrations testées ($0 - 0,1 - 0,5 - 1 - 5 - 10 \mu\text{g/mL}$) [55].

Des résultats négatifs ont été obtenus dans les tests suivants :

- aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains avec le NaF et le KF (Thomson, 1995 cité dans [1]), et dans des fibroblastes humains avec le NaF (Tsutsui, 1995 cité dans [1]).
- échanges de chromatides sœurs dans des lymphocytes humains avec le NaF et le KF (Thomson, 1985 cité dans [1]).
- test des comètes dans des fibroblastes humains avec le NaF [56].

In vivo

Van Asten et al. n'observent pas de différence significative dans les tests d'aberrations chromosomiques, des micronoyaux et l'analyse de la progression du cycle cellulaire, réalisés dans les lymphocytes périphériques de sept femmes ne recevant pas de traitement à base de fluor (groupe contrôle) comparés à ceux de sept femmes atteintes d'ostéoporose et recevant un traitement à base de fluor pendant une période de 15 à 49 mois (monofluorophosphate disodique et fluorure de sodium, apport en fluor entre 22,6 et 33,9 mg F / jour, concentrations sériques de fluor entre 0,1 mg F / L et 0,2 mg F / L) [57].

En 1995, Li et al. réalisent des tests d'échanges de chromatides sœurs (ECS) dans les lymphocytes sanguins de six populations chinoises vivant dans des zones où le taux de fluorure dans l'eau diffère ($< 0,3 \text{ mg/L}$; autour de 1 mg/L ; $> 4 \text{ mg/L}$). La fréquence la plus basse d'ECS est observée dans la population vivant dans une zone où l'eau présente un taux élevé en fluorures ($4,75 \text{ mg/L}$) ; et la fréquence la plus élevée d'ECS est observée dans la population vivant dans une zone où l'eau présente un faible taux en fluorures ($0,11$ et $0,23 \text{ mg/L}$). Ce résultat n'est pas expliqué par les auteurs [58].

Des hypothèses mécanistiques ont été avancées pour expliquer la génotoxicité potentielle des fluorures : stress oxydant, perturbation mitochondriale, perturbation du cycle cellulaire [59].

Effets cancérogènes

La plupart des études retrouvées concernent l'exposition de la population générale par ingestion *via* l'alimentation et/ou l'eau de boisson. Différents fluorures (naturellement présents dans l'eau ou ajoutés artificiellement lors de la fluoration de l'eau) peuvent être concernés : le fluorure de sodium (NaF), l'acide fluorosilicique (H_2SiF_6), le fluorosilicate de sodium (Na_2SiF_6), la fluorine (CaF_2), le fluorure d'étain (SnF_2), le monofluorophosphate de sodium ($\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$).

Ces études s'intéressent à tous les cancers et/ou à certains cancers comme l'ostéosarcome, le cancer du rein, de la vessie, de l'utérus, du colon. La plupart des résultats étaient négatifs. Certaines études ont rapporté des résultats positifs, mais des biais méthodologiques, notamment la non prise en compte des facteurs de confusion en limitent l'interprétation [1, 60].

En 1982 puis en 1987, le CIRC a évalué la cancérogénicité des fluorures inorganiques utilisés dans l'eau de boisson et les préparations dentaires. Les données analysées ont été jugées insuffisantes pour retenir une association entre l'ingestion de ces fluorures inorganiques et la mortalité par cancer chez l'homme (groupe 3) [61].

En milieu professionnel, les principales études s'intéressent à la cancérogénicité potentielle d'une exposition professionnelle à la cryolite AlNa_3F_6 (qui n'entre pas dans le cadre de cette fiche toxicologique sur les fluorures alcalins ou alcalino-terreux du fait de la présence d'aluminium). Grandjean et al. ont étudié la mortalité et la morbidité par cancer chez les travailleurs (près de 430) d'une usine de traitement de la cryolite (AlNa_3F_6) de Copenhague [50, 62, 63, 64]. Un excès significatif de la mortalité et de la morbidité (pour tous les cancers confondus, et pour les cancers du poumon et de la vessie pris individuellement) a été décrit chez ces travailleurs en comparaison avec la moyenne danoise ; et de façon moins prononcée, en comparaison avec la moyenne de Copenhague. Le rôle des fluorures (composés non précisés) a été suggéré par les auteurs dans l'apparition de ces cancers tandis que l'influence du tabagisme et de co-expositions (goudron de houille,...) a été discutée. D'autres études ont rapporté une augmentation (parfois significative) du nombre de cancers du poumon chez des travailleurs de l'aluminium ou de la fluorine (CaF_2) exposés notamment aux fluorures ; mais elles présentent des limites méthodologiques (absence de prise en compte du tabagisme, co-expositions aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, au radon,...) [65, 66].

Effets sur la reproduction

La plupart des études retrouvées concernent l'exposition de la population générale par ingestion *via* l'alimentation et/ou l'eau de boisson. Différents fluorures (naturellement présents dans l'eau ou ajoutés artificiellement lors de la fluoration de l'eau) peuvent être concernés : le fluorure de sodium (NaF), l'acide fluorosilicique (H₂SiF₆), le fluorosilicate de sodium (Na₂SiF₆), la fluorine (CaF₂), le fluorure d'étain (SnF₂), le monofluorophosphate de sodium (Na₂P₂O₇).

Il n'a pas été retrouvé d'études portant sur les effets sur la reproduction chez des sujets professionnellement exposés aux fluorures alcalins ou alcalino-terreux spécifiquement.

Fertilité

Une perturbation du taux de certaines hormones de la reproduction (en particulier une diminution de la testostérone sérique) a été rapportée chez des hommes exposés aux fluorures *via* l'eau de boisson et/ou présentant une fluorose. Cependant ces études présentent des limites et les mécanismes possiblement impliqués restent méconnus [67, 68].

En 2003, Ortiz-Pérez et al. étudient plusieurs aspects de la fonction reproductrice chez 160 hommes âgés de 20 à 50 ans et exposés aux fluorures (composés non précisés) : soit fortement (n=133) (exposition *via* l'eau de boisson et exposition professionnelle dans la production d'acide fluorhydrique ou d'aluminium depuis au moins 1 an) avec une exposition aux fluorures estimée entre 3 et 27 mg/j ; soit faiblement (n=67) (exposition *via* l'eau de boisson uniquement) avec une exposition aux fluorures estimée entre 2 et 13 mg/j. Les auteurs rapportent une augmentation significative des taux sanguins de FSH, ainsi qu'une diminution significative des taux sanguins d'inhibine B, de testostérone libre, et de prolactine dans le groupe fortement exposé en comparaison avec le groupe faiblement exposé. Aucune anomalie du sperme (concentration, motilité, morphologie, viabilité) n'est retrouvée dans les deux groupes [67].

Dans une étude rétrospective menée aux Etats-Unis entre 1970 et 1988 sur une population de 1 513 023 femmes, une association négative est observée entre le taux de fécondité total (ou « *total fertility rate* ») (des femmes âgées de 10 à 49 ans) et la concentration en fluorures dans l'eau de boisson municipale. L'indice de fertilité utilisé dans cette étude est un indice rarement utilisé ce qui rend d'autant plus délicate l'interprétation de ces résultats [69].

En 1994, Chinoy et al. étudient les effets du fluorure de sodium (NaF) sur des spermatozoïdes humains à différentes doses (25, 50, 250 mM). Pour une dose de 250 mM, ils constatent une altération de l'activité enzymatique lysosomale, une modification des taux de glutathion et des anomalies morphologiques [70].

Développement

Une association positive entre la consommation d'eau fluorée et l'incidence de la trisomie 21 ou de malformations congénitales comme le *spina bifida*, a été décrite par certains auteurs [71, 72], mais ces résultats ont été discutés et n'ont pas été retrouvés par d'autres auteurs [73].

En 2004, pour l'Organisation Mondiale de la Santé, il n'y a pas de relation apparente entre les taux de syndrome de Down (trisomie 21) ou de malformations congénitales, et la consommation d'eau potable fluorée [74].

Plusieurs études se sont intéressées aux effets d'une exposition aux fluorures sur le développement neurologique des enfants. En 2012, une méta-analyse (portant sur 27 études incluant en tout près de 8500 enfants) retrouve des scores de QI significativement plus faibles chez les enfants vivants dans des zones à haute teneur en fluorures (n = 4737), par rapport aux enfants vivants dans des zones à faible teneur en fluorures (n = 3736) [75]. En 2017, Valdez Jimenez et al. retrouvent une association inverse entre le score d'un test de développement (échelle de Bayley) chez des enfants de 3 à 15 mois et les niveaux de fluorures dans les urines de leur mère lors du premier et deuxième trimestres de grossesse [76].

En 1997, dans un essai contrôlé randomisé, Leverret et al. étudient la relation entre une supplémentation en fluorures (1 mg/j) pendant les 6 derniers mois de la grossesse et la fluorose dentaire évaluée chez des enfants à l'âge de 5 ans. Sur 798 enfants, 26 cas de fluorose dentaire très modérée sont rapportés (RR=1,10 avec un IC à 95 % de 0,38 à 3,23 chez les garçons ; et RR=3,59 avec un IC à 95 % de 1,01 à 12,8 chez les filles) [77].

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Septembre 2017

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4412-150 du Code du travail et arrêté du 30 juin 2004 établissant la liste des VLEP indicatives (JO du 11 juillet 2004).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Européennes)

- Directive 2000/39/CE de la Commission du 8 juin 2000 (JOCE du 16 juin 2000).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Maladies professionnelles

- Article L. 461-4 du Code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire d'emploi à la Caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail ; tableau n° 32.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) Substances

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOU L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage des fluorure de sodium, fluorure de potassium et fluorure de baryum, harmonisés selon le règlement CLP, figurent dans l'annexe VI du règlement (CE) n° 1272/2008 modifié. Les classifications sont :

- **Fluorure de sodium**
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 (*) ; H301
 - Irritation cutanée, catégorie 2 ; H315
 - Irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
- **Fluorure de potassium**
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 (*) ; H301
 - Toxicité aiguë (par voie cutanée), catégorie 3 (*) ; H311
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 3 (*) ; H331
- **Fluorure de baryum** (classification des sels de baryum)
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 4 (*) ; H302
 - Toxicité aiguë (par inhalation), catégorie 4 (*) ; H332

(*) Cette classification est considérée comme une classification minimale ; La classification dans une catégorie plus sévère doit être appliquée si des données accessibles le justifient. Par ailleurs, il est possible d'affiner la classification minimum sur la base du tableau de conversion présenté en Annexe VII du règlement CLP quand l'état physique de la substance utilisée dans l'essai de toxicité aiguë par inhalation est connu. Dans ce cas, cette classification doit remplacer la classification minimale.

Les substances fluorure de calcium, fluorure de lithium et fluorure de magnésium ne sont pas inscrites à l'annexe VI du règlement CLP et ne possèdent pas d'étiquetage officiel harmonisé au niveau de l'Union européenne.

Cependant, certains fournisseurs proposent les auto-classifications suivantes :

- **Fluorure de calcium**
 - Irritation cutanée, catégorie 2, H315
 - Irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H335
- **Fluorure de lithium**
 - Toxicité aiguë (par voie orale), catégorie 3 ; H301
 - Irritation cutanée, catégorie 2, H315
 - Irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H335
 - Au contact d'un acide, dégage un gaz très toxique ; EUH032
- **Fluorure de magnésium**
 - Irritation cutanée, catégorie 2, H315
 - Irritation oculaire, catégorie 2 ; H319
 - Toxicité spécifique pour certains organes cibles - Exposition unique, catégorie 3 : Irritation des voies respiratoires ; H335

b) des **mélanges** (préparations) contenant des fluorures :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison des risques d'intoxication, des mesures rigoureuses de prévention et de protection s'imposent lors du stockage et de la manipulation des fluorures alcalins et alcalino-terreux.

Au point de vue technique

Stockage

- Stocker les fluorures alcalins et alcalino-terreux dans des locaux frais, secs et bien ventilés. Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, de toute source d'ignition (étincelles, flammes nues, rayons solaires...) et à l'écart des produits incompatibles tels que les acides et les bases.
- Interdire de fumer.
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

Manipulation

Les prescriptions relatives aux zones de stockage sont applicables aux ateliers où sont utilisés les fluorures alcalins et alcalino-terreux. En outre :

- Instruire le personnel des risques présentés par les produits, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident.
- Prévenir toute inhalation de poussières, de fumées ou de brouillards. Effectuer en appareil clos toute opération industrielle qui s'y prête. Prévoir une aspiration des poussières, fumées ou brouillards à leur source d'émission ainsi qu'une ventilation générale des locaux. Prévoir également des appareils de protection respiratoire pour certaines opérations exceptionnelles de courte durée ; leur choix dépend des conditions de travail ; si un appareil filtrant peut être utilisé, il doit être muni d'un filtre anti-aérosols de type P2 ou P3 selon le composé. Pour des interventions d'urgence, le port d'un appareil respiratoire autonome isolant est nécessaire.
- Contrôler fréquemment et régulièrement la concentration dans l'air des particules de fluorures alcalins et alcalino-terreux (voir Méthodes de détection et de détermination dans l'air).
- Éviter tout contact des produits avec la peau et les yeux. Mettre à la disposition du personnel des équipements de protection individuelle : vêtements de travail, masques, gants (par exemple en caoutchouc nitrile, caoutchouc butyle, chlorure de polyvinyle et polychloroprène préconisés pour les substances sous forme solide [78] et d'après les fiches données de sécurité) et lunettes de sécurité. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque usage.
- Ne pas boire ou manger dans les ateliers. Observer une hygiène corporelle et vestimentaire très stricte : passage à la douche, lavage soigneux des mains après manipulation et changement de vêtements après le travail, rangement séparé des vêtements de ville et des vêtements de travail.
- L'employeur assurera l'entretien et le lavage fréquent des vêtements de travail qui devront rester dans l'entreprise.
- Prévoir l'installation de douches de sécurité et de fontaines oculaires dans les ateliers où les produits sont manipulés de façon constante.
- Ne jamais procéder à des travaux sur ou dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu des fluorures alcalins et alcalino-terreux sans prendre les précautions d'usage [80].
- Ne pas rejeter à l'égout ou dans le milieu naturel les eaux polluées par les fluorures alcalins et alcalino-terreux.
- En cas de déversement accidentel de fluorures alcalins et alcalino-terreux solides, récupérer immédiatement les déchets - en évitant de générer des poussières - dans des récipients prévus à cet effet, propres et secs, résistants et étanches. Lorsqu'il s'agit d'un fluorure soluble, laver à grande eau la surface souillée.
- En cas de déversement accidentel de liquide contenant des fluorures solubles, récupérer le produit après l'avoir recouvert de matériau absorbant inerte et non combustible (sable, vermiculite). Laver ensuite à grande eau la surface souillée.
- Conserver les déchets dans des récipients spécialement prévus à cet effet et les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.

Au point de vue médical

Suivi médical

- **Lors des visites initiales et périodiques :**
 - **Examen clinique :** Rechercher particulièrement des signes d'irritation cutanée, oculaire, des voies aéro-digestives supérieures et broncho-pulmonaire, ainsi que des douleurs et des raideurs articulaires pouvant faire évoquer une fluorose débutante.
 - **Examens complémentaires :** La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.
- **Surveillance biologique de l'exposition [22] :** le dosage des fluorures urinaires en fin de poste de travail est le paramètre à privilégier pour apprécier l'exposition aux fluorures alcalins. Les fluorures urinaires peuvent être retrouvés dans les urines de la population générale non professionnellement exposée. Pour une exposition aux fluorures métalliques, le BEI (Biological Exposure Index) de l'ACGIH a été fixé pour les fluorures urinaires à 3 mg/L en fin de poste (2 mg/L avant le poste) ; il est basé sur une relation avec les effets sur la santé (fluorose).
- **Autre :** Déconseiller le port de lentilles de contact souples hydrophiles lors de travaux pouvant potentiellement exposer à des aérosols de cette substance.

Conduite à tenir en cas d'urgence

- **En cas de projection cutanée,** retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes. Appliquer sur les zones de peau concernées un gel de calcium ou des compresses imbibées de chlorure ou de gluconate de calcium. Dans tous les cas consulter un médecin. Prendre garde aux risques de brûlures d'apparition retardée.
- **En cas de projection oculaire,** rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Dans tous les cas, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.
- **En cas d'inhalation,** appeler rapidement un centre anti poison. Transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, retirer les vêtements souillés (avec des gants adaptés) et commencer une décontamination cutanée et oculaire (laver immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). Appliquer sur les zones de peau concernées un gel de calcium ou des compresses imbibées de chlorure ou de gluconate de calcium. En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.
- **En cas d'ingestion,** appeler immédiatement un SAMU ou un centre antipoison, faire transférer la victime en milieu hospitalier dans les plus brefs délais. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, faire rincer la bouche avec de l'eau, ne pas faire boire, ne pas tenter de provoquer des vomissements. En attendant l'arrivée des secours, on pourra faire ingérer à la victime consciente une solution de gluconate de calcium à 10 % ou de chlorure de calcium à 5 %.

Bibliographie

- 1 | Fluorides, hydrogen fluoride and fluorine. Toxicological profiles. ATSDR, 2003 (<https://www.atsdr.cdc.gov/>).
- 2 | Calcium fluoride, potassium fluoride, sodium fluoride. Registration dossier. ECHA, 2017 (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 3 | Martin D, Barrie et al. – The halogens. In : Bingham E, Corhssen B (Eds) - Patty's toxicology. 6th edition. Volume 1. Oxford : John Wiley and Sons; 2012 : 1052-1057.
- 4 | Seidel A - Kirk-Othmer. Encyclopedia of chemical technology, 5^e éd. Calcium fluoride – Vol.4 ; 2004 : 570-581 ; Lithium and lithium compounds - Vol.15 ; 2004 : 138-139 ; Sodium fluoride – Vol.22. New York : Wiley-Interscience ; 2004 : p. 825.
- 5 | Sodium fluoride, calcium fluoride, potassium fluoride, lithium fluoride. In : HSBD. NLM, 2010 (<https://toxnet.nlm.nih.gov/>).
- 6 | Weast R.C. - Handbook of chemistry and physics. 68^e éd., Boca Raton, CRC Press, 1988.
- 7 | Sodium fluoride, calcium fluoride, potassium fluoride, lithium fluoride. In : Gestis Substance Database on hazardous substance. IFA, 2016 (www.dguv.de/ifa/gestis-database).
- 8 | Fluorure de sodium, fluorure de calcium, fluorure de potassium, fluorure de lithium. In : Répertoire toxicologique. CNESST, 2017 (www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/repertoire-toxicologique.aspx).
- 9 | Sodium fluoride, calcium fluoride, potassium fluoride. In : CAMEO Chemicals. National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA), 2016 (<https://cameochemicals.noaa.gov/>).
- 10 | Pohanish RP, Greene SA - Wiley Guide to chemical incompatibilities. Hoboken : Wiley ; 2009 : 1110 p.
- 11 | Courtois B, Cadou S - Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. 4^{ème} édition. Aide-mémoire technique. Edition ED 984. INRS, 2016 (www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20984¹).
- 12 | Fluorides. In : Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati : ACGIH ; 2017.
- 13 | Acide fluorhydrique et composés particuliers fluorés M-113. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2016 (www.inrs.fr/metropol/).
- 14 | NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 4^{éd}. Cincinnati, Ohio ; 1994. Méthode 7902- Fluorides, aerosol and gas by ISE (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 15 | NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 5^{éd}. Cincinnati, Ohio ; 2014. Méthode 7906- PARTICULATE FLUORIDES and HYDROFLUORIC ACID (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 16 | Air des lieux de travail. Détermination des acides inorganiques par chromatographie ionique. Norme NF X43-211-3 (NF ISO 21438-3). La Plaine Saint Denis : AFNOR ; 2010.
- 17 | Anions minéraux M-144. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2016 (www.inrs.fr/metropol/).
- 18 | Sallé B, Marc F - Mise en oeuvre de la réglementation relative aux atmosphères explosives (ATEX). Guide méthodologique. 2^{ème} édition. Édition ED 945. INRS, 2011 (www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20945²).
- 19 | Janes A, Chaîneaux J, Lesne P, Mauguén G et al. - Evaluation du risque incendie dans l'entreprise. Guide méthodologique. 2^{ème} édition. Édition ED 970. INRS, 2012 (www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20970³).
- 20 | Marc F, Sallé B - Les extincteurs d'incendie portatifs, mobiles et fixes. 2^{ème} édition. Édition ED 6054. INRS, 2014 (www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206054⁴).
- 21 | Evaluation des risques sanitaires liés au dépassement de la limite de qualité des fluorures dans les eaux destinées à la consommation humaine. Fiche 3. ANSES, 2005 (<https://www.anses.fr>).
- 22 | Fluorures inorganiques et Fluor. In : BIOTOX. INRS, 2017 (www.inrs.fr/biotox).
- 23 | Hoet P, Jacquery C, Deumer G, Lison D, Haufroid H - Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013 ; 51 (4) : 839-49.
- 24 | Toxicology and Carcinogenesis Studies of sodium fluoride (CAS NO. 7681-49-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (drinking water studies). NTP Technical Report Series TR-393. US Department of Health and Human Services, 1990 (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/pubs/index.html>).
- 25 | Yang H, Xing R, Liu S, Yu H et al. - γ -Aminobutyric acid ameliorates fluoride-induced hypothyroidism in male Kunming mice. *Life Sci*. 2016 ; 146 : 1-7.
- 26 | Paul V, Ekambaram P et Jayakumar AR – Effects of sodium fluoride on locomotor behavior and a few biochemical parameters in rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1998 ; 6 : 187-191.
- 27 | Balaji B, Kumar EP et Kumar A – Evaluation of standardized *Bacopa monniera* extract in sodium fluoride-induced behavioural, biochemical and histopathological alterations in mice. *Toxicol Ind Health*. 2015 ; 31(1) : 18-30.
- 28 | De La Fuente B, Vazquez M, Rocha RA, Devesa V et al. – Effects of sodium fluoride on immune response in murine macrophages. *Toxicol in Vitro*. 2016 ; 34 : 81-87.
- 29 | Manivannan J, Sinha S, Ghosh M et Mukherjee A – Evaluation of multi-endpoint assay to detect genotoxicity and oxidative stress in mice exposed to sodium fluoride. *Mutat Res*. 2013 ; 751 : 59-65.
- 30 | Albanese R – Sodium fluoride and chromosome damage (in vitro human lymphocyte and in vivo micronucleus assays). *Mutagenesis*. 1987 ; 2(6) : 497-499.
- 31 | Martin GR, Brown KS, Matheson DW, Lebowitz H et al. – Lack of cytogenetic effects in mice or mutations in *Salmonella* receiving sodium fluoride. *Mutat Res*. 1979 ; 66 : 159-167.
- 32 | Li Y, Heerema NA, Dunipace AJ et Stookey GK – Genotoxic effects of fluoride evaluated by sister-chromatid exchange. *Mutat Res*. 1987 ; 192 : 191-201.
- 33 | Krasowska A et Wlostowski T – The effect of high fluoride intake on tissue trace elements and histology of testicular tubules in the rat. *Comp Biochem Physiol*. 1992 ; 103C(1) : 31-34.

- 34 | Cao J, Chen Y, Chen J, Yan H *et al.* – Fluoride exposure changed the structure and the expressions of Y chromosome related genes in testes of mice. *Chemosphere*. 2016 ; 161 : 292-299.
- 35 | Kumar A et Susheela AK – Effects of chronic fluoride toxicity on the morphology of ductus epididymis and the maturation of spermatozoa of rabbit. *Int J Exp Pathol*. 1995 ; 76 : 1-11.
- 36 | Narayana MV et Chinoy NJ – Effect of fluoride on rat testicular steroidogenesis. *Fluoride*. 1994 ; 27 (1) : 7-12.
- 37 | Poesina ND, Balalau C, Barca M, Ion I *et al.* – Testicular histopathological changes following sodium fluoride administration in mice. *Rom J Morphol Embryol*. 2013 ; 54(4) : 1019-1024.
- 38 | Zhou Y, Zhang H, He J, Chen X *et al.* – Effects of sodium fluoride on reproductive function in female rats. *Food Chem Toxicol*. 2013 ; 56 : 297-303.
- 39 | Zhou Y, Qiu Y, He J, Chen X *et al.* – The toxicity mechanism of sodium fluoride on fertility in female rats. *Food Chem Toxicol*. 2013 ; 62 : 566-572.
- 40 | Liang S, Zhao MH, Ock SA, Kim NH *et al.* – Fluoride impairs oocyte maturation and subsequent embryonic development in mice. *Environ Toxicol*. 2016 ; 31(11) : 1486-1495.
- 41 | Heindel JJ, Bates HK, Price CJ, Marr MC *et al.* – Developmental toxicity evaluation of sodium fluoride administered to rats and rabbits in drinking water. *Fund Appl Toxicol*. 1996 ; 30 : 162-177.
- 42 | Collins TFX, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME *et al.* – Multigenerational evaluation of sodium fluoride in rats. *Food Chem Toxicol*. 2001 ; 39 : 601-613.
- 43 | Guna Sherlin DM et Verma RJ – Vitamin D ameliorates fluoride-induced embryotoxicity in pregnant rats. *Neurotox Teratol*. 2001 ; 23 : 197-201.
- 44 | Ream LJ, Scott JN et Pendergrass PB – Bone morphology of weanling rats from dams subjected to fluoride. *Cell Tissue Res*. 1983 ; 233 : 689-691.
- 45 | Baud F, Garnier G (Eds) - Toxicologie clinique. 6ème édition. Paris : Lavoisier Médecine-Sciences ; 2017 : 1654 p.
- 46 | Testud F - Toxicologie médicale professionnelle et environnementale. 4ème édition. Paris : Éditions ESKA ; 2012 : 814 p.
- 47 | Whitford GM - Acute toxicity of ingested fluoride. *Monogr Oral Sci*. 2011 ; 22:66-80.
- 48 | ACGIH – Fluorides. 2001. In : TLVs and BEIs with 7th edition documentation. Cincinnati : ACGIH ; 2017 : CD-ROM.
- 49 | Morton Grant WM - Toxicology of the eye. Third edition. Springfield : Charles C. Thomas Publisher ; 1986 : 1083 p.
- 50 | Grandjean P, Juel K, Jensen OM - Mortality and cancer morbidity after heavy occupational fluoride exposure. *Am J Epidemiol*. 1985 ; 121(1) : 57-64.
- 51 | Taiwo OA, Sircar KD, Slade MD, Cantley LF, Vegso SJ, Rabinowitz PM, Fiellin MG, Cullen MR - Incidence of asthma among aluminum workers. *J Occup Environ Med*. 2006 ; 48(3) : 275-82.
- 52 | Søyseth V, Kongerud J - Prevalence of respiratory disorders among aluminium potroom workers in relation to exposure to fluoride. *Br J Ind Med*. 1992 ; 49(2) : 125-30.
- 53 | Tiwari H, Rao MV - Curcumin supplementation protects from genotoxic effects of arsenic and fluoride. *Food Chem Toxicol*. 2010 ; 48(5) : 1234-8.
- 54 | Hayashi N, Tsutsui T - Cell cycle dependence of cytotoxicity and clastogenicity induced by treatment of synchronized human diploid fibroblasts with sodium fluoride. *Mutat Res*. 1993 ; 290(2) : 293-302.
- 55 | Jothirajamajayam M, Sinha S, Ghosh M, Nag A, Jana A, Mukherjee A - Sodium fluoride promotes apoptosis by generation of reactive oxygen species in human lymphocytes. *J Toxicol Environ Health A*. 2014 ; 77(21) : 1269-80.
- 56 | Ribeiro DA, Alves de Lima PL, Marques ME, Salvadori DM - Lack of DNA damage induced by fluoride on mouse lymphoma and human fibroblast cells by single cell gel (comet) assay. *Braz Dent J*. 2006 ; 17(2) : 91-4.
- 57 | Van Asten P, Darroudi F, Natarajan AT, Terpstra IJ, Duursma SA - Cytogenetic effects on lymphocytes in osteoporotic patients on long-term fluoride therapy. *Pharm World Sci*. 1998 ; 20(5) : 214-8.
- 58 | Li Y, Liang CK, Katz BP, Brizendine EJ, Stookey GK - Long-term exposure to fluoride in drinking water and sister chromatid exchange frequency in human blood lymphocytes. *J Dent Res*. 1995 ; 74(8) : 1468-74.
- 59 | Ribeiro DA, Yujra VQ, da Silva VHP, Claudino SR, Estadella D, de Barros Viana M, Oshima CTF - Putative mechanisms of genotoxicity induced by fluoride : a comprehensive review. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2017 ; 24(18) : 15254-15259.
- 60 | Ozsvath DL - Fluoride and environmental health : a review. *Rev Environ Sci Biotechnol*. 2009 ; 8 : 59-79.
- 61 | Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking water and dental preparations. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Volume 27 and suppl 7. IARC, 1982 et 1987.
- 62 | Grandjean P, Hørder M, Thomassen Y - Fluoride, aluminum, and phosphate kinetics in cryolite workers. *J Occup Med*. 1990 ; 32(1) : 58-63.
- 63 | Grandjean P(1), Olsen JH, Jensen OM, Juel K - Cancer incidence and mortality in workers exposed to fluoride. *J Natl Cancer Inst*. 1992 ; 84(24) : 1903-9.
- 64 | Grandjean P, Olsen JH - Extended follow-up of cancer incidence in fluoride-exposed workers. *J Natl Cancer Inst*. 2004 May 19 ; 96(10) : 802-3.
- 65 | Devilliers AJ, Windish JP - Lung cancer in a fluorspar mining community. I. Radiation, dust, and mortality Experience. *Br J Ind Med*. 1964 ; 21:94-109.
- 66 | Friesen MC, Benke G, Del Monaco A, Dennekamp M, Fritsch L, de Klerk N, Hoving JL, MacFarlane E, Sim MR - Relationship between cardiopulmonary mortality and cancer risk and quantitative exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, fluorides, and dust in two prebake aluminum smelters. *Cancer Causes Control*. 2009 ; 20(6) : 905-16.
- 67 | Ortiz-Pérez D, Rodríguez-Martínez M, Martínez F, Borja-Aburto VH, Castelo J, Grimaldo JJ, de la Cruz E, Carrizales L, Díaz-Barriga F - Fluoride-induced disruption of reproductive hormones in men. *Environ Res*. 2003 ; 93(1) : 20-30.
- 68 | Susheela AK, Jethanandani P - Circulating testosterone levels in skeletal fluorosis patients. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996 ; 34(2) : 183-9.
- 69 | Freni SC - Exposure to high fluoride concentrations in drinking water is associated with decreased birth rates. *J Toxicol Environ Health*. 1994 ; 42(1) : 109-21.
- 70 | Chinoy NJ, Narayana MV - In vitro fluoride toxicity in human spermatozoa. *Reprod Toxicol*. 1994 ; 8(2) : 155-9.
- 71 | Rapaport I - Contribution à l'étude du mongolisme. Rôle pathogénique du fluor. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 1956 : 529-531.

- 72 | Gupta SK, Gupta RC, Seth AK - Increased incidence of spina bifida occulta in fluorosis prone areas. *Indian Pediatr.* 1994;31(11):1431-2.
- 73 | Erickson JD, Oakley GP Jr, Flynt JW Jr, Hay S - Water fluoridation and congenital malformations : no association. *J Am Dent Assoc.* 1976;93(5):981-4.
- 74 | World Health Organization. Fluoride in drinking-water. Background document for development of WHO *Guidelines for Drinking-water Quality*. 2004; 17 p.
- 75 | Choi AL, Sun G, Zhang Y, Grandjean P - Developmental fluoride neurotoxicity : a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2012;120(10):1362-8.
- 76 | Valdez Jiménez L(1), López Guzmán OD(2), Cervantes Flores M(2), Costilla-Salazar R(3), Calderón Hernández J(1), Alcaraz Contreras Y(4), Rocha-Amador DO(5)- In utero exposure to fluoride and cognitive development delay in infants. *Neurotoxicology.* 2017;59:65-70.
- 77 | Leverett DH, Adair SM, Vaughan BW, Proskin HM, Moss ME - Randomized clinical trial of the effect of prenatal fluoride supplements in preventing dental caries. *Caries Res.* 1997;31(3):174-9.
- 78 | Forsberg K, Van Den Borre A, Henry III N, Zeigler J.P - Quick selection guide to chemical protective clothing. 6th edition. Hoboken : John Wiley and Sons; 2014 : 260 p.
- 79 | Loi canadienne sur la protection de l'environnement, Liste des substances d'intérêt prioritaire. Rapport d'évaluation : Fluorures inorganiques. 1993 : 82p.
- 80 | Cuves et réservoirs. Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAMTS R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/entreprise/tableau_recommandations).
- ¹ <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20984>
- ² <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20945>
- ³ <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%20970>
- ⁴ <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206054>

Historique des révisions

1 ^{re} édition	1992
2 ^e édition (mise à jour partielle) <ul style="list-style-type: none"> ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Méthodes de détection et de détermination dans l'air ■ Réglementation ■ Bibliographie 	2007
3 ^e édition (mise à jour complète)	2017