



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Appliquée

بيولوجيا التطبيقية : قسم

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie et Hygiène Hospitalière

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

# Etude de la toxicité induite par le fluorure de sodium et le rôle préventif de Charbonel<sup>+</sup> chez le rat.

---

Présenté par : - BELKACEMI Darine

Le : 12/06/2024

- BONNEY Emmanuel

Jury d'évaluation :

**Présidente : Dr Amira CHENTLI** (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrante : Dr Nacera BAALI** (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri)

**Examinatrice : Dr Kaoutar KHELILI** (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire  
2023 – 2024

## *Table des matières*

*Remerciements*

*Dédicaces*

*Résumé*

*Abstract*

*ملخص*

*Liste des Figures et Tableaux*

*Liste des Abréviations*

*Introduction*.....01

### *Partie I : Recherche Bibliographique.*

#### *Chapitre I : Fluorure et Produits Fluorés.*

<b>1. Historique</b> .....	<b>03</b>
<b>2. Définition</b> .....	<b>04</b>
<b>3. Caractéristiques physico-chimiques</b> .....	<b>04</b>
3.1- Caractéristiques physiques .....	06
3.2- Caractéristiques chimiques et pouvoir oxydant .....	06
<b>4. Distribution mondial de fluorure</b> .....	<b>07</b>
<b>5. Sources et teneurs environnementales des fluorures</b> .....	<b>07</b>
5.1- Sources naturelles.....	09
5.2- Sources alimentaires.....	11
5.3- Sources industrielles.....	12
<b>6. Utilisations et implications</b> .....	<b>13</b>
6.1- Traitement de l'eau potable .....	13
6.2- Prévention des caries dentaires .....	14
6.3- Médicaments et agents utilisés en médecine.....	14
6.4- Produits cosmétiques.....	15
6.5- Apport alimentaire de suppléments de fluor et de fluorure.....	15
6.6- Dans l'industrie .....	16

#### *Chapitre II: Toxicité par le fluorure et les produits fluorés.*

<b>1. Toxicité par les produits de fluorure</b> .....	<b>17</b>
<b>1.1-Toxico-cinétique de fluor</b> .....	<b>17</b>
1.1.1- Absorption .....	17

1.1.2- Distribution .....	18
1.1.3- Excrétion.....	19
<b>2. Type de toxicité.....</b>	<b>19</b>
2.1- Toxicité aiguë .....	19
2.2- Toxicité chronique.....	19
<b>3. Symptômes et mécanismes de toxicité .....</b>	<b>20</b>
<b>4.Effets toxiques et organes cibles à la toxicité par le fluorure .....</b>	<b>21</b>
4.1- Fluorose dentaire .....	21
4.2- Fluorose osseuse.....	24
4.3- Hépatotoxicité .....	24
4.4- Néphro-toxicité.....	25
4.5- Hémato-toxicité .....	27
4.6- Diabète et dysfonction de la thyroïde.....	27
<b>5. Mécanismes cellulaires de la toxicité par le fluore .....</b>	<b>28</b>
5.1- Formation de ROS et stress oxydatif.....	28
5.2- Inhibition de l'énolase par compétition avec le magnésium.....	32
5.3- Inhibition des réactions de transfert de phosphoryle.....	32
5.4- Inhibition d'ATPases.....	32
5.5- Effets sur les voies de signalisation transmembranaire.....	32
<b>6. Stratégies préventives de la toxicité .....</b>	<b>33</b>
6.1- Antioxydants .....	34
6.2- Flavonoïdes .....	35
6.3- Charbon actif.....	35

## *Partie II: Travail Expérimental.*

<b>1. Animaux et traitements .....</b>	<b>38</b>
<b>2. Surveillance du poids .....</b>	<b>38</b>
<b>3. Prélèvement de sang et d'organe .....</b>	<b>38</b>
<b>4. Dosages de paramètres biochimiques.....</b>	<b>39</b>
4.1- Transaminases (AST et ALT) .....	39
4.2- Urée .....	40
4.3- Créatinine .....	40
4.4- Acide urique .....	40
4.5- Glycémie .....	41
4.6- Triglycérides.....	41

<b>5. Paramètres du stress oxydatif hépatique et rénal .....</b>	<b>42</b>
<b>5.1- Taux de la peroxydation lipidique .....</b>	<b>42</b>
<b>6. Analyse statistique.....</b>	<b>42</b>

*Partie III : Résultats et Discussion.*

<b><i>Résultats</i> .....</b>	<b>43</b>
<b>1. Variations de poids des animaux et des organes cibles.....</b>	<b>43</b>
<b>2. Variations des taux de transaminases (AST et ALT).....</b>	<b>45</b>
<b>3. Variations des taux de la créatinine, l'acide urique et l'urée .....</b>	<b>46</b>
<b>4. Variations des taux de la glycémie.....</b>	<b>47</b>
<b>5. Variations des taux de triglycérides .....</b>	<b>47</b>
<b>6. Variation de taux de la peroxydation lipidique dans le foie et le rein.....</b>	<b>48</b>
<b><i>Discussion</i>.....</b>	<b>49</b>
<b><i>Conclusion et Perspectives</i>.....</b>	<b>56</b>
<b><i>Références Bibliographiques</i> .....</b>	<b>58</b>
<b><i>Annexes</i>.....</b>	<b>66</b>



*Louange et gratitude à ALLAH, par Sa grâce et Sa faveur, nous avons pu accomplir ce travail.*

*Avec beaucoup de gratitude nous adressons notre profond remerciement à notre encadrante **Dr Nacera BAALI** (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri) qui a dirigé ce travail avec beaucoup de patience. Nous exprimons notre profonde gratitude pour sa gentillesse, sa patience, ses encouragements et sa constance.*

*Merci aux membres de jury Mme la présidente **Dr Amira CHENTLI** (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri) et Mme l'examinatrice **Dr Kaoutar KHELILI** (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri ) d'avoir accepté de juger notre travail.*

*Un grand merci à **Mr. Bahri** (responsable de l'animalerie, SNV-UFM1) et aux ingénieurs techniques du laboratoire de Biochimie (SNV-UFM1) pour toutes les facilités accordées à la réalisation de notre travail.*

*Nous tenons également à remercier tous le **staff administratif** et **l'équipe pédagogique de Microbiologie et Hygiènes Hospitaliers** (Département de Biologie Appliquée, SNV, U Constantine 1 Frères Mentouri) et tous les étudiants de notre promotion.*





*Je dédie ce travail à:*

*Mon Cher père **Belkacemi Ibrahim**, aujourd'hui, j'ai l'occasion de vous offrir ce travail pour vous remercier de votre soutien tout au long de ce parcours. Tu as toujours été avec moi, m'as encouragée dans les moments les plus difficiles, m'as soutenue dans mes décisions.*

*Merci pour votre amour durable, pour votre tendresse et votre compassion. Je suis fière d'être votre fille. Je prie Allah de vous accorder santé et bien-être et de vous garder comme un soutien et un atout pour nous.*

*À ma chère mère **Khadoudja**, aujourd'hui, je fais une pause pour te dire tout ce que tu représentes pour moi. Tu es la lumière qui a éclairé mon chemin, la force qui a porté mes rêves et le refuge où j'ai toujours trouvé du réconfort. Ta bienveillance sans limite a été le phare qui a guidé ma vie dans les moments de joie comme de peine. Tu as été ma complice, ma conseillère et mon plus fidèle soutien*

*À ma chère sœur **Mouna**, j'ai toujours loué Allah de m'avoir donné la plus belle sœur, notre future poétesse. Mon amour pour toi est indescriptible.*

*À mon cher frère **Ali**, je suis fier que tu sois mon frère. Je prie que Allah t'aide dans ta vie. Je dédie ceci également à ma grand-mère et tous mes tantes et mes oncles, surtout **Adel et Faiçel**...vous êtes ma joie. Pour les propriétaires de grand cœur, oncle **Tadjin Noureddine** et **Tante Abla**, vous étiez comme ma famille. Merci pour tout le soutien et l'amour que vous m'avez donnés. Je remercie Allah de vous avoir mis sur mon chemin.*

*À mes chers amis **Maroua, Nada chrifa, Asma** et **Rayen**, qui ont partagé avec moi tous les moments de joie, de bonheur et même de tristesse, j'ai vécu avec vous les plus beaux jours de ma vie. Vous étiez pour moi comme des soeurs. J'ai appris de vous le sens de l'amitié, le sens du rire et le sens de l'amour. Merci pour tous les souvenirs que vous m'avez donnés. Je vous aime tous.*

*A mon binôme **Emmanuel**, je te remercie pour tous les efforts dans ce travail.*





*C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude,*

*À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur soutien et leurs prières tout  
au long de mes études,*

*À mes chers frères et sœurs pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,*

*À tous mes professeurs depuis le primaire jusqu'à l'enseignement universitaire,*

*À mes amis; Manuel, Frouk, Godfred, Young, Elijah et Malek.....*



## ***Résumé***

Le fluor est largement utilisé à travers le monde et est devenu indispensable en médecine, en pharmacie, en industrie et dans de nombreux autres domaines. Le fluorure de sodium (NaF) est une source courante de fluorure dans la production de médicaments et est utilisé pour prévenir les caries. L'ingestion de fluorure excessive, au-delà des niveaux recommandés pour la santé dentaire, a été associée à la fluorose osseuse. La présente étude consiste à explorer les effets toxiques du NaF, administré dans l'eau de boisson à une dose de 600 ppm, sur la variation des paramètres de la fonction hépatique et rénale, d'autre part d'évaluer l'effet protecteur du charbon active (CA) sur la hépato-néphrotoxicité induite par le NaF chez le rat *Albinos wistar*. L'expérience a été menée sur trois groupes de rats adultes (n=6-5) divisés comme suit: Le groupe témoin reçoit de l'eau, le groupe intoxiqué (NaF) reçoit de l'eau supplémenté de 600ppm de NaF pendant 3 semaines. Le groupe préventif (NaF +CA) traité comme le groupe précédant plus une dose de 175mg/kg/3 fois /semaine de CA à partir de la troisième semaine. Les paramètres biochimiques relatifs à la fonction hépatique et rénale tel que les transaminases (AST et ALT), glycémie, les triglycérides, l'urée, la créatinine et l'acide urique ont été évalués dans les sangs prélevés. En outre, le taux de la peroxydation lipidique dans le foie et le rein des rats intoxiqués par le NaF est exprimé en malondialdéhyde (MDA) formé. Les résultats obtenus montrent une réduction significative de poids corporel et poids relatifs du foie et rein des rats exposé au NaF seul par rapport aux rats témoins. Une hausse significative de l'activité de transaminases et le taux de la glycémie et triglyceridémie chez les rats traités par le NaF, indiquant une atteinte hépatique. Les paramètres relatifs à la fonction rénale (la créatinine, l'urée et l'acide urique) ont été altérés significativement par l'exposition des rats au NaF. Le taux de la MDA hépatique et rénal a enregistré une augmentation remarquable chez les rats traités par le NaF par rapport aux rats témoins. Cela indique un état de stress oxydative hépato-rénale probablement responsable de la perturbation des paramètres biochimiques cités ci-dessus. En revanche le co-traitement par le charbon actif (CA) a atténué ces effets toxiques induits par le NaF avec une efficacité remarquable. Cela confirme la cohérence entre les résultats du dosage biochimique et de stress oxydatif dans les deux organes cibles dans cette étude.

### **Mots clés :**

***Mots clés :*** Fluorure de sodium, Rats, Foie, Rein, Toxicité, Stress oxydatif, Charbon actif.



## ***Abstract***

Fluorine is widely used throughout the world and has become essential in medicine, pharmacy, industry and many other fields. Sodium fluoride (NaF) is a common source of fluoride in drug production and is used to prevent cavities. Excessive fluoride ingestion, beyond levels recommended for dental health, has been associated with bone fluorosis. The present study consists of exploring the toxic effects of NaF, administered in drinking water at a dose of 600 ppm, on the variation of hepatic and renal function parameters, on the other hand to evaluate the protective effect of activated charcoal (AC) on NaF-induced hepatonephrotoxicity in *Albino wistar* rats. The experiment was carried out on three groups of adult rats (n=6-5) divided as follows: The control group received water, the poisoned group (NaF) received water supplemented with 600ppm of NaF for 3 weeks. The preventive group (NaF + CA) treated as the previous group plus a dose of 175 mg/kg/3 times/week of CA from the third week. Biochemical parameters relating to liver and kidney function such as transaminases (AST and ALT), blood sugar, triglycerides, urea, creatinine and uric acid were evaluated in the collected blood. Furthermore, the rate of lipid peroxidation in the liver and kidney of rats poisoned with NaF is expressed as malondialdehyde (MDA) formed. The results obtained show a significant reduction in body weight and relative weight of the liver and kidney of rats exposed to NaF alone compared to control rats. A significant increase in transaminases activity and blood glucose and triglyceridemia levels in rats treated with NaF, indicating liver damage. Parameters relating to renal function (creatinine, urea and uric acid) were significantly altered by exposure of rats to NaF. Hepatic and renal MDA levels recorded a remarkable increase in NaF-treated rats compared to control rats. This indicates a state of hepato-renal oxidative stress probably responsible for the disruption of the biochemical parameters cited above. On the other hand, co-treatment with activated carbon (AC) attenuated these toxic effects induced by NaF with remarkable efficiency. This confirms the consistency between the results of the biochemical assay and oxidative stress in the two target organs in this study.

**Keywords:** Sodium fluoride, Rats, Liver, Kidney, Toxicity, Oxidative stress, Activated carbon

## ملخص

يُستخدم الفلور على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم وأصبح لا غنى عنه في مجالات الطب والصيدلة والصناعة والعديد من المجالات الأخرى. يُعد فلوريد الصوديوم (NaF) مصدراً شائعاً للفلوريد في إنتاج الأدوية و يستخدم للوقاية من تسوس الأسنان. تم ربط تناول الفلوريد بكميات زائدة عن المستويات الموصى بها لصحة الأسنان بحدوث التفلور العظمي. تهدف الدراسة الحالية الى استكشاف التأثيرات السامة لفلوريد الصوديوم، الذي يُعطى في مياه الشرب بجرعة 600 جزء في المليون، على تغير مؤشرات الكبد والكلى، من ناحية أخرى، تقييم التأثير الوقائي للفحم المنشط على سمية الكبد و الكلى التي يسببها لدى الجرذان من سلالة *ألبينو ويستار*. تم إجراء التجربة على ثلاثة مجموعات من الجرذان البالغة (عددها=5-6) مقسمة كما يلي: المجموعة الشاهدة تتلقى الماء، المجموعة المسممة تتلقى الماء مضاف إليه 600ppm من NaF لمدة 3 أسابيع. المجموعة الوقائية تعالج كما في المجموعة السابقة بالإضافة إلى جرعة 175 ملغم/كغ/3 مرات/الأسبوع من الفحم المنشط (CA) بدءاً من الأسبوع الثالث. تم تقييم المؤشرات البيوكيميائية المتعلقة بوظائف الكبد و الكلى مثل الترانساميناسات (ALT وAST) و سكر الدم والدهون الثلاثية واليوريا والكرياتينين وحمض اليوريك في الدم المأخوذ من الجرذان. بالإضافة إلى ذلك تم قياس معدل البيروكسيداز الليبيدي في الكبد و الكلى للفئران المسممة ب NaF و يتم التعبير عنه بكمية المالونديالدهيد (MDA) المتكون. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها انخفاضاً كبيراً في الوزن الجسمي و الوزن النسبي للكبد و الكلى للجرذان المعرضة ل NaF بمفردها مقارنةً بالجرذان الشاهدة. سُجل ارتفاع كبير في نشاط الترانساميناسات و مستويات سكر الدم و الدهون الثلاثية لدى الجرذان المعالجة ب NaF، مما يدل على إصابة الكبد. تم تغيير المؤشرات المتعلقة بوظائف الكلى (الكرياتينين و اليوريا و حمض اليوريك) بشكل كبير بسبب تعرض الجرذان ل NaF. سُجل معدل MDA الكبدي والكلوي زيادة ملحوظة لدى الجرذان المعالجة ب NaF مقارنةً بالجرذان الشاهدة، يشير ذلك إلى حالة من الإجهاد التأكسدي الكبدي - الكلوي التي من المحتمل أن تكون مسؤولة عن اضطراب المؤشرات البيوكيميائية المذكورة أعلاه. و على العكس من ذلك، فقد خفف العلاج المشترك بالفحم النشط (CA) من هذه التأثيرات السامة التي يسببها NaF بفعالية ملحوظة. وهذا يؤكد التناسق بين نتائج القياسات البيوكيميائية و الإجهاد التأكسدي في العضوين المستهدفين في هذه الدراسة.

**الكلمات المفتاحية:** فلوريد الصوديوم الجرذان الكبد الكلى السمية الإجهاد التأكسدي الفحم النشط.

## Liste des Figures et Tableaux

<b>Figure 1</b>	Diplôme Nobel d'Henri Moissan et cellule électrolytique .....	04
<b>Figure 2</b>	Structure atomique et le placement de fluorure dans le tableau périodique.....	05
<b>Figure 3</b>	Distribution mondiale du fluorure.....	08
<b>Figure 4</b>	Sources du fluorure.....	08
<b>Figure 5</b>	Effets et organes cibles de fluorure chez l'homme.....	22
<b>Figure 6</b>	Fluorose dentaire.....	23
<b>Figure 7</b>	Formation de fluorapatite (A) et mécanismes de fluorose dentaire (B).....	23
<b>Figure 8</b>	Mécanismes de la toxicité hépatique par le fluorure.....	26
<b>Figure 9</b>	Réactions chimiques aboutissant aux différents types des ROS .....	28
<b>Figure 10</b>	Sources de ROS (A) et le système antioxydant cellulaire (B).....	29
<b>Figure 11</b>	Implication du fluorure dans la génération des ROS et le stress oxydatif.....	29
<b>Figure 12</b>	Implication du stress oxydatif et la formation de ROS .....	31
<b>Figure 13</b>	ROS, stress oxydative et la LPO .....	31
<b>Figure 14</b>	Effet de fluorure sur l'activité d'AMP .....	33
<b>Figure 15</b>	Rôle de la NAC dans la prévention de la toxicité .....	34
<b>Figure 16</b>	structures chimique et types des molécules antioxydantes et types flavonoïdes.....	36
<b>Figure 17</b>	Forme pharmaceutique de charbon active.....	37
<b>Figure 18</b>	Variation de poids des animaux d'expérimentation.....	45
<b>Figure 19</b>	Variation de poids des organes cibles (foie et rein).....	45
<b>Figure 20</b>	Variations des taux de transaminases (AST et ALT).....	46
<b>Figure 21</b>	Variations des taux de (A) la créatinine/ l'acide urique et (B) de l'urée.....	47
<b>Figure 22</b>	Variations des taux de glycémie.....	48
<b>Figure 23</b>	Variation des taux de triglycérides.....	48
<b>Figure 24</b>	Variations des taux de MDA dans le foie et le rein.....	49
<b>Tableau 1</b>	Caractéristique physico-chimique de fluorure.....	05
<b>Tableau 2</b>	Taux naturelles des fluorures dans l'environnement.....	09
<b>Tableau 3</b>	Minéraux de fluorures les plus fréquents dans la croûte terrestre.....	10

### ***Liste des Abréviations***

**AC** : L'adénylyl cyclase

**ALT**: Alanine Aminotransférase.

**AMP** : Adénosine monophosphate

**AST** : Aspartate aminotransférase.

**ATP** : Adénosine triphosphate

**CA** : Carbone actif

**CAT**: Catalase

**GSH** : Glutathion réduit

**GST** : Glutathion –S-transférase

**GR** : Glutathion réductase

**HF** : Fluorure d'hydrogène

**LDH** : Lactate déshydrogénase

**MDA** : Malondialdéhyde

**MDH** : Malate déshydrogénase

**NAC** : N-acétyl cystéine

**NADH'H<sup>+</sup>** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide.

**NADP**: Nicotinamide Adénine Dinucleotide Phosphate

**NaF** : Fluorure de sodium

**ROS** : Reactive Oxygen Species

**SOD** : Superoxyde dismutase

**T3**:Triiodothyronine

**T4**:Thyroïdiennes thyroxine

**TBA**: Thio-Barbituric acid

# *Introduction*

## ***Introduction***

Depuis les années 1950, le fluor est largement utilisé à travers le monde et est devenu indispensable en médecine, en pharmacie, en industrie et dans de nombreux autres domaines. Sa présence sous diverses formes, des minéraux naturellement présents aux sous-produits industriels, souligne l'importance de comprendre l'impact du fluor sur la physiologie humaine et le bien-être. Le fluorure de sodium (NaF) est le type le plus utilisé dans ces domaines. Il est utilisé en petites quantités dans la fluoration de l'eau potable, du dentifrice, de la métallurgie, comme fondant, et est également utilisé dans les pesticides ...etc. Le NaF est une source courante de fluorure dans la production de médicaments et est utilisé pour prévenir les caries (**Ojima, 2000**). Cependant, des préoccupations ont émergé concernant le niveau optimal d'exposition au NaF, en particulier dans les régions présentant des concentrations naturellement élevées en fluorure ou où la supplémentation en fluorure est courante.

L'ingestion chronique de fluorure excessive, au-delà des niveaux recommandés pour la santé dentaire, a été associée à la fluorose osseuse, une affection débiliteuse caractérisée par des déformations osseuses, une raideur articulaire et un risque accru de fracture. La fluorose osseuse résulte de la substitution du fluor pour l'hydroxyapatite dans l'os, ce qui affaiblit sa structure et entraîne des altérations morphologiques et fonctionnelles. De plus, une ingestion excessive et prolongée de fluorure peut également entraîner des effets néfastes sur d'autres organes cibles tels que les reins et le foie. Les reins jouent un rôle crucial dans l'élimination du fluorure du corps, mais une exposition prolongée à des niveaux élevés peut entraîner une néphrotoxicité, perturbant la fonction rénale et conduisant à des complications telles que la lithiase rénale et l'insuffisance rénale (**Ulla et al., 2017**). La toxicité rénale des ions fluor est un problème ancien, notamment en anesthésie, où les anesthésiques halogènes sont largement utilisés. En effet, certains libèrent un ion fluor lors de leur métabolisme hépatique (**Azab et al., 2018**). De même, le foie est impliqué dans le métabolisme et l'élimination des substances toxiques, mais une accumulation excessive de fluorure peut perturber ses fonctions métaboliques et conduire à des lésions hépatiques. Par conséquent, une compréhension approfondie des effets néfastes de l'ingestion excessive de fluorure sur la santé humaine est essentielle pour informer les politiques de santé publique et promouvoir des stratégies de prévention efficaces (**OMS, 2007 ; Li et al., 2019**).

Le NaF est notamment par son ion fluorure, l'élément le plus électronégatif dans la nature, une molécule génératrice du stress oxydatif. L'ion fluorure (F<sup>-</sup>) traverse les membranes cellulaires très rapidement et se distribue dans les divers organes. Le stress oxydant constitue un des mécanismes soulignant l'intoxication au fluorure. La génération de radicaux libres, la peroxydation lipidique, et l'altération des systèmes de protection antioxydante sont considérées comme jouant un rôle important dans les effets toxiques du fluorure (**Sohrab and Mohsen , 2020**). En plus, les effets du fluor sont à la fois activateurs et inhibiteurs sur les enzymes. L'inhibition de succinate déshydrogénase par l'ion fluorure va entraîner une diminution de la synthèse d'ATP (**Fishta et al., 2024**).

En clinique, une suspension orale de charbon actif doit être envisagée en cas d'intoxication lorsqu'une décontamination gastro-intestinale d'une toxine ingérée est indiquée. Le carbone actif a une structure poreuse complexe ainsi qu'une surface hétérogène, et une structure chimique complexe et variée (**Hoegberg et al., 2021**). Le carbone activé contient une surface acide, il préfère donc l'adsorption de l'ion fluorure, en particulier dans l'environnement acide et ce processus dominant est considéré pour éliminer les ions fluorures des solutions (**Pang et al., 2020**). Le charbon actif est plus efficace lorsqu'il est administré dans l'heure suivant l'ingestion de la toxine. Le charbon végétal activé est proposé pour lutter contre la diarrhée, les ballonnements, les flatulences et contre certaines formes d'intoxication (**Silberman et al., 2023**). Le carbone actif a une structure poreuse complexe ainsi qu'une surface hétérogène et variée. Le carbone activé contient une surface acide, il préfère donc l'adsorption de l'ion fluorure, en particulier dans l'environnement acide et ce processus dominant est considéré pour éliminer les ions fluorures des solutions (**Pang et al., 2020**).

L'objectif de la présente étude expérimentale est d'étudier la toxicité hépato-rénale induite par le NaF et le rôle préventif de charbon active chez le rats *Albino wistar*. Ce travail comprend trois parties :

- ***La première partie est une synthèse bibliographique***
- ***La deuxième partie comporte le travail expérimental***
- ***La troisième partie englobe les résultats et la discussion.***

Enfin, on termine par une conclusion générale et des perspectives.

***Partie I :***

***Synthèse Bibliographique***

- ***Chapitre 1 : Fluorure et Produits Fluorés***
- ***Chapitre 2 : Toxicité par le Fluorure et les  
Produits Fluorés***



# *Chapitre 1 :*

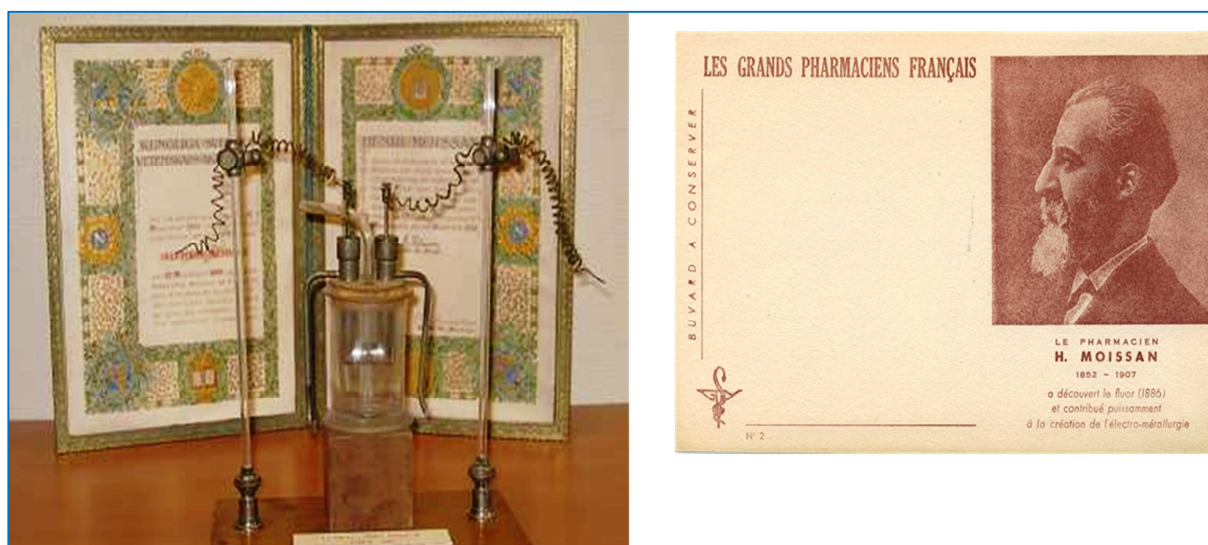
*Fluorure et Produits Fluorés*

## 1. Historique

L'histoire de la découverte et de l'utilisation du fluor entrelace d'importantes contributions de divers scientifiques à travers les siècles. La description de la fluorine par Georgius Agricola en **1529** marque la première mention enregistrée d'un minéral contenant du fluor, préparant le terrain pour des investigations futures. Avançons rapidement jusqu'au XVIIIe siècle, où la découverte de l'acide fluorhydrique par un souffleur de verre anglais inconnu en **1720** a jeté les bases de recherches ultérieures. L'isolement de l'acide fluorhydrique par Carl Wilhelm Scheele en **1771** et la réalisation subséquente par André-Marie Ampère en **1811** que le fluor était un élément distinct semblable au chlore, ont alimenté la compréhension croissante de la chimie du fluor (**Aigueperse et al., 2000**).

Malgré ces avancées, l'isolement du fluor élémentaire est resté un objectif insaisissable jusqu'à la percée d'Henri Moissan en **1886**, ce qui lui a valu le prix Nobel de chimie (**Figure 1**). Moissan réussit à vaincre ces difficultés en faisant agir un courant électrique sur de l'acide fluorhydrique anhydre et isola le fluor en juin 1886. Avant sa découverte, il avait réalisé une analyse critique de tous ses prédécesseurs dans le domaine de la chimie du fluor. Après avoir isolé le fluor, Moissan explora toutes les propriétés du gaz, qu'il décrivit dans une trentaine de mémoires. Il travailla ensuite au perfectionnement du four électrique et réussit la fabrication artificielle de microscopiques cristaux de diamant (**Unde et al., 2018**).

La révolution industrielle du fluor a commencé pendant la Seconde Guerre mondiale, notamment grâce à son application dans le projet Manhattan pour la séparation des isotopes de l'uranium. Simultanément, les efforts de commercialisation de DuPont, notamment avec les gaz réfrigérants (Fréon) et le plastique polytétrafluoroéthylène (Téflon), ont propulsé le fluor dans une utilisation industrielle généralisée. Grâce aux efforts collaboratifs des scientifiques et des pionniers industriels, le fluor est passé d'une curiosité de laboratoire à un composant vital dans divers processus industriels, laissant une marque indélébile sur la chimie et la technologie modernes (**Kanduti et al., 2016**). Dans les années **1930**, des expériences systématiques sur les animaux et des études épidémiologiques humaines ont démontré une relation de cause à effet entre les niveaux de fluorure présents dans l'eau potable et l'émail marbré (**Duffin et al., 2022**).



**Figure 1.** Diplôme Nobel d’Henri Moissan et cellule électrolytique de production de fluor. Henri Moissan (1852-1907) Premier Noble de chimie français. (Site1)

## 2. Définition

Le fluor est un élément gazeux hautement réactif, de couleur vert-jaune pâle, avec le symbole chimique (**F**) et le numéro atomique (**9**). C'est le plus léger des halogènes et il existe sous forme de molécule diatomique (**F<sub>2</sub>**) dans des conditions normales. Le fluor est un élément réactif présent dans l'atmosphère, la lithosphère, la biosphère et l'hydrosphère. C'est l'élément le plus électronégatif, ce qui le rend hautement réactif et capable de former des composés avec presque tous les autres éléments, à l'exception de quelques gaz nobles. Il joue des rôles cruciaux dans divers processus industriels, dans la pharmacologie et dans la science des matériaux (Šket *et al.*,2017).

## 3. Caractéristiques physico-chimiques

Le fluor, membre du groupe des halogènes, se distingue dans le tableau périodique pour ses attributs physico-chimiques extraordinaires, sa réactivité et ses applications polyvalentes (**Figure 2 et Tableau 1**). Cette exploration exhaustive plonge dans la nature multi-facette du fluor, englobant ses propriétés physiques, son comportement chimique, ses schémas de réactivité et ses diverses applications dans différents domaines scientifiques (**Johnston *et al.*, 2020**).

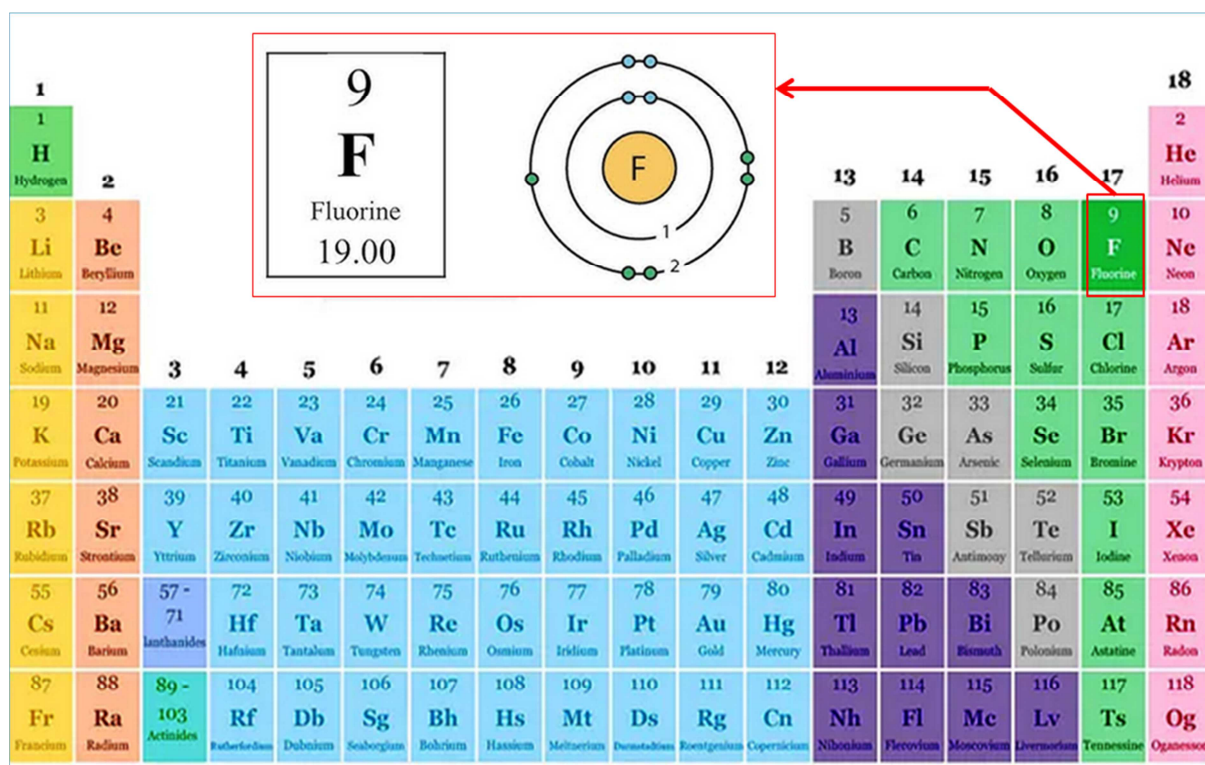


Figure 2 : Structure atomique et le placement de fluorure dans le tableau périodique ( Site 1)

Tableau 1 : caractéristique physico-chimique de fluorure (Christophoridis *et al.*, 2015).

Parameters	Description
Appearance	<b>Gas:</b> very pale yellow <b>Liquid:</b> bright yellow <b>Solid:</b> alpha(opaque), beta (transparent)
Atomic number (Z)	9
Group	Group 17 (Halogen group)
Atomiv weight	18.99
Phase at standard °C	Gas
Melting point	-219.67 °C, -363.41 °F
Boiling point	-188.11 °C, -306.60 °F
Density (at STP)	1.696 g/L
Heat of vaporisation	6.51 kJ/mol <sup>l</sup>
Oxidation sates	-1, 0 (oxidizes oxygen)
Electronegativity	Pauling scale: 3.98
Ionization energies	1st: 1681 kJ/mol

### **3.1. Caractéristiques physiques**

Le fluor, caractérisé par sa couleur vert-jaune pâle distinctive et son odeur irritante, existe à température ambiante sous forme de gaz légèrement coloré. Sa nature volatile est soulignée par un point d'ébullition de  $-188^{\circ}\text{C}$  et un point de fusion de  $-219,6^{\circ}\text{C}$ . Malgré son état gazeux, le fluor peut se transformer en liquide jaune lorsqu'il est refroidi, révélant son comportement dynamique sous des conditions de température variables. De plus, la masse atomique du fluor d'environ 19 en fait le plus léger des halogènes, une propriété aux implications profondes pour sa réactivité et ses interactions chimiques (**Emsley , 2001**).

#### **➤ Électro-négativité et énergie d'ionisation**

Célèbre pour son électro-négativité exceptionnelle, le fluor présente une valeur d'électro-négativité de Pauling de 3,98, dépassant celle de tous les autres éléments. Cette électro-négativité découle de la forte charge nucléaire du fluor et de sa petite taille atomique, facilitant sa capacité à attirer les électrons dans les liaisons chimiques . La formidable première énergie d'ionisation de 1680,6 kJ/mol souligne davantage la réactivité du fluor, signifiant l'énergie substantielle requise pour extraire un électron d'une mole d'atomes de fluor. Cette haute énergie d'ionisation contribue à la propension du fluor à l'oxydation et à son rôle en tant qu'agent oxydant puissant dans diverses réactions chimiques (**Johnston and Strobel, 2020**).

### **3.2. Caractéristiques chimiques et pouvoir oxydant**

La réactivité inégalée du fluor est une caractéristique distinctive de son comportement chimique, résultant de son importante affinité électronique et de son électronégativité. En tant qu'un des agents oxydants les plus puissants connus de la science, le fluor présente une remarquable capacité à oxyder un large éventail de substances. Ce pouvoir oxydant élevé permet au fluor de former des composés avec presque tous les éléments, à l'exception seulement de l'hélium et du néon. Notamment, le fluor peut atteindre les états d'oxydation les plus élevés possibles dans d'autres éléments, conduisant à la formation de divers fluorures caractérisés par des propriétés chimiques distinctes et des schémas de réactivité (**Mahmoud et al., 2020**).

➤ **Interactions avec les métaux et formation de complexes**

L'affinité du fluor pour les métaux est démontrée par sa capacité à former des complexes métallo-fluorures stables, en particulier avec des métaux tels que l'aluminium, le calcium et le magnésium. Ces complexes jouent des rôles significatifs dans divers processus naturels et industriels, influençant des phénomènes allant de la résistance à la corrosion aux interactions biochimiques (Lubojanski *et al.*, 2023). La stabilité des complexes métallo-fluorures met en évidence la chimie de coordination unique du fluor et sa capacité à moduler les propriétés des composés contenant des métaux (Ahmad *et al.*, 2022).

**4. Distribution mondiale de fluorure**

Dans les zones arides et semi-arides régions, la concentration de fluorure dans les eaux souterraines est maximum. Cependant, la majeure partie des eaux souterraines de la planète est observé dépasser la limite standard de concentration de fluorure, comme suggéré par l'OMS (Devi *et al.*, 2022). Selon les lignes directrices de l'OMS, la concentration de fluorure dans l'eau potable doit être plage de 0,5 à 1,5 mg/L, ce qui est généralement sans danger. Cependant, la quantité peut varier entre 0,5 et 1,0 mg/L selon variables climatiques telles que la température (Ahmad *et al.*, 2022). La **Figure 3** démontre la distribution mondiale de fluorure.

**5. Sources et teneurs environnementales des fluorures**

Le fluorure est présent dans l'air, le sol, l'eau et dans presque tous les aliments. L'activité volcanique, l'altération de l'atmosphère et les fumées rejetées par différentes industries de produits chimique libèrent les fluorures dans l'environnement (**Figure 4**).

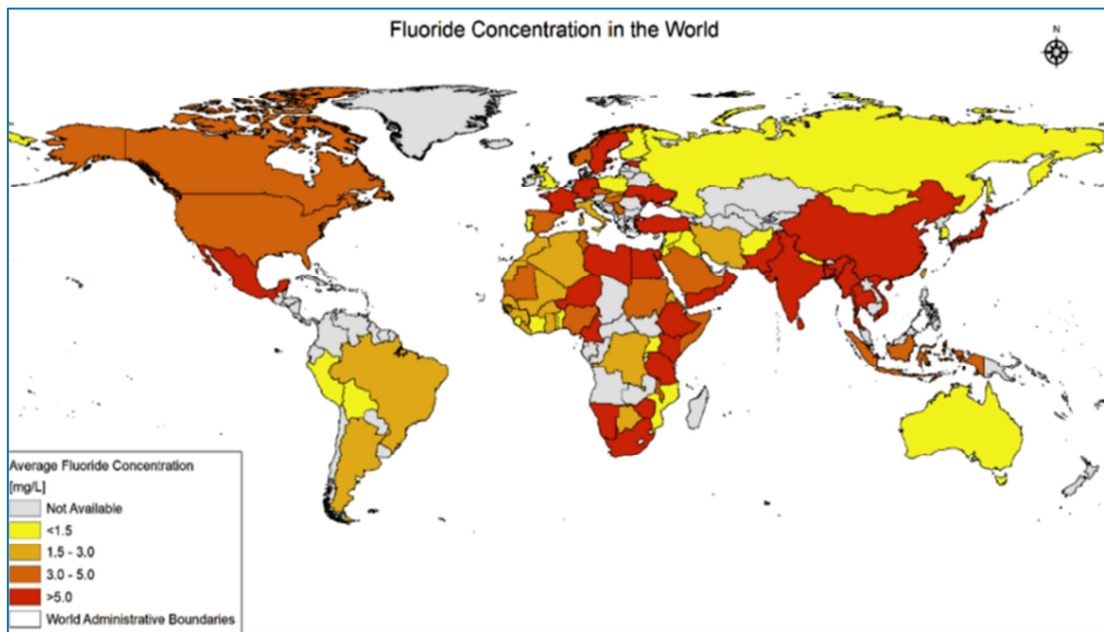


Figure 3 : Distrubution mondiale du fluorure (Ahmad *et al.*, 2022).

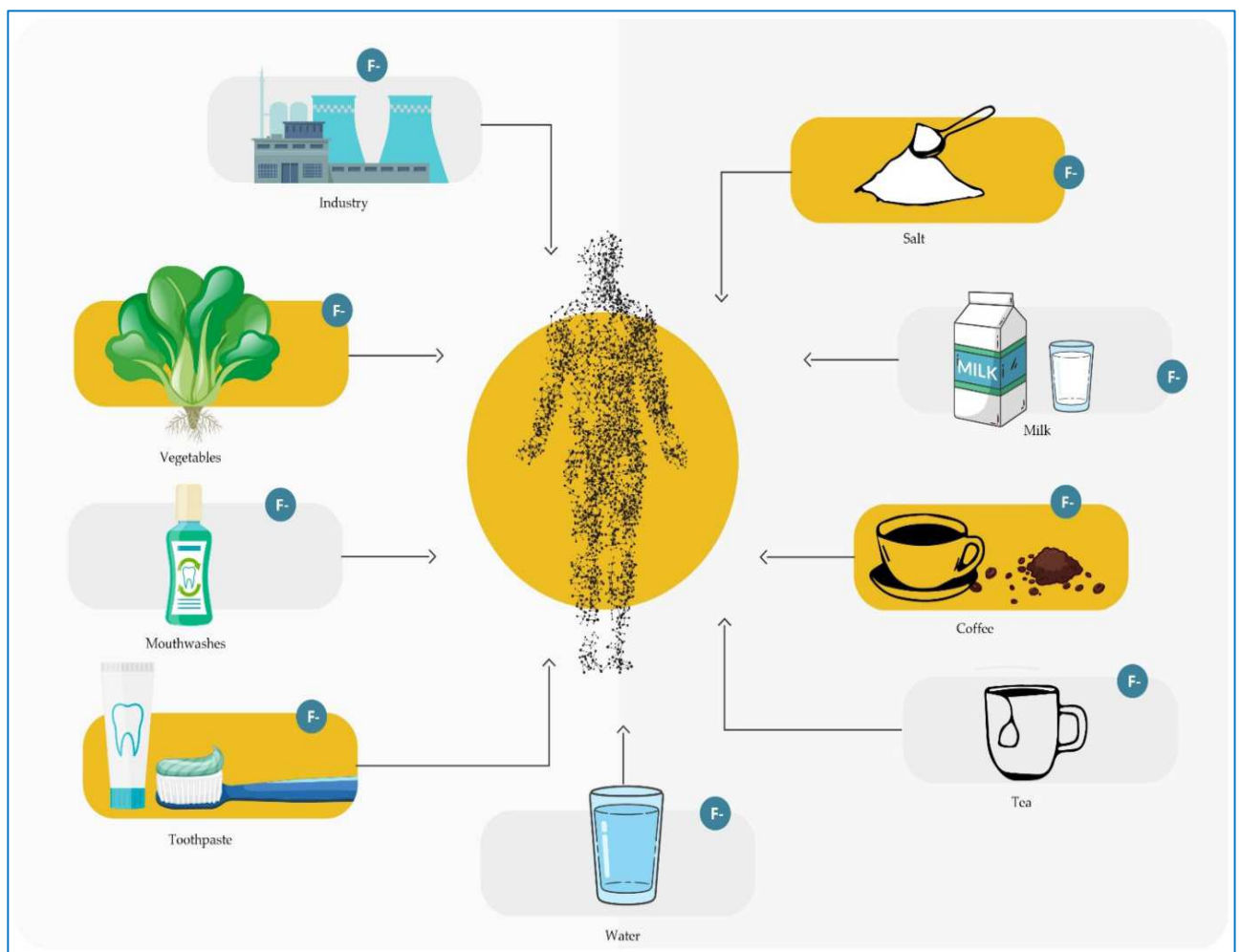


Figure 4 : Sources du fluorure (Lubojanski *et al.*, 2023).

### 5.1. Sources naturelles

Le fluorure (F<sup>-</sup>) est la forme anionique de l'élément fluor (F), l'halogène le plus électronégatif et le plus réactif. C'est pourquoi il n'est pas retrouvé dans la nature sous sa forme élémentaire mais se présente toujours sous un état d'oxydation de (-1). Il est naturellement présent dans la croûte terrestre et occupe le 13ème ou le 17ème rang dans l'ordre d'abondance soit une proportion de 0,032% de la croûte terrestre. Mais sa teneur est plus élevée dans les régions volcaniques actives ou inactives. Par exemple, les sources chaudes et les geysers du Parc National de Yellowstone aux États-Unis contiennent jusqu'à 50 mg F<sup>-</sup>/L (Guilleux *et al.*, 2015). Le **Tableau 2** donne les concentrations de fluorures rencontrées dans le milieu naturel. Le fluorure est libéré dans l'environnement à partir de trois principales sources naturelles : L'altération des roches minérales riches en fluorures, l'activité volcanique et les aérosols des eaux marines (Christophoridis *et al.*, 2015).

**Tableau 2** :Taux naturelles des fluorures dans l'environnement (Guilleux *et al.*, 2015).

Type de source	Concentration en fluorure
Sols sablonneux	20-76 mg/kg
Sols argileux	~2 640 mg/kg
Eau de mer	0,77-1,40 mg/L
Eau douce	5-6 mg/L
Air (résidentiel/rural)	0,17-5,1 µg/m <sup>3</sup>
Végétaux	< 10 mg/kg
Humain	0,1-1,5 mg/kg

#### ➤ Sources minérales

La plus grande source naturelle est l'altération des minéraux riches en fluorures telles que la fluorapatite (Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>F), la fluorite/fluorine (CaF<sub>2</sub>) et la cryolite (Na<sub>3</sub>AlF<sub>6</sub>). Le **Tableau 3** montre différents minéraux de fluorures parmi les plus fréquemment rencontrés dans la croûte terrestre. La présence de fluorure peut influencer la solubilité minérale, ainsi les apatites ayant une forte proportion de fluorures sont plus solubles que les apatites pures (Christophoridis *et al.*, 2015). La présence de fluorures dans les eaux souterraines dépend des caractéristiques géologiques, chimiques (acidité du sol et des roches, action d'autres éléments chimiques) et physiques (température, profondeur) de l'aquifère. En général, les eaux souterraines sont plus riches en fluorures que les eaux de surface à cause du temps de contact plus important de l'interaction roche-eau (Devi *et al.*, 2022).



**Tableau 3 : Minéraux de fluorures les plus fréquents dans la croûte terrestre (Christophoridis *et al.*, 2015).**

Nom	Formule chimique
Fluorapatite	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$
Fluorapatite	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$
Fluorite	$\text{CaF}_2$
Cryolite	$\text{Na}_3\text{AlF}_6 \cdot \text{K}_2(\text{Mg,Fe})_4(\text{Fe,Al})_2[\text{Si}_6\text{Al}_2\text{O}_{20}](\text{OH})_2(\text{F,Cl})_2$
Biotite	$(\text{Ca,Na,K})_{0-1}, (\text{Ca,Fe,Li,Mg,Mn,Na})_2, (\text{Al,Cr,Fe,Mg,Mn,Ti})_5$
Amphiboles	$(\text{Al,Si,Ti})_8\text{O}_{22}$
Micas	$(\text{OH,F,Cl})_2$
Topaze	$\text{Al}_2(\text{F,OH})\text{SiO}_4$
Cryolite	$\text{Na}_3\text{AlF}_6$

➤ **Sources volcaniques**

Les volcans constituent la deuxième source naturelle de fluorures dans les eaux naturelles. Les panaches volcaniques sont constitués d'un mélange turbulent de gaz, de particules solides et de gouttelettes de solutions acides émis à haute température pendant les épisodes éruptifs. Le fluor magmatique est alors libéré sous forme de fluorure d'hydrogène (HF) gazeux. Toutefois le fluorure d'hydrogène (gazeux) étant très soluble dans les magmas, seulement ~20 % du HF gazeux serait libéré dans l'atmosphère. En outre la concentration décroît rapidement avec la distance en s'éloignant des points d'émission (Liteplo *et al.*, 2002). En outre, les sites géothermiques constituent d'excellentes sources de fluorures dans les eaux naturelles. Dans de telles conditions, la solubilité du fluorure augmente avec la température et les fluorures peuvent également être ajoutés à l'eau souterraine par dissolution du fluorure d'hydrogène gazeux (Nichole *et al.*, 2020).

➤ **Les aérosols marins**

La troisième source naturelle de fluorure vers les continents est celle des aérosols marins, estimée à environ 20 km de fluorures inorganiques chaque année. Les formes habituelles de fluorure dans l'environnement sont : Ion fluorure ( $\text{F}^-$ ), Acidehydrofluorique (HF), Fluorite ( $\text{CaF}_2$ ), Fluorapatite ( $\text{Ca}_5\text{F}(\text{PO}_4)_3$ ), Fluorure de sodium (NaF), Acide fluorosilicique ( $2\text{H}_2\text{SiF}_6$ ), Fluosilicate de sodium ( $\text{Na}_2\text{SiF}_6$ ), Cryolite ( $\text{Na}_3\text{AlF}_6$ ), Fluorure d'aluminium ( $\text{AlF}_3$ ) (Aigueperse *et al.*, 2000).

## **5.2. Source alimentaires**

➤ **Eau** : Les sources d'eau naturelle contiennent des concentrations variables de fluor, influencées par des facteurs géologiques. Alors que l'eau de mer contient environ 1 mg/L de fluorure, les rivières et les lacs en ont moins de 0,5 mg/L. Les sources souterraines peuvent avoir des niveaux de fluorure plus élevés, surtout dans les régions avec des types de roches spécifiques (**Lubojanski et al., 2023**). Les niveaux de fluorure optimaux dans l'eau potable sont d'environ 0,7 mg F/L, avec des concentrations supérieures à 5 mg F/L considérées comme des eaux médicinales. Cependant, dans certaines régions, les niveaux de fluorure dépassent les limites de sécurité, présentant des risques de fluorose. L'eau potable est la principale source d'apport en fluor, influencée par les niveaux de fluorure et la consommation quotidienne, le climat jouant également un rôle (**Köseoğlu, 2022**).

➤ **Boissons et aliments transformés** ; Divers aliments et boissons contiennent différents niveaux de fluor. Les légumes et les fruits en ont généralement de faibles quantités, tandis que des céréales comme l'orge et le riz, ainsi que des légumes-racines comme le taro, les ignames et le manioc, contiennent des niveaux plus élevés. La viande, le poisson et les concentrés de protéines de poisson contribuent également à l'apport en fluor. Le lait contient généralement des niveaux faibles, tandis que les feuilles de thé ont la concentration la plus élevée. De plus, les boissons et aliments transformés contiennent souvent du fluor en raison de sa présence répandue dans l'eau, même dans les régions sans approvisionnement en eau fluorée (**Guilleux et al., 2015**)

➤ **Boissons au thé** : Les plantes de thé absorbent le fluor du sol, ce qui entraîne une augmentation des niveaux de fluor dans les feuilles de thé, surtout les plus anciennes. Le thé noir infusé et les boissons glacées commerciales contiennent des quantités variables de fluor. Une consommation excessive de thé a été associée à la fluorose squelettique en raison d'une forte ingestion de fluor (**Mahmoud et al., 2020**).

➤ **Viande Désossée Mécaniquement** : Les produits à base de viande désossée mécaniquement comme les doigts de poulet et les nuggets contiennent des niveaux plus élevés de fluor en raison de la contamination par des particules osseuses lors du processus de désossage mécanique. En particulier, les bâtonnets de poulet ont été trouvés à contenir en moyenne 3,6 ppm de fluor (**Zohoori and Buzalaf , 2022**).

### **5.3. Sources industrielles**

➤ **Air** : L'exposition au fluorure se produit par inhalation dans les zones où il y a combustion de charbon contenant du fluorure, production d'engrais phosphatés et activité volcanique, ainsi que dans les lieux de travail industriels tels que l'aluminium, les engrais, la production de fer, le raffinage du pétrole, la production de semi-conducteurs et d'acier (**Kanduti et al.,2016**). Les activités industrielles libèrent des fluorures dans l'air, avec des niveaux plus élevés observés dans des régions comme le Maroc et la Chine. Dans certaines régions chinoises, la combustion intérieure de charbon à haute teneur en fluorure aggrave les niveaux de fluorure dans l'air, conduisant à la fluorose chez des millions d'individus (**Ahmad et al., 2022**).

➤ **Cosmétiques et produits dentaires** : Les fluorures sont couramment présents dans les produits quotidiens de soins dentaires tels que le dentifrice, le bain de bouche et les gels, les processus de fabrication entraînant parfois des concentrations de fluorure élevées. Les enfants, en particulier, sont exposés au fluorure par le biais de ces produits, notamment le dentifrice contenant 1,0 à 1,5 g/kg de fluorure et les solutions ou gels de fluorure pour les traitements topiques allant de 0,25 à 24,0 g/kg (**Guth et al., 2020**). De plus, des comprimés de fluorure avec des concentrations de 0,25 à 0,5 ou 1,0 mg par comprimé sont utilisés pour prévenir la carie dentaire. Cependant, des recherches suggèrent que de nombreux enfants peuvent ingérer plus de fluorure uniquement par le dentifrice que l'apport quotidien recommandé. Cela souligne l'importance de surveiller les pratiques d'hygiène dentaire des enfants pour s'assurer qu'ils ne dépassent pas les niveaux de fluorure sûrs (**Mahmoud et al., 2020 ; Devi G et al., 2022**).

➤ **Médicaments et produits pharmaceutiques** : Les produits pharmaceutiques fluorés, qui contiennent une liaison carbone-fluor, sont couramment utilisés en médecine. Bien que la plupart de ces médicaments conservent leur intégrité et ne se décomposent pas en fluorure dans le corps, certains, comme la ciprofloxacine, ont été trouvés à libérer du fluorure lors de leur décomposition, constituant une source significative d'exposition au fluorure pour certaines personnes (**Langer et al.,2003**). De plus, l'utilisation à long terme de médicaments tels que l'aspirine a été associée à une toxicité au fluorure. Des médicaments spécifiques tels que le fluorure de sodium pour le traitement de l'ostéoporose, l'acide niflumique pour l'arthrite rhumatoïde (**Ahmad et al., 2022**).

## **6. Utilisations et implications**

Les propriétés physicochimiques diverses du fluor sous-tendent ses nombreuses applications à travers de nombreux domaines scientifiques et secteurs industriels. De son rôle dans les produits pharmaceutiques et la science des matériaux à son utilisation dans la synthèse chimique et les techniques analytiques, la polyvalence du fluor est exploitée dans des contextes divers.

### **6.1. Traitement de l'eau potable**

Le fluorure est parfois ajouté à l'eau potable à des concentrations contrôlées pour prévenir la carie dentaire. C'est une mesure de santé publique largement répandue dans de nombreux pays. La fluoration de l'eau, dans laquelle une quantité contrôlée de fluorure (**Iheozor-Ejiofor et al., 2015**). L'approvisionnement en eau potable a été considéré comme l'un des plus grands succès en santé publique au XXe siècle, et l'une des méthodes les plus populaires pour fournir systématiquement du fluorure à une grande population sans avoir besoin de sa participation active. Il est en fait pratiqué dans de nombreux pays à travers le monde. En 1945, la fluoration de l'eau publique a été mise en œuvre pour la première fois aux États-Unis, et a été recommandé par l'Organisation mondiale de la santé comme principale méthode d'administration du fluorure pour améliorer la santé buccodentaire (**Antoine et al., 2018**).

Aux États-Unis, trois produits chimiques sont utilisés pour fluorer l'eau potable : le *fluorure de sodium* (NaF) ; *fluorosilicate de sodium* (Na<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>); et *acide fluorosilicique* (H<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>). L'acide fluorosilicique est un sous-produit de la fabrication des engrais phosphatés. Elle est récupérée sous forme de vapeur, ce qui assure un haut degré de pureté. Le fluorure de sodium et le fluorosilicate de sodium sont fabriqués à partir d'acide fluorosilicique récupéré de cette manière. Le fluorosilicate de sodium est créé en neutralisant l'acide fluorosilicique avec de la soude caustique, elle-même un produit chimique de traitement de l'eau. Le fluorure de sodium est créé en neutralisant l'acide fluorosilicique avec du chlorure de sodium, du sel commun (**Šket et al., 2017**). Les anti-fluorisationnistes ont souligné que les services des eaux utilisent des produits chimiques fluorés de qualité industrielle, ce qui implique que des produits chimiques de qualité pharmaceutique devraient être utilisés à la place. Mais ils doivent tous répondre aux normes de la National Sanitation Foundation et de l'American Water Works Association. Les composés fluorés de qualité pharmaceutique sont utilisés pour fabriquer des médicaments sur ordonnance, et non pour le traitement de l'eau (**Site 3**).

## **6.2. Prévention des caries dentaires**

La carie dentaire est le problème le plus fréquent chez les enfants. Le fluorure joue un rôle important dans la réduction du risque de fluoration de l'émail et la prévention de la carie dentaire, en particulier pendant la période de croissance des dents (**Shaz et al., 2022**). L'Académie européenne de dentisterie pédiatrique recommande que tout le monde, y compris les femmes enceintes, utilise du dentifrice au fluorure comme mesure préventive de base contre la carie. La façon la plus efficace de prévenir la carie dentaire est de se brosser les dents deux fois par jour (**Angeles et al., 2012 ; Diwakar et al., 2024**). Le fluorure interagit avec l'émail des dents en raison de sa grande affinité avec les minéraux. L'émail dentaire, composé principalement d'hydroxyapatite minérale ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 (\text{OH})_2$ ), réagit avec le fluorure pour former de la fluorapatite ( $\text{Ca}_5 (\text{PO}_4)_3 \text{F}$ ). Dans des conditions normales, des bactéries telles que *Streptococcus mutans* fermentent le long de l'émail, produisant de l'acide qui dissout progressivement l'hydroxyapatite (un pH critique de 5,5) (**Nichole et al., 2020**).

## **6.3. Médicaments et agents utilisés en médecine**

Le fluorure est un puissant catalyseur pour la formation du tissu osseux, affectant à la fois le processus de formation osseuse et augmentant sa densité. Grâce à cela, il est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose comme médicament de première ligne (bisphosphonate - 3<sup>ème</sup> génération). Lorsqu'ils sont systématiquement utilisés, ces médicaments fournissent 10 à 25 mg de NaF/jour, ce qui est susceptible d'être une source importante de cet ingrédient dans l'organisme (**Mizuta et al., 2019**). Une autre façon d'utiliser les composés fluorés en médecine est par des tests diagnostiques. Les diagnostics modernes utilisent la tomographie par émission de positons à l'aide de fluorure, ce qui permet d'évaluer les processus physiopathologiques dans le contexte et l'ostéoporose, ainsi que les méthodes innovantes de traitement médicamenteux pour cette maladie et d'autres maladies métaboliques des os (**Langer et al., 2003**). L'acide neflumic est également utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, et le rinçage de la bouche à base de fluorure est utilisé pour prévenir les caries (**Devi et al., 2022**).

#### **6.4.Produits cosmétiques**

L'introduction du fluorure dans l'approvisionnement général en eau a généralement amélioré la santé dentaire en général. Les premières observations sur les effets bénéfiques du fluorure remontent au XXe siècle, lorsque des rapports indépendants d'Italie, d'Amérique et du Royaume-Uni ont indiqué une relation entre les dents brunes tachetées et un faible taux de carie dentaire. Le fluorure a été utilisé pour la première fois dans l'eau potable à Grand Rapids, au Michigan, en 1945 pour prévenir les caries (**Nichole et al., 2020**). Les fluorures sont présents dans les produits d'usage quotidien tels que les bains de bouche, les dentifrices et les cosmétiques. Des matières premières telles que le carbonate de calcium, le talc et la craie sont utilisées pour fabriquer ces produits, augmentant les niveaux de fluorure entre 800 et 1000 ppm (**Shaz et al., 2022**).

Divers produits contenant des fluorures sont utilisés pour minimiser la carie dentaire chez les enfants. Ils comprennent un dentifrice avec 1,0 à 1,5 g de fluorure, une solution de fluorure et des gels de fluorure, correspondant au traitement topique entre 0,25 et 24,0 g /kg de fluorure, et des comprimés de fluorure avec environ 0,25, 0,50 et 1,0 mg de fluorure par comprimé, qui sont responsables du contact direct du fluorure chez les enfants (**Iheozor-Ejiofor et al.,2015**). Les substances perfluoroalkyliques et polyfluoroalkyles , une classe de produits chimiques hautement persistants et potentiellement toxiques, sont ajoutées aux cosmétiques pour augmenter leur durabilité et leur résistance à l'eau (**Lara et al ., 2018**).

#### **6.5. Apport alimentaire de suppléments de fluor et de fluorure**

Même si le fluorure est généralement présent dans notre vie quotidienne, nous le consommons en petites quantités. En général, il peut être trouvé dans la viande, le poisson et les céréales. Aux concentrations plus élevées, on peut également le trouver dans les anchois en conserve, les conserves, les produits moulus à base de viande de poulet (avec un pourcentage plus élevé d'os moulus), le lait de chocolat et certains compléments alimentaires pour bébé .La quantité de fluorure dans les aliments peuvent varier en fonction des matériaux utilisés lors de leur préparation. Par exemple, les ustensiles de cuisine en téflon constituent une importante source d'ions fluorure (**Adam, 2023**).

## **6.6. Dans l'industrie**

Les sources de fluorure dans l'environnement comprennent les usines industrielles telles que les alumineries produisant des briques de verre, la production d'acide fluorhydrique, les usines de carreaux et d'engrais phosphatés en plastique, ainsi que les industries utilisant du charbon non sulfuré à haute teneur en soufre pour l'énergie thermique. Les entreprises de haute technologie développant des semi-conducteurs et des circuits intégrés génèrent également d'importantes eaux usées industrielles contenant du fluorure (**Shaz et al., 2022**). Au Canada, quatre fluorures inorganiques sont utilisés dans le domaine de l'industrie. Le fluorure d'hydrogène est employé dans la production de cryolithe synthétique, de fluorure d'aluminium, d'alkylats pour l'essence automobile et de chlorofluorocarbones . Le fluorure de sodium (NaF) est utilisé comme agent de préservation dans la production de colles, de verre et d'émail, et comme flux dans la production d'acier et d'aluminium, ainsi qu'à des fins de préservation du bois. Le fluorure est utilisé industriellement dans un composé fluoré, la fabrication de céramique, de pesticides, de propulseurs d'aérosol, de réfrigérants, de verrerie (**Stephen et al., 2014**).

## *Chapitre 2 :*

*Toxicité par le fluorure et les produits fluorés*



## **1. Toxicité par les produits de fluorure**

Les différentes sources qui contribuent à l'absorption et à l'exposition au fluorure peuvent être classées comme suit : (A) systémiques/planifiées le lait, l'eau ou le sel fluorés, ou les suppléments de fluorure; l'ingestion accidentelle de dentifrice, l'ingestion de rinçage au fluorure, (B) la pollution de l'environnement, l'ingestion de revêtements de téflon sur les casseroles; l'exposition à des aliments/sol/pesticides, des médicaments d'ordonnance, le tabagisme; (C) l'application topique/planifiée de gels et de vernis par des professionnels; dentifrice, ou rinçages et gel à usage domestique; (C) produits topiques ou accessoires-empreintes d'alginat (**Angeles et al., 2012 ; Lubojanski et al., 2023**).

### **1.1. Toxicocinétique de fluor**

#### **1.1.1. Absorption**

Environ 90% du fluorure est absorbé dans le système gastro-intestinal. Les 10 % restants sont excrétés dans les matières fécales (**Domen et al.,2016 ; Ahmed et al.,2022**). La vitesse d'absorption est influencée par plusieurs autres facteurs, notamment la solubilité du composé fluoré ingéré. Les composés à haute solubilité, tels que le fluorure de sodium (NaF) et le fluorure d'hydrogène (HF), entraînent une absorption plus rapide (**Buzalaf et al., 2011**). Le fluorure est absorbé par diffusion passive sous forme d'HF dans des conditions acides, principalement dans l'estomac. Le taux d'absorption des ions fluorures (F<sup>-</sup>) dépend de l'acidité gastrique, du type de composé fluoré, de la fréquence de vidange gastrique et de la présence d'ions métalliques bivalents et trivalents. Les conditions acides croissantes de l'estomac accélèrent l'absorption de (F<sup>-</sup>), alors que la présence d'ions métalliques cationiques retarde l'absorption (**Angeles et al., 2012**).

L'absorption des composés gazeux se produit dans les parties supérieures des voies respiratoires, tandis que les composés particuliers se déposent dans différentes parties du système respiratoire, où ils sont absorbés en fonction de leur solubilité et de leur taille. De plus, les composés organiques fluorés utilisés comme anesthésiques inhalés sont également absorbés par les poumons (**Olivier et al., 2010 ; Strunecka and Strunecky, 2020**).

### **1.1.2. Distribution**

Après absorption, le fluorure est transporté dans la circulation sanguine et est répartie dans l'organisme. Le temps moyen de la concentration maximale est de 20 à 60 minutes après la consommation. Dans le plasma, les ions fluorures (F<sup>-</sup>) sont liés aux protéines plasmatiques. La concentration dépasse rarement 0,06 ppm (**Thangapandiyam and Miltonprabu, 2013**). Les adultes retiennent environ 36 % du fluorure, tandis que les enfants en retiennent environ 50 %, environ 99 % de ce fluorure se trouve dans les tissus minéralisés (os et dents) et 1 % dans les tissus mous (**Domen et al., 2016**).

#### ➤ **Oses et dents**

Le fluorure a une forte affinité pour les tissus calcifiés, comme les os et les dents, avec environ 99% du fluor dans le corps qui y est lié. Il se lie de manière réversible à des composés tels que l'apatite et d'autres phosphates de calcium présents dans ces tissus. Les ions fluorés (F<sup>-</sup>) présents dans le liquide extracellulaire pénètrent dans les cellules et remplacent les groupes (OH) dans le cristal osseux, formant ainsi une fluorohydroxy-apatite mixte (**Angeles et al., 2012**). Ce processus est rapide et réversible. Ensuite, le fluor s'accumule progressivement dans les parties les plus denses des tissus calcifiés de manière lente et irréversible. La relation stable entre le liquide extracellulaire et les sites d'hydratation osseuse en fait un indicateur biologique terminal. Pendant les phases de croissance, le taux de dépôt de fluor, à la fois en surface et en profondeur, est maximal car les cristallites sont plus petites et l'hydratation est plus élevée, ce qui facilite la diffusion du fluor (**Humayun et al., 2019**).

#### ➤ **Liquide céphalo-rachidien**

Le transport du fluor vers le liquide céphalo-rachidien est un mécanisme actif dans lequel la barrière hémato-encéphalique protège contre l'inondation excessive de fluor vers le cerveau. La concentration de fluor dans le liquide cérébral est inférieure à 50 % du fluor plasmatique total. La concentration de fluor dans le liquide cérébral peut augmenter avec l'intoxication sévère de fluor ou dans les patients avec les barrières hémato-cérébrales endommagées (**Johnston and Strobel., 2020**).

### **1.1.3. Excrétion**

La partie restante du fluorure absorbé est excrétée par les reins dans l'urine, l'excrétion par la salive et la sueur est négligeable. Les reins sont donc le seul organe humain qui aide à maintenir la concentration de fluorure dans notre corps (**Domen et al., 2016**). L'excrétion de fluorure par les reins représente de 35 % à 70 % du fluorure consommé chez les adultes. Par conséquent, des indicateurs d'exposition aiguë au fluorure peuvent être observés dans l'urine, plasma et salive (**Ahmed et al., 2022**).

## **2. Type de toxicité**

### **2.1. Toxicité aiguë**

L'intoxication aiguë au fluorure résulte de l'ingestion intentionnelle ou accidentelle de solutions ou de sels fluorés (ces derniers ont été confondus avec le sucre de confiserie et les œufs en poudre) et de l'absorption par les voies respiratoires et/ou la peau après les rejets de fluorure d'hydrogène gazeux. Quelle que soit la voie, les effets du fluorure sont les mêmes et des décès peuvent survenir. Si de faibles doses de fluorure sont bénéfiques pour l'intégrité générale des dents et os, une toxicité aiguë peut se produire. L'ingestion d'une dose élevée de fluorure sur une très courte période est susceptible d'entraîner un empoisonnement (**Zohoori and Duckworth, 2017**). Le niveau de risque minimal pour la prise orale quotidienne l'absorption du fluorure a été déterminée à 0,05 mg/kg/jour, basé sur une valeur non observable niveau d'effet indésirable de 0,15 mg fluorure/kg/jour pour augmenter le taux de fractures. Estimations des doses mortelles de fluorure chez l'homme a montré une large gamme de valeurs, de 16 à 64 mg/kg chez l'adulte et 3 à 16 mg/kg chez l'enfant. De plus, il n'y a rien de convaincantes preuves sur le rôle essentiel du fluorure élément pour la croissance humaine normale et développement (**Thangapandiyan and Miltonprabu, 2013**).

### **2.2. Toxicité chronique**

La toxicité chronique se produit lors d'une exposition prolongée à des niveaux élevés de fluorure. Lors d'expositions chroniques par exemple l'exposition professionnelle à des poussières contenant du fluorure, au fluorure d'hydrogène gazeux, utilisation prolongée de sources d'eau contenant des niveaux excessifs de fluorure. La gravité de ce problème dépendra de l'ampleur et de la durée de l'exposition (**Frank, 2012 ; Adam et al., 2023**). Étant donné que le fluorure cible principalement les tissus minéralisés, il présente un risque particulier pour les dents et les os, mais avec des caractéristiques distinctes. Pour les dents, le

risque est surtout critique pendant la phase de développement chez les enfants (effet systémique pré-éruptif), tandis que pour les os, le risque persiste tout au long de la vie. De plus, les mécanismes d'action du fluorure dans le développement de la fluorose dentaire et de la fluorose osseuse sont différents, étant donné que les dents (émail) et les os se forment de manière totalement différente (**Jaime et al ., 2019**).

### **3. Symptômes et mécanismes de toxicité**

Une dose toxique aiguë de 5 mg/kg peut provoquer divers effets tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, fatigue, somnolence, convulsions, arythmie cardiaque, coma, arrêt respiratoire et mort. Chez l'humain, on estime que la dose létale de fluorure de sodium (NaF) se situe entre 5 et 10 g (32 à 64 mg/kg). La toxicité du (F<sup>-</sup>) dépend du composé ingéré (**Vázquez et al ., 2018**). L'un des sels les plus solubles du (F<sup>-</sup>) inorganique est le (NaF), qui est plus toxique que les sels moins solubles du (F<sup>-</sup>) comme le CaF<sub>2</sub> (**OMS, 2002**). Les signes comprennent également une hypocalcémie et une hyperkaliémie, un coma avancé, des convulsions et des arythmies cardiaques. Généralement, la mort par ingestion excessive de fluorure se produit dans les 4 heures (**Angeles et al ., 2012**). Les effets toxiques du fluorure sont principalement dus à 4 actions différentes : **(A)** brûler les tissus (il forme de l'acide fluorhydrique qui a une action corrosive), **(B)** entrave la fonction nerveuse (par son affinité pour le calcium, nécessaire à la fonction nerveuse), **(C)** empoisonnement cellulaire (par l'inhibition des systèmes enzymatiques), et **(D)** entraver la fonction cardiaque (en provoquant un déséquilibre électrolytique conduisant à une hyperkaliémie) (**Thangapandiyan and Miltonprabu, 2013**).

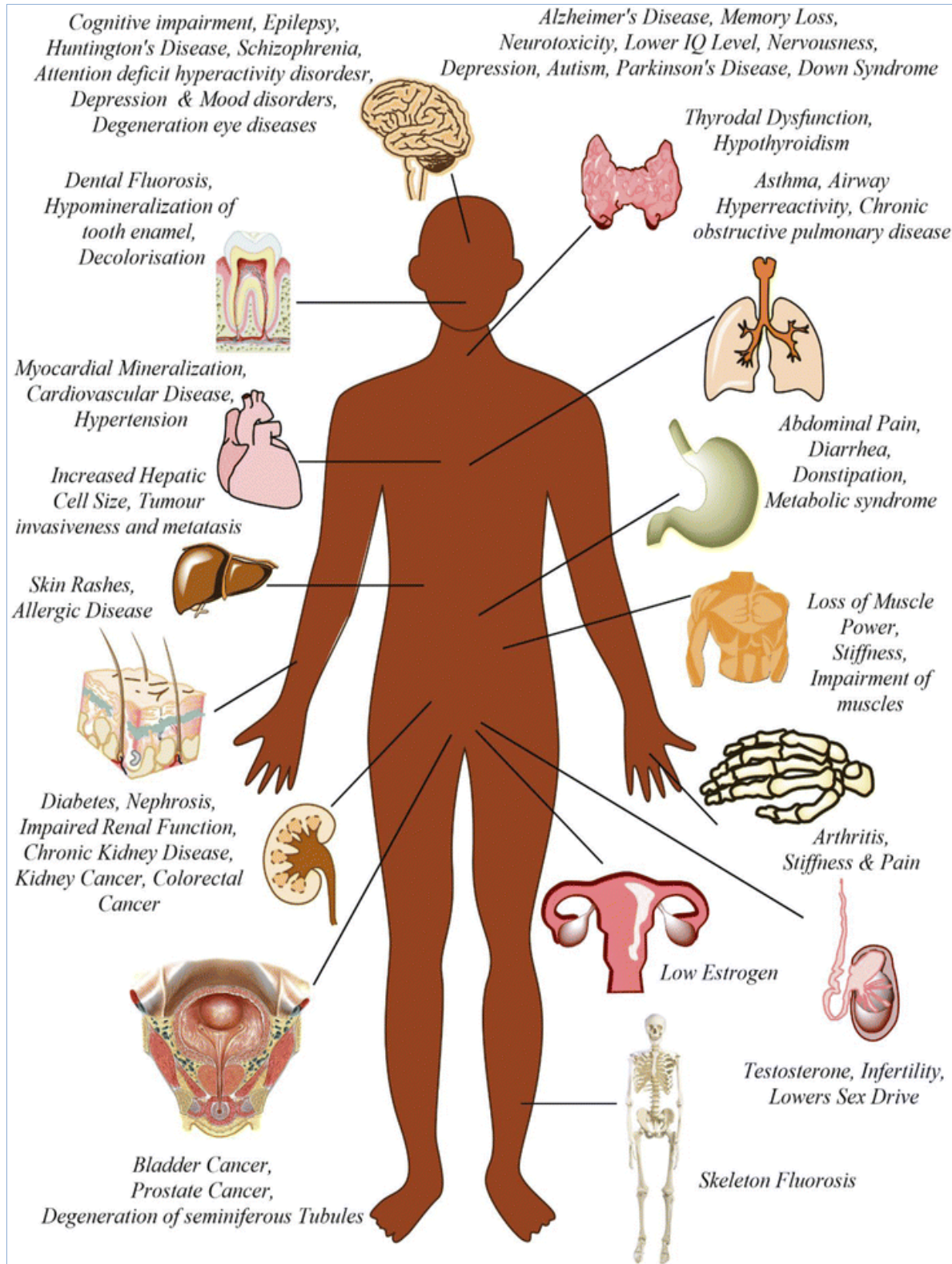
#### **4. Effets toxiques et organes cibles à la toxicité par le fluorure**

Le fluor est le premier élément chimique, et le plus réactif, du groupe des halogènes. Après absorption, le taux plasmatique est atteint en 30 minutes, puis l'ion F réagit avec le calcium et le magnésium et son stockage est principalement au niveau dentaire et osseux ((**Zohoori and Duckworth, 2017**). Le risque toxique aigu est lié au risque d'hypocalcémie et/ou d'hypomagnésémie, et le risque chronique est lié au stockage dans l'os et l'émail des dents, qu'il fragilise (fluorose dentaire ou osseuse). Les fluorures minéraux sont des dérivés inorganiques du fluor. Le plus fréquemment utilisé, et à l'origine des intoxications les plus fréquentes, est l'acide fluorhydrique (HF) (**Nichole et al., 2020**).

La toxicité aiguë est le fruit d'une action corrosive avec une nécrose de liquéfaction, qui précède de peu l'action du fluor avec son pouvoir complexant des ions calciums et magnésium. Quelle que soit l'exposition, une hospitalisation médicalisée est impérative du fait du risque d'hypocalcémie mortelle (**Bédry, 2019**). Le fluor présente une toxicité aiguë élevée : les principaux organes cibles sont les poumons, le foie et les reins. Le fluor est corrosif pour la peau, les muqueuses et les yeux. Les effets chroniques du fluor, très peu documentés, sont principalement respiratoires et leur sévérité varie selon les espèces (**Ahmad et al., 2022**). Les différents effets du fluor sur le corps humain sont présentés sur la **Figure 5**.

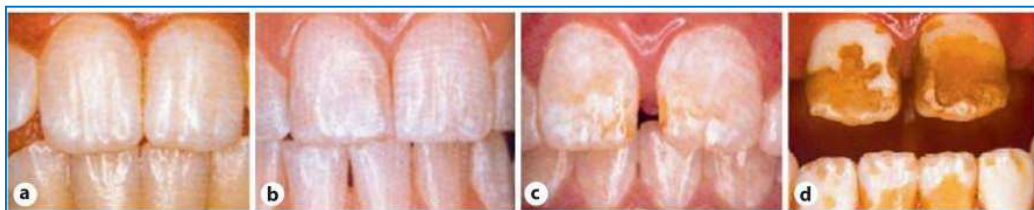
##### **4.1. Fluorose dentaire**

Le risque de développer des effets indésirables suite à une exposition au fluorure dépend de la dose. Normalement, la concentration de fluorure dans l'eau est maintenue entre 0,7 et 1,2 ppm. La toxicité chronique due à de faibles doses de fluorure survient après une exposition prolongée à des concentrations de fluorure supérieures à 1,5 ppm. Ce phénomène, appelé fluorose dentaire, se caractérise par des taches et une décoloration des dents (**Duffin et al., 2022**). La fluorose est généralement associée à une formation accrue de fluorapatite. La fluorapatite est structurellement plus faible que l'hydroxyapatite, et le remplacement de l'émail naturel par la fluorapatite augmente la fragilité des dents (**DenBesten and Li ,2011**).



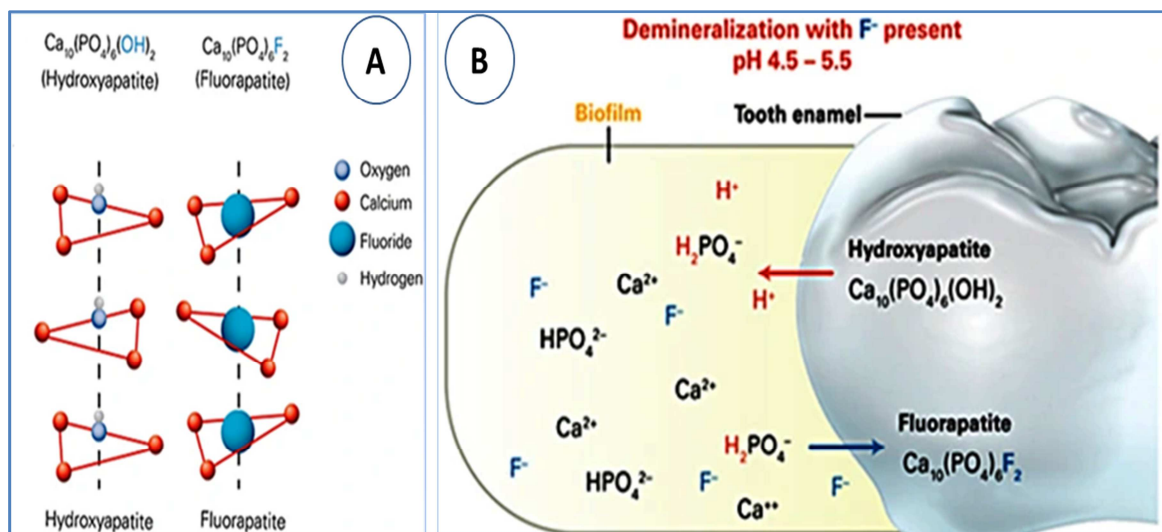
**Figure 5 :** Effets et organes cibles de fluorure chez l'homme (Ahmad *et al.*,2022).

La formation de fluorapatite est plus fréquente lorsque l'émail est en développement; ainsi, les vertébrés sont plus susceptibles de développer une fluorose dentaire pendant la croissance des dents (**Figure 6**). Chez les humains, les enfants jusqu'à l'âge de 8 ans sont les plus sensibles à la fluorose (**Nichole et al., 2020**). Selon la **Figure 7A**, les ions fluorure ( $F^-$ ) remplacent les groupes hydroxyle ( $OH^-$ ) dans l'hydroxyapatite pour former de la fluorapatite dans l'émail dentaire. Une partie du réseau cristallin de l'apatite est représentée montrant le remplacement de l'hydroxyde par le fluorure (**Angeles et al., 2012**). Dans des conditions cariogènes (**Figure 7B**), les glucides sont convertis en acides par les bactéries présentes dans le biofilm de la plaque. Lorsque le  $pH < 5,5$ , le liquide du biofilm devient sous-saturé en ions phosphate et l'émail se dissout pour rétablir l'équilibre. Lorsque le fluorure ( $F^-$ ) est présent, la fluorapatite est incorporée dans l'émail déminéralisé et la déminéralisation ultérieure est inhibée (**Consuelo et al., 2012**).



**Figure 6:** Fluorose dentaire (**DenBesten and Li, 2011**)

(a) Légère accentuation des périkymes, (b) Modéré, présentant un aspect blanc opaque, (c) Émail blanc opaque modéré avec quelques décolorations, (d) Sévère.



**Figure 7 :** Formation de fluorapatite (A) et mécanismes de fluorose dentaire (B) (**Consuelo et al., 2012**).

#### **4.2. Fluorose osseuse**

La fluorose squelettique est une maladie métabolique osseuse rare, caractérisée par une fixation osseuse massive du fluor ( $> 4 \text{ mg/L}$ ) dans les os pendant de nombreuses années, en affectant l'homéostasie du métabolisme minéral osseux, les rendant plus fragiles et déformés et provoquant des douleurs. Il en résulte des calcifications ligamentaires, accompagnées d'ostéopénie, d'ostéoporose et d'ostéomalacie à des degrés divers. Le fluorure a un effet sur les minéraux osseux, les cellules osseuses et l'architecture osseuse. Environ 10% des personnes atteintes de fluorose squelettique développent des complications neurologiques; se manifestant généralement par une radiculo-myélopathie (Younes *et al.*, 2008).

A faible dose, le fluor possède un effet bénéfique, car il favorise la production des ostéoblastes et donc la augmente la synthèse osseuse. En revanche à forte dose, le fluor va réagir avec le calcium de l'hydroxyapatite osseux pour former un complexe insoluble ( $\text{CaF}_2$ ). Ce sel sera éliminé par voie urinaire avec pour conséquence une augmentation du fluorure et une diminution des concentrations en calcium de la matrice osseuse. Le résultat de ces deux effets conduit à une augmentation de la densité (stimulation de la formation osseuse), mais une diminution de la résistance des os (décalcification) (Shen *et al.*, 2019).

#### **4.3. Hépto-toxicité**

Le foie est l'organe métabolique fondamental responsable de la détoxification oxydative des composés xénobiotiques et tout trouble du foie entraîne des difficultés des systèmes biologiques. Le principal trouble hépatique est l'altération des voies métaboliques liées au métabolisme énergétique. L'excès de fluorure affecte les protéines hépatiques associées au métabolisme énergétique ainsi que les fonctions mitochondriales altérées. Des changements morphologiques induits par le fluorure dans les tissus hépatiques ont été rapportés, notamment une hyperplasie hépatique, nécrose, vacuolisation, modifications graisseuses, veine centrale dilatée et chute hépatocytaire (Hong *et al.*, 2024). Le fluorure est responsable d'une peroxydation lipidique accrue et de la génération de stress oxydatif en réduisant la défense antioxydante hépatique. Le fluorure diminue l'expression de l'ARNm de la CuZn-SOD hépatique (cuivre, zinc SOD), du Mn-SOD (manganèse SOD), de la GST, de la CAT et du GSH-Px34, provoquant ainsi le stress oxydatif (Thangapandiyan and Miltonprabu, 2013).



Les lésions hépatiques induites par le fluor font suite à une lésion mitochondriale par une expression altérée des protéines dans les complexes de la chaîne respiratoire. On sait que le fluorure réduit l'expression de cette protéine et indique une mauvaise défense contre les ROS et une augmentation des dommages à l'ADN. On sait que le fluorure provoque la voie apoptotique dans le foie. L'expression des protéines de la caspase-3 et du Cyt-c a également augmenté, tout comme les niveaux d'ARNm. Par conséquent, l'apoptose est un mode de lésion hépatique médiée par le fluorure. Les activités des enzymes fonctionnelles hépatiques sont également altérées. En raison d'une surexposition au fluorure (**Nagendra et al.,2021**). Les événements associés susceptibles d'altérer les fonctions hépatiques sont illustrés dans la **Figure 8**.

#### **4.4. Néphro-toxicité**

Le système rénal est également vulnérable à la toxicité du fluorure. Les reins jouent un rôle crucial dans l'élimination des fluorures de l'organisme, représentant environ 50 à 60 % du processus d'excrétion. Ils sont fréquemment affectés en raison de l'absorption de fluorure au niveau des tubules rénaux. Une consommation prolongée d'eau potable concentrée en fluorure (8 ppm ou plus) a été associée à des pathologies rénales (**Dimcevic Poesina et al., 2014**). Les déformations structurelles du système rénal en cas de surexposition au fluorure ont été bien caractérisées par le gonflement, la dégénérescence de l'épithélium tubulaire, la fibrose, l'atrophie des glomérules et la nécrose tubulaire. Ces altérations structurelles se traduisent par une augmentation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique (**Shashi and Kaur, 2017**). Le fluorure modifie également l'homéostasie redox dans les tissus rénaux en termes d'augmentation de la peroxydation lipidique et de diminution des activités antioxydants (SOD,GSH et catalase). Des fonctions rénales altérées médiées par le fluor, mises en évidence par une augmentation du taux d'urée, de créatinine, de Na<sup>+</sup> et de K<sup>+</sup>, indiquent l'incapacité de le rein pour éliminer les substances toxiques (**Santoyo-Sanchez et al.,2019 ; Dharmaratne, 2019**).

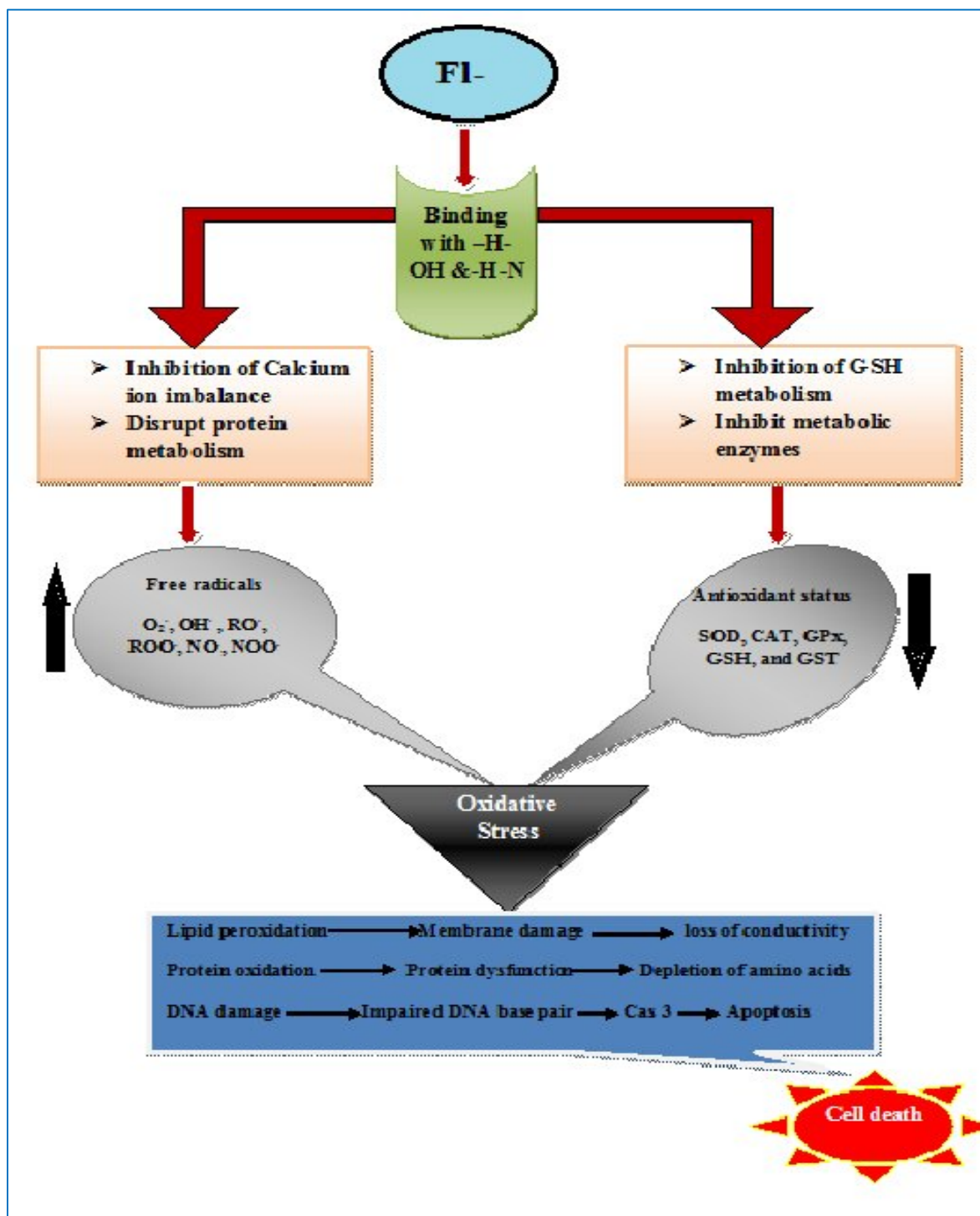


Figure 8: Mécanismes de la toxicité hépatique par le fluorure (Thangapandiyan and Miltonprabu, 2013)

#### **4.5. Hémato-toxicité**

Le fluorure perturbe la formation des cellules sanguines en affectant les cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse et en inhibant le transport des ions  $K^+/Cl^-$ . De plus, il induit la production de radicaux superoxydes ( $O_2^-$ ), ce qui entraîne la peroxydation des lipides dans les leucocytes polymorphonucléaires et altère les neutrophiles, réduisant ainsi leur activité phagocytaire. Le fluorure est généralement absorbé dans la circulation sanguine par diffusion passive à partir de la muqueuse duodénale et gastrique (**Maheshwari et al., 2012**). L'intoxication au fluorure chez l'homme peut entraîner une anémie ou la mort prématurée des érythrocytes, raccourcissant ainsi leur durée de vie en raison de la dégénérescence membranaire qui les transforme en échinocytes. Chez les humains, les troubles hématologiques associés à l'intoxication au fluorure comprennent une anémie hypochromique, des variations de taille et de forme des érythrocytes, la présence de corps de Heinz, une leucocytose éosinophile, une lymphopénie, une augmentation de la quantité de méthémoglobine, ainsi que des altérations de l'hématocrite (**Maryam et al., 2017**).

#### **4.6. Diabète et dysfonction de la thyroïde**

➤ Le fluorure, en altérant le métabolisme cellulaire, suscite des préoccupations quant à son impact sur l'homéostasie du sucre et le diabète. Une exposition prolongée à des niveaux élevés de fluorure inhibe la glycolyse et la production d'ATP. Les cellules réagissent au stress causé par le fluorure en augmentant leur absorption de glucose. Le fluorure inhibe de manière réversible la sécrétion d'insuline, entraînant une réduction globale de la concentration d'insuline dans le sang. Dans l'ensemble, une exposition chronique à des niveaux élevés de fluorure peut contribuer partiellement au diabète, tandis qu'une exposition faible au fluorure pourrait offrir une certaine protection contre le diabète (**Nichole et al., 2020**).

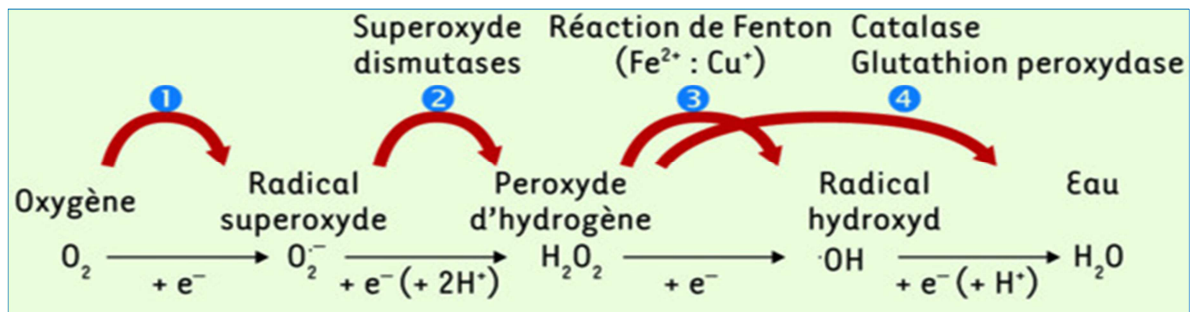
➤ Le fluorure a également été signalé comme ayant un effet thyrotoxique sur les cellules de mammifères, et la fluorose chronique chez les bovins est liée à une production insuffisante d'hormone thyroïdienne (hypothyroïdie). La littérature suggère également que la toxicité par le fluorure peut affecter les thymocytes structurellement et fonctionnellement, entraînant ainsi des perturbations dans la production et la sécrétion des hormones thyroïdiennes thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) (**Humayun et al., 2019**).

## 5. Mécanismes cellulaires de la toxicité par le fluore

### 5.1. Formation de ROS et stress oxydatif

#### ➤ Le stress oxydatif

Le stress oxydatif est une condition physiologique caractérisée par un déséquilibre entre la production de ROS (Reactive Oxygen Species) et la capacité des cellules à les détoxifier. Les réactions chimiques aboutissant aux différents types ROS toxiques pour la cellule sont reportées dans la **Figure 9**. Le stress oxydatif joue un rôle important dans la perturbation de la fonction cellulaire normale et peut entraîner une inflammation, des lésions tissulaires et un dysfonctionnement des organes (Altomare *et al.*,2021).



**Figure 9** : réactions chimiques aboutissant aux différents types des ROS néfastes pour la cellule (Migdal and Serres ,2011).

Comme le montre la **Figure 10 A**, les sources des ROS toxiques peuvent avoir diverses origines endogène (mitochondries, NADPH oxydase..) et exogènes (pollution, xénobiotiques,) (Jomova *et al.*, 2023). Les cellules utilisent un système de défense antioxydant à multiples facettes pour réguler les niveaux de ROS et prévenir le stress oxydatif. Ce système comprend un réseau d'antioxydants enzymatiques et non enzymatiques qui neutralisent les ROS (**Figure 10B**). Les antioxydants enzymatiques sont principalement des enzymes telles que le superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT). De plus, les enzymes associées au glutathion telles que la glutathion réductase (GR) et la glutathion S-transférase (GST) participent au métabolisme du glutathion et constituent un niveau de défense secondaire. En outre, il a été démontré que la vitamine C et E, renforçant ainsi le réseau global de défense antioxydant cellulaire (Kazmierczak-Barańska *et al.*, 2022). Le fluorure exerce divers effets cellulaires en fonction de la dose, du type de cellule et du tissu. Il a été démontré dans plusieurs tissus, y compris l'organe de l'émail, qu'une forte dose de

fluorure provoque un stress cellulaire (Figure 11), tel qu'une stress du réticulum plasmique et stress oxydatif associés avec la génération intense des ROS toxiques (Hong *et al.*, 2024).

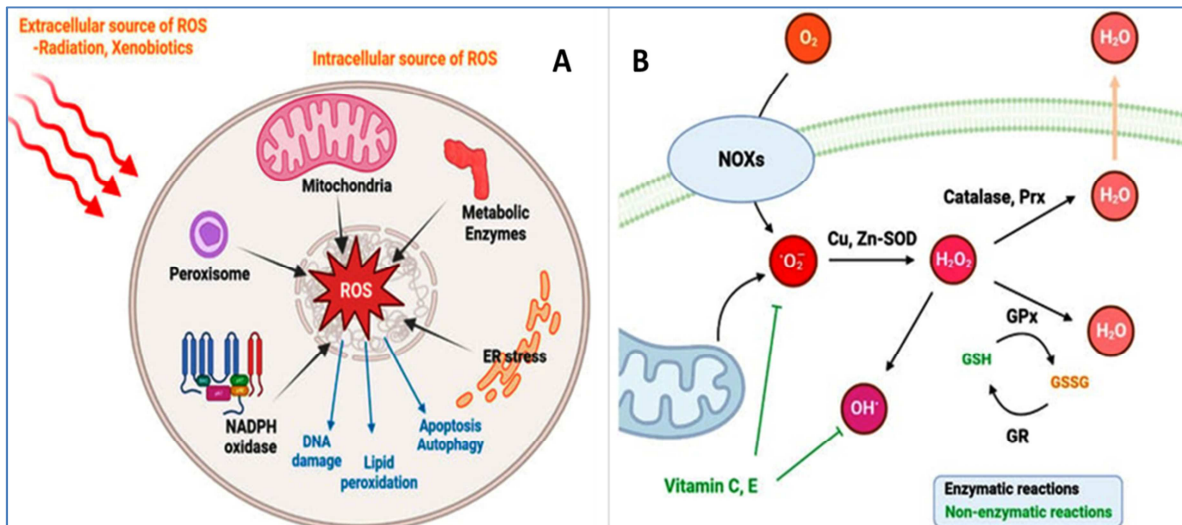


Figure 10 : Sources de ROS (A) et le système antioxydant cellulaire (B) (Hong *et al.*,2024).

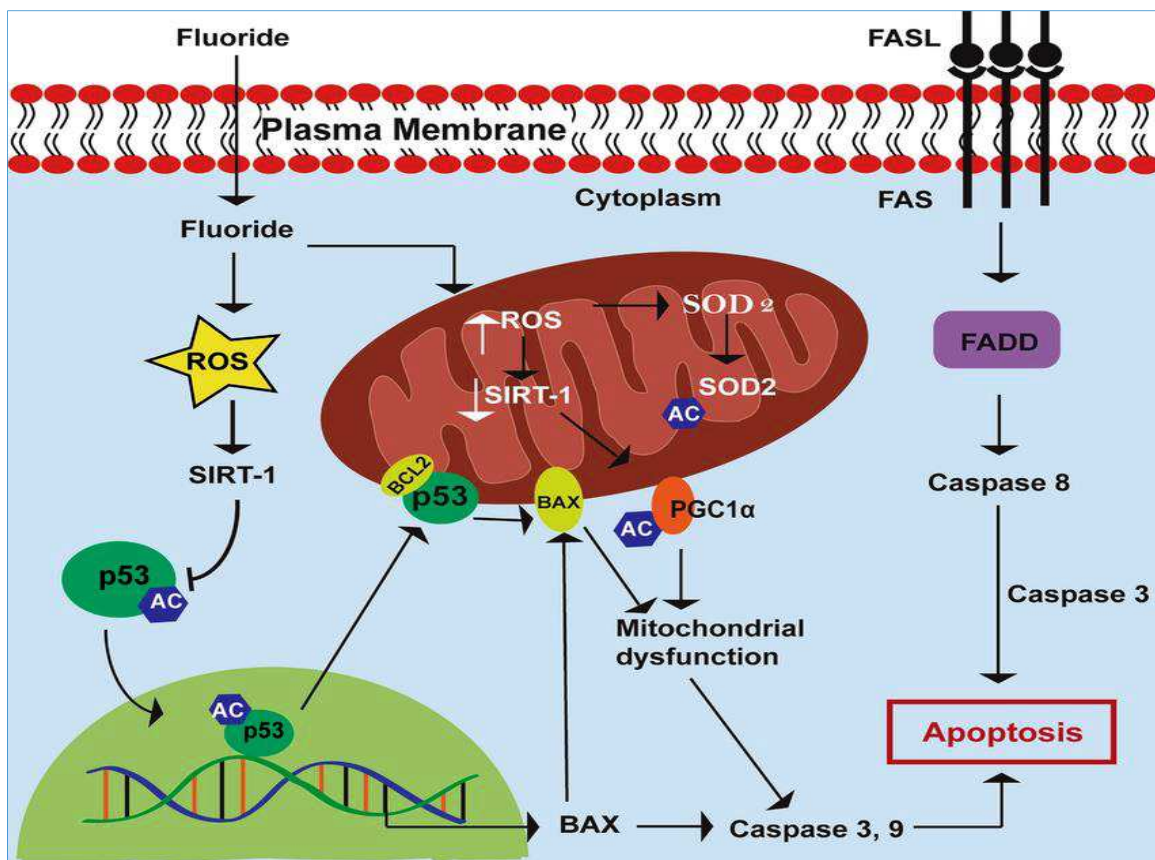
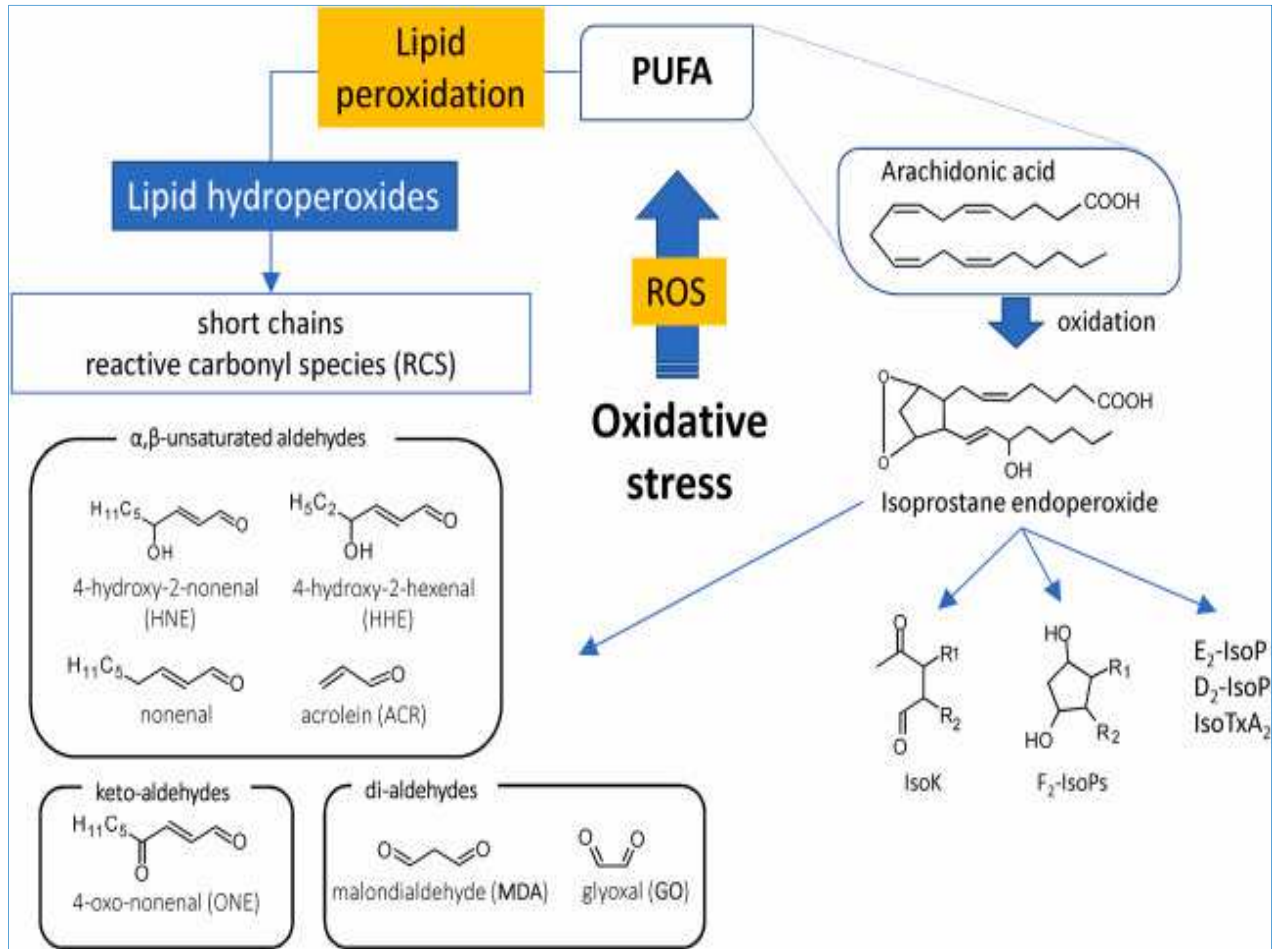


Figure 11 : Implication du fluorure dans la génération des ROS et le stress oxydatif (Nagendra *et al.*,2021).

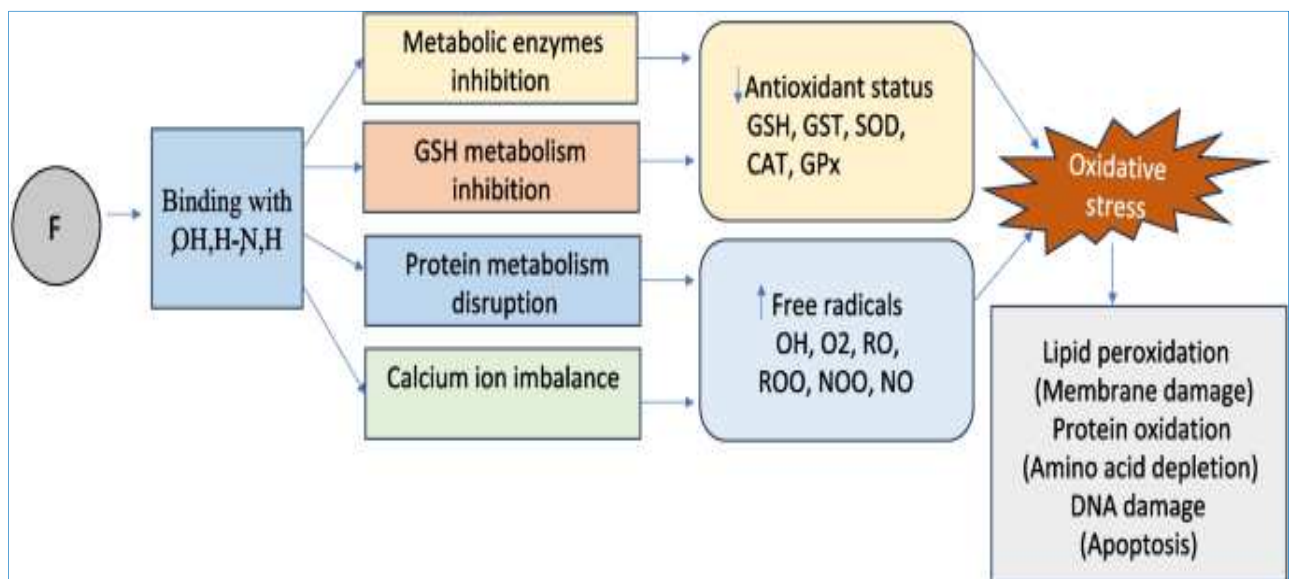
➤ **Peroxydation lipidique**

La peroxydation lipidique est un phénomène général qui se produit dès la présence de l'oxygène. Tous les lipides contenant des acides gras insaturés quelle que soit leur origine (huiles végétales, huiles de poissons, graisses animales, membranes cellulaires, lipoprotéines) sont concernés. La lipoperoxydation des membranes va altérer leur fonctionnalité (modification de leur perméabilité, de leur fluidité, perte d'activité d'enzymes, de récepteurs...) (**Favier, 2003**). L'oxydation des cardiolipines de la mitochondrie est un facteur déterminant dans le déclenchement de l'apoptose des cellules. De nombreuses autres pathologies sont associées à la peroxydation des lipides. C'est le cas des maladies neuro-dégénératives (Alzheimer, Parkinson), du diabète, des cancers, des maladies inflammatoires, du vieillissement et l'athérosclérose (**Kudryavtseva et al., 2016 ; Teleanu et al., 2022**). Ces phénomènes de peroxydation lipidique peuvent être quantifiés par le dosage des hydroperoxydes lipidiques (produits de réaction primaire, instables) ou par le dosage des produits de dégradation secondaire des peroxydes lipidiques : hydroxypental, hydroxynonanal et MDA (**Figure 12**). Le MDA a des propriétés cytotoxiques liées à sa réactivité avec l'ADN conduisant à l'apparition d'adduits mutagènes. C'est un bon marqueur des phénomènes de peroxydation. Cette peroxydation des lipides, générée par des radicaux libres, est responsable de phénomènes de stress oxydatif entraînant des effets cytotoxiques (**Aguilar Diaz and Borges, 2020**).

Dans le cas d'intoxication par le fluorure, il est bien évident qu'un apport excessif de fluorure peut provoquer une peroxydation lipidique, ce qui entraîne un stress oxydatif cellulaire (**Figure 13**). La génération d'espèces réactives de l'oxygène pourrait en outre causer des dommages au corps humain en raison de la diminution de la disponibilité des antioxydants principalement la GSH et la SOD (**Sharma et al., 2022**). Une augmentation du taux de peroxydes lipidiques ainsi qu'une diminution concomitante des activités du superoxyde dismutase (SOD), de la catalase (CAT), de la glutathion peroxydase (GPx) et une réduction de la teneur en GSH ont été observées chez des groupes de rats ayant reçu du fluorure. Le statut antioxydant modifié peut être attribué à la génération accrue de ROS toxiques (**Shanthakumari et al., 2004**).



**Figure 12 :** Implication du stress oxydatif et la formation de ROS toxiques dans l’initiation de la peroxydation lipidique dans les membrane cellulaire (Altomare *et al.*,2021



**Figure 13:** ROS, stress oxydatif et la peroxydation lipidique responsables de la toxicité induite par le fluorure (Fishta *et al.*, 2024)

### **5.2. Inhibition de l'énolase par compétition avec le magnésium**

Le fluorure à une concentration de 0,01 % a un effet appréciable en inhibant la production anaérobie d'énergie à partir du glucose. Parmi les sels examinés, seul le fluorure inhibe la glycolyse à de faibles concentrations dans divers tissus. L'énolase est une enzyme dimère activée par un métal, qui utilise deux ions magnésium ( $Mg^{2+}$ ) par sous-unité. L'effet inhibiteur du fluorure sur l'énolase par compétition avec le  $Mg^{2+}$  a été démontré dans diverses cellules et tissus. Le mécanisme d'inhibition des enzymes par le fluorure par compétition avec le  $Mg^{2+}$  a été accepté comme le mécanisme courant de la toxicité du fluorure puisque le  $Mg^{2+}$  est l'activateur de plus de 300 enzymes chez l'homme (**Zohoori and Duckworth, 2017**).

### **5.3. Inhibition des réactions de transfert de phosphoryle**

Plusieurs réactions vitales, telles que la synthèse d'acides nucléiques, de protéines, de lipides et de polysaccharides, sont entraînées par l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate (AMP) et pyrophosphate (PPi) (**Strunecka and Strunecky., 2020**). La plupart des tissus contiennent des pyrophosphatases hautement actives (PPases), qui catalysent la réaction de transfert de phosphoryle la plus simple, l'hydrolyse du substrat symétrique PPi en deux molécules de phosphate inorganique (Pi). Un ion fluorure est un inhibiteur puissant et spécifique des PPases cytoplasmiques (**Yang et al., 2017**).

### **5.4. Inhibition d'ATPases**

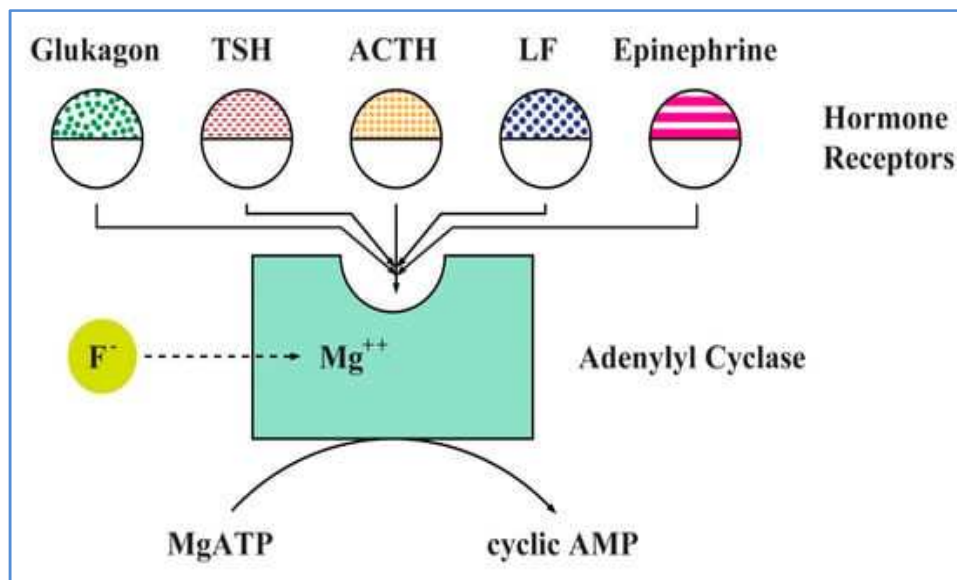
Les pyrophosphatases intégrales membranaires couplent l'hydrolyse du PPi au pompage de sodium ( $Na^+$ ) et/ou  $H^+$ . Le fluorure inhibe la  $H^+$ -ATPase de pompage de protons liée à la membrane, qui est impliquée dans la génération de gradients de protons par l'efflux de protons de la cellule aux dépens de l'ATP (**Murashko et al., 2023**). L'effondrement du gradient transmembranaire de protons réduit à son tour la capacité des cellules à transporter des solutés via des mécanismes impliquant la force motrice des protons (**Kajander et al., 2013**).

### **5.5. Effets sur les voies de signalisation transmembranaire**

Le fluorure a joué un rôle important en tant qu'outil dans la compréhension des cascades de signalisation hormonale au cours de la seconde moitié du siècle dernier. Les membranes hépatiques et les systèmes de cellules adipeuses multi-récepteurs ont fourni la première idée de l'implication de l'adénylyl cyclase (AC) dans la transduction des signaux



hormonaux. Il a été suggéré que le système de signalisation pourrait contenir un complexe Mg-ATP au niveau du site catalytique et que le fluorure réduirait considérablement la concentration de  $Mg^{2+}$  nécessaire à la stimulation de l'activité AC (**Strunecka and Strunecky., 2020**). L'implication de fluorure dans la modulation de voies de signalisation cellulaire via l'AC est démontrée dans la **Figure 14**.



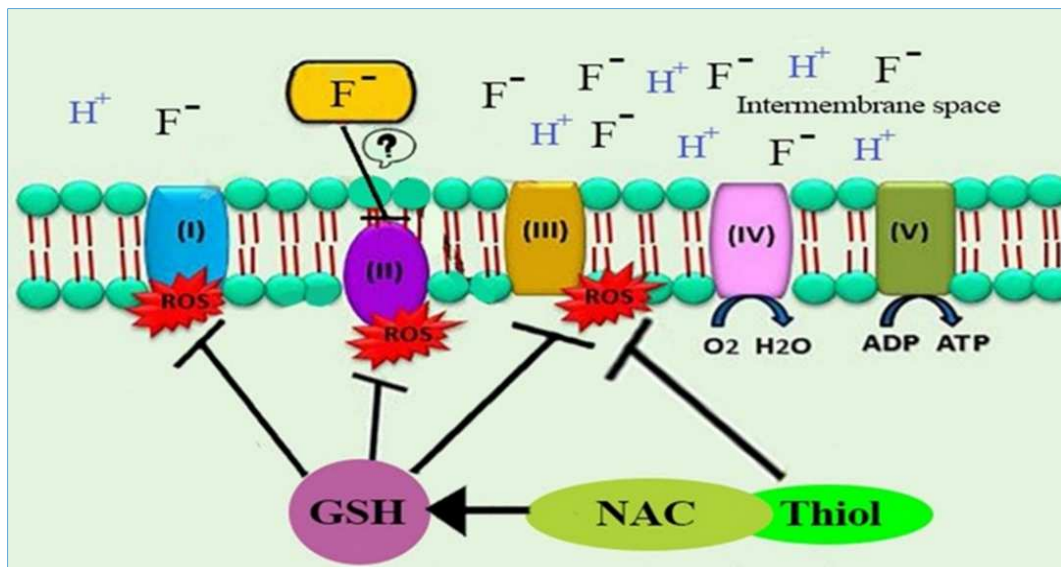
**Figure 14.** Effet de fluorure sur l'activité de l'adenylyl cyclase impliquée dans la régulation hormonale (**Strunecka and Strunecky., 2020**).

## 6. Stratégies préventives de la toxicité

Certains aliments et produits chimiques synthétiques peuvent être envisagés pour minimiser l'intoxication au fluorure. En général, le lait est plus efficace pour minimiser les dommages liés au fluorure, car il contient du calcium, qui se lie aux fluorures pour former des adduits insolubles, réduisant ainsi leur absorption dans le sérum. D'autres composés tels que le gluconate de calcium et le lactate de calcium sont également efficaces. Les composés synthétiques tels que les oxydes d'Al-Fe, les nanoparticules  $Fe_3O_4/Al_2O_3$  dopées au sulfate, les cendres volantes et le charbon de neem sont de très bons absorbants de fluorure. De plus, il a été démontré que l'aluminium activé et le charbon actif possèdent des propriétés d'adsorption du fluorure (**Rajak et al., 2023**).

### 6.1. Antioxydants

Les ions F se lient aux antioxydants tels que la N-acétyl cystéine (NAC), le glutathion (GSH) et d'autres enzymes capables de vaincre les radicaux libres (ROS). Cela provoque un stress oxydatif et finalement la mort cellulaire (**Figure 15**). La NAC a considérablement inhibé les effets nocifs du NaF sur les mitochondries et a empêché la toxicité du NaF sur les mitochondries isolées du foie de rat (**Sohrab and Mohsen, 2020**). Il y a une variété d'antioxydants qui peuvent aider à contrer le stress oxydatif, notamment des vitamines, des flavonoïdes et des caroténoïdes. Des oligo-éléments tels que le sélénium, le zinc, le manganèse, le magnésium et le cuivre jouent également un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions antioxydantes du corps (**Shanmugam et al., 2022**). Les vitamines C et E ont démontré également des actions protectrices contre les anomalies induites par la NaF dans l'utérus(**Maity et al., 2021**), le foie et les tissus testiculaires (**Singh et al., 2020**). Ces vitamines ont neutralisé le stress oxydatif, l'inflammation et l'apoptose provoqués par l'exposition au NaF. La combinaison de vitamines C et E a eu des effets améliorateurs sur l'hépatotoxicité induite par le NAF, le stress oxydatif et les altérations histopathologiques chez les rats (**Pal et al., 2022**).



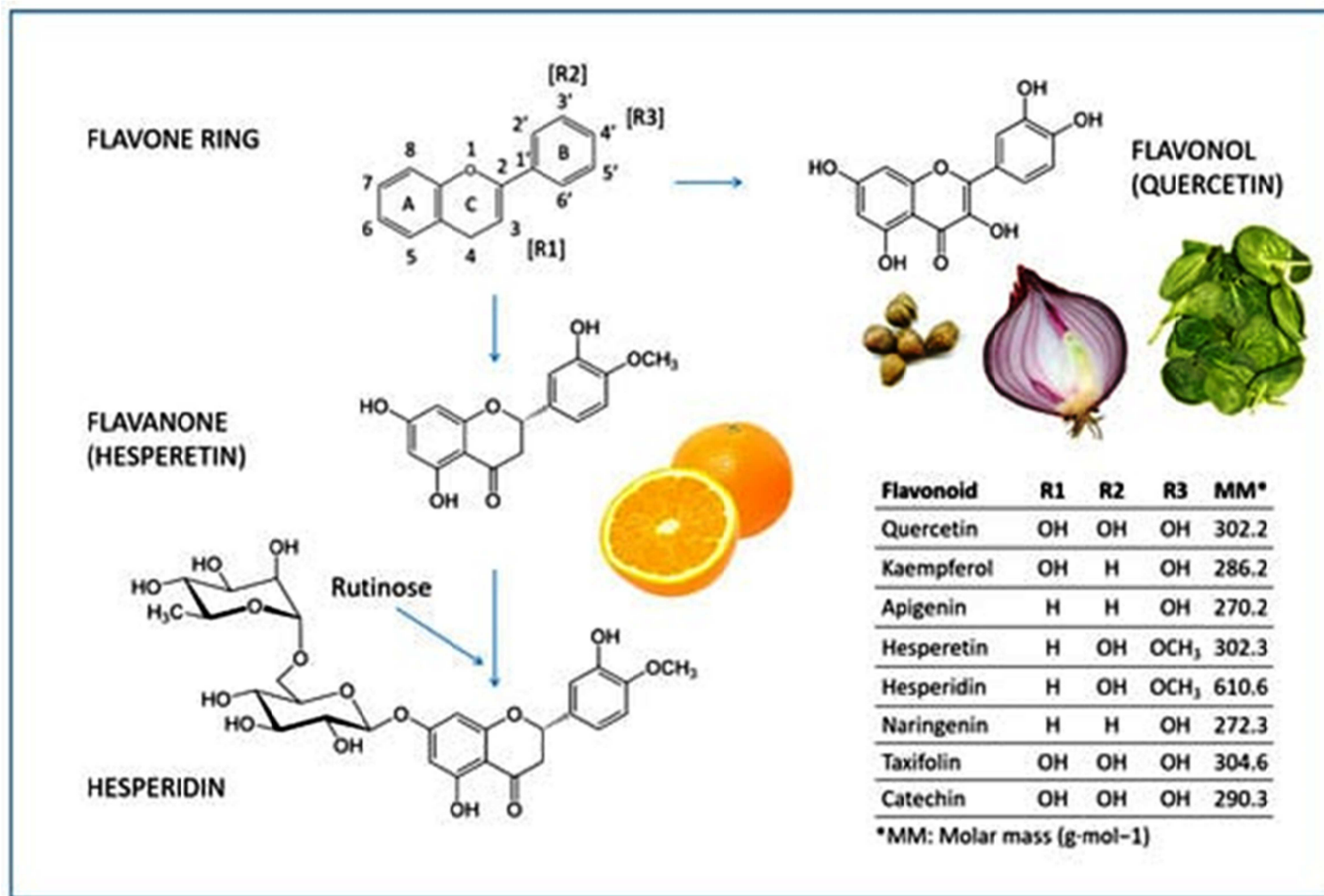
**Figure 15:** Rôle de la N-acétyl cystéine (NAC) dans la prévention de la toxicité induite par le fluorure via le renforcement du système GSH antioxydant cellulaire (**Sohrab and Mohsen, 2020**).

## **6.2. Flavonoides**

Ils sont la classe de polyphénols la plus représentée dans le régime méditerranéen. Les flavonoides sont des pigments végétaux qui ont une structure de base constituée d'un squelette composé de 15 atomes de carbone (C-15) disposés en trois anneaux : deux anneaux benzyle a(A et B) et un cycle hétérocyclique désigné par (c) (**Figure 16**). Le mot flavonoïde vient du mot latin signifiant jaune. De nombreux effets biologiques des flavonoïdes semblent être liés à leur capacité à moduler les récepteurs, les enzymes et les cascades de signalisation cellulaire plutôt qu'à un effet antioxydant direct (**Bellavite, 2023**). Certaines plantes médicinales et molécules bioactives isolées ont été étudiées contre la toxicité induite par le fluorure. La *Prunella vulgaris* est une plante médicinale riche en antioxydants naturels qui peuvent aider à vaincre le stress oxydatif et les troubles induits par les radicaux libres. L'administration de l'extrait de la plante e *P. vulgaris* (1,5 g/kg) atténue la néphrotoxicité induite par le fluorure chez le rat (**Li et al., 2021**). La thymoquinone a montré des effets protecteurs contre la toxicité hématologique et biochimique induite par le NaF, probablement en raison de sa forte activité antioxydante (**Gimonet 2013**). L'épigallocatechingallate est un composé du thé vert et la catéchine présente dans diverses préparations à base de thé vert, elle réduit la fragmentation de l'ADN et inhibe les marqueurs de l'apoptose dans le cœur des souris exposées au fluorure (**Claudio et al., 2019**).

### **1.1. Charbon actif**

Le charbon végétal activé est obtenu par calcination du bois à l'abri de l'air, puis une deuxième fois en présence de vapeur d'eau : c'est l'activation. Ce procédé permet de créer de très nombreux orifices microscopiques qui vont fortement accroître la surface de contact entre le charbon et le milieu où il se trouve. La surface du charbon activé attire et retient de nombreuses substances (toxines, gaz, métaux lourds, alcaloïdes, poisons) mais aussi des médicaments. Ce phénomène est appelé « adsorption ». Il est utilisé dans divers procédés de filtration (**Chuah et al., 2022**). Il est utilisé dans de nombreuses applications utiles telles que l'adsorption, la décontamination et les additifs alimentaires pour le traitement de l'eau. Le charbon actif est maintenant largement utilisé pour le traitement réussi d'une variété de maladies. En raison de sa capacité à blanchir les dents, il est utilisé dans le dentifrice, et en raison de sa capacité à absorber les contaminants, il est utilisé dans les produits de beauté (**Fatma et al. 2023**).



**Figure 16:** Structure chimique et types de molécules anti-oxydantes de type flavonoides. (Bellavite, 2023).

Le carbone actif a une structure poreuse complexe ainsi qu'une surface hétérogène, et une structure chimique complexe et variée qui identifie les composés qui peuvent être adsorbés. Le carbone activé contient une surface acide, il préfère donc l'adsorption de l'ion fluorure, en particulier dans l'environnement acide et ce processus dominant est considéré pour éliminer les ions fluorures des solutions (**Pang et al., 2020**). En clinique, une suspension orale de charbon actif doit être envisagée en cas d'intoxication lorsqu'une décontamination gastro-intestinale d'une toxine ingérée est indiquée. Le charbon actif est plus efficace lorsqu'il est administré dans l'heure suivant l'ingestion de la toxine. Le charbon végétal activé est proposé pour lutter contre la diarrhée, l'aérophagie, les ballonnements, les flatulences, la mauvaise haleine, et contre certaines formes d'intoxication (**Hoegberg et al., 2021**). De nombreux médicaments disponibles en pharmacie ainsi que certains compléments alimentaires contiennent du charbon végétal activé (**Figure 17**).



**Figure 17:** Forme pharmaceutique de charbon active (Site 4)

*Partie II :*  
*Travail Expérimental*

### **1. Animaux et traitements**

Cette étude expérimentale à portée sur des rats male *Wistar Albinos* adultes, pesant entre  $137 \pm 3$ g, issus par élevage au niveau de l'animalerie de l'Université Mentouri de Constantine. Les rats ont été maintenus dans des conditions standard de température ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ), d'humidité relative ( $50 \pm 5\%$ ) et de 12 h/12 h de cycle lumière / obscurité, et nourries avec un régime alimentaire standard en granulés et de l'eau *ad libitum*. Les animaux ont eu un libre accès à l'eau et à la nourriture. Après une période d'acclimatation, les rats sont repartis à 3 groupes ;

**-Groupe Témoin** : les rats normaux (témoin) reçoivent de l'eau de robinet.

**-Groupe NaF**: les rats intoxiqués par le fluorure de sodium (NaF) reçoivent de l'eau de robinet supplémentée par le NaF (600ppm).

**-Groupe NaF+ CA** : les rats du groupe préventive reçoivent de l'eau de robinet supplémentée par 600 ppm de la NaF (Yıldız *et al.*, 2022) et une dose de 175mg/kg de charbon active (Li *et al.*,2021).

Les animaux ont accès libres à l'eau de robinet (groupe témoin) ou l'eau supplémentée par NaF (600ppm) pour les groupes (NaF) et (NaF+AC) pendant 3 semaines. Le CA est administrés quotidiennement partir de la 3ème semaine par voie orale à l'aide d'une sonde de gavage. Le CA utilisé dans cette étude est le Charbonel<sup>+</sup>.

### **2. Surveillance du poids**

Les animaux sont pesés à l'aide d'une balance à précision au début de traitement jusqu'au le jour de la dissection des rats.

### **3. Prélèvement de sang et d'organe**

✚ Les animaux ont été anesthésiés par le chloroforme et le sang est prélevé au niveau de la veine porte dans des tubes héparines. Ces prélèvements sont effectués, sur des rats à jeun. Le sang est centrifugé à 3500 tours/minute pendant 15 minutes. Le sérum récupéré est utilisé pour les dosages biochimiques de transaminases (AST et ALT), l'urée, la créatinine, l'acide urique, glycémie et les triglycérides en suivant les instructions des kits de diagnostic (Biomaghreb) et (Sprinreat) utilisés.

✚ Après la prise de sang, le rein et le foie sont enlevés et rincés avec du sérum physiologique (NaCl à 0,9%) et essuyés et pesés pour préparer de l'homogénats de ces organes. Ensuite, 10% d'homogénat du foie et du rein a été préparé dans une solution froide de chlorure de potassium (KCl à 1,15%) à l'aide d'un homogénéiseur (Ultra turax).

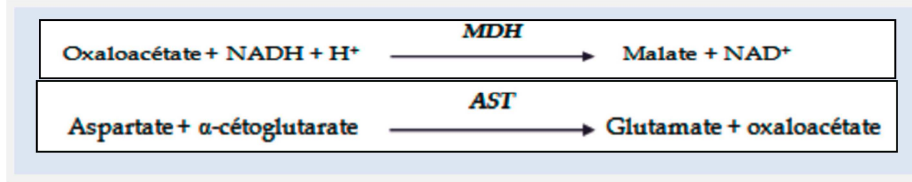
#### 4. Dosages de paramètres biochimiques

Ils sont réalisés par un spectrophotomètre (Shimadzu Uv-Vis-1280).

##### 4. 1. Transaminases (AST et ALT)

Les dosages des transaminases impliquent des mesures cinétiques dans des systèmes réactionnels visant à oxyder la coenzyme NADH. Le NADH excité à une longueur d'onde de 340 nm.

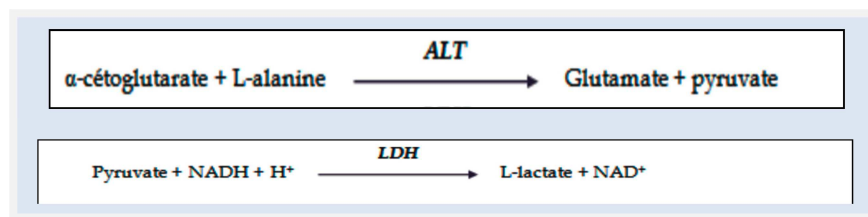
❖ **Aspartame amino-transférase (ASAT ou TGO)** facilite la conversion de l'aspartate en oxalocétate. Ensuite, l'oxalocétate ainsi formé subit une réduction en malate en présence d'une quantité déterminée de coenzyme NADH/H<sup>+</sup> et de la malate déshydrogénase (MDH), La réaction est initiée par addition de l'échantillon au réactif selon le schéma réactionnel suivant :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est proportionnel à l'activité d'AST dans l'échantillon.

✚ Le Protocol détaillé de la mesure des AST est représenté dans l'**Annexe 1**.

❖ **Alanine aminotransférase (ALAT ou TGP)** facilite la conversion de l'alanine en pyruvate, opérant en présence de cette enzyme. Le pyruvate obtenu est réduit en lactate en présence du coenzyme NADH/H<sup>+</sup> et du lactate déshydrogénase (LDH) selon la réaction suivante :



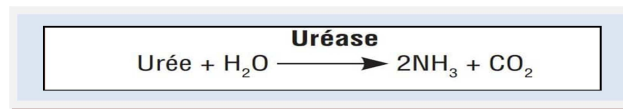


Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité alanine amino transférase dans l'échantillon. L'activité des ALT est exprimée en UI/L.

✚ Le Protocol détaillé de la mesure des ALT est représenté dans l'Annexe 2.

#### 4.2. Urée

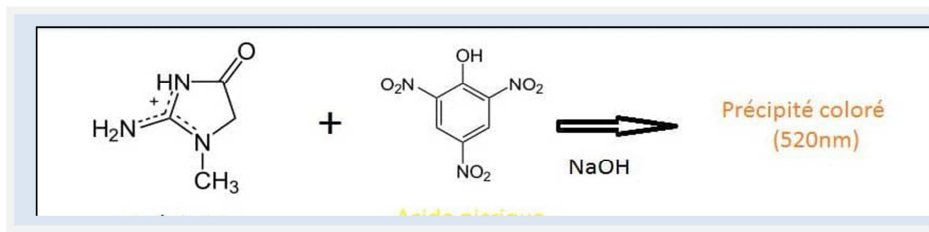
Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxyl-indophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée selon la réaction suivante :



✚ Le Protocol détaillé de la mesure de l'urée est représenté dans l'Annexe 3.

#### 4.3. Créatinine

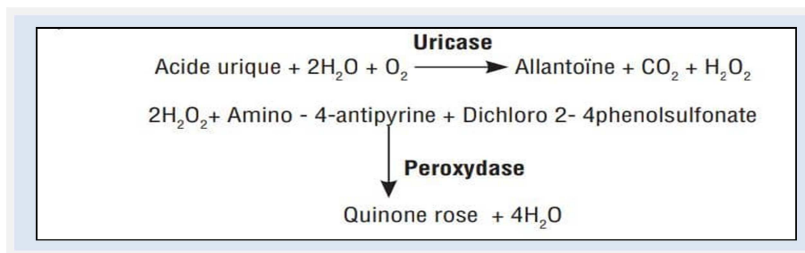
Le test est basé sur la réaction de la créatinine avec le picrate (acide picrique). La créatinine réagit avec le picrate alcalin formant un complexe rouge dont la cinétique de développement est mesurée à 492 nm. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine (La vitesse de formation de ce complexe), la réaction suivante :



✚ Le Protocol détaillé de la mesure de la créatinine est représenté dans l'Annexe 4.

#### 4.4. Acide urique

L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoiné et peroxyde d'hydrogène (2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) lequel, en présence de peroxydase, 4-aminophénazone (4-AF) et 2-4 dichlorophénol sulfonate forme un composé rosacé :

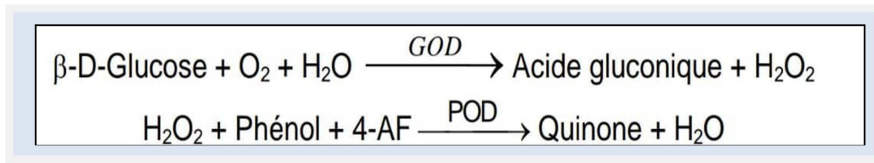


L'intensité de quinone-imine rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présent dans l'échantillon testé.

✚ Le Protocole détaillé de la mesure de l'acide urique est représenté dans l'Annexe 5.

#### 4.5. Glycémie

La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4-aminophénazone (4 AF), en présence de la peroxydase (POD) :

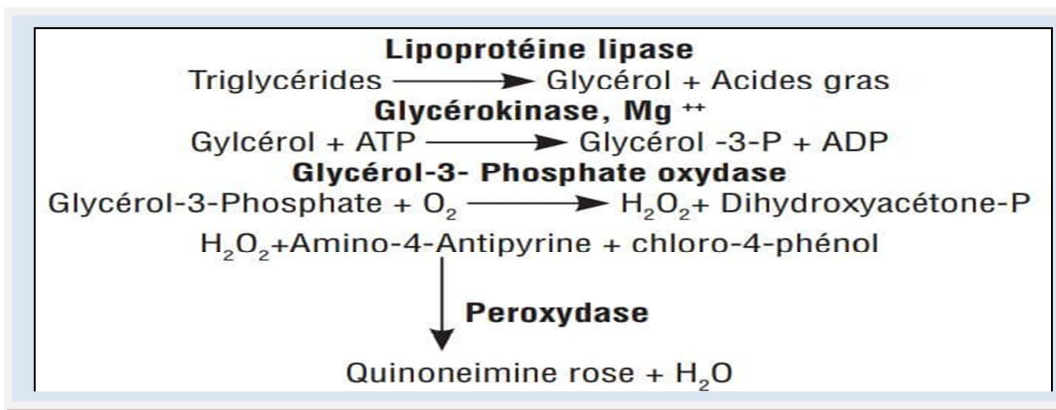


L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé.

✚ Le Protocole détaillé de la mesure de la glycémie est représenté dans l'Annexe 6.

#### 4.6 .Triglycérides

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes :

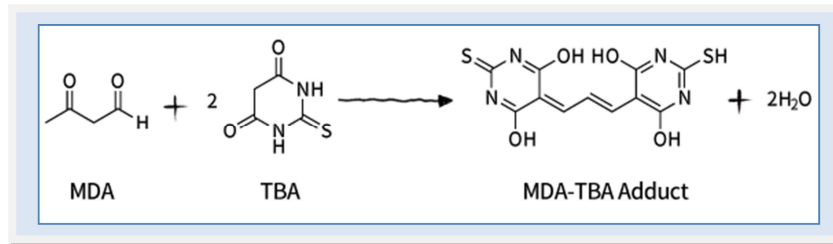


✚ Le Protocole détaillé de la mesure des triglycérides est représenté dans l'Annexe 7.

## 5. Paramètres du stress oxydatif hépatique et rénal

### 5.1. Taux de la peroxydation lipidique

La mesure du malondialdéhyde (MDA), un indicateur de la peroxydation lipidique et le marqueur majeur du stress oxydant, est mesuré à l'aide du réactif Thio-Barbituric acid (TBA) selon la méthode d'**Okhawa *et al.* (1979)**. En milieu acide et à chaud (pH 2 à 3, 100 °C) une molécule de MDA est condensée avec deux molécules de thiobarbiturique (TBA) pour former un complexe coloré en rose (MDA-TBA adduit mesurable à 530 nm) selon la réaction suivante:



Pour ce dosage, 1ml de d'homogénat du foie sont mises en présence d'un mélange de TBA (1ml, 0,37 %) et d'acide trichloroacétique (TCA à 0,5ml, 50%) puis placés pendant 15 min dans un bain-marie à 90°C. Après l'arrêt de la réaction dans la glace et l'ajout de 3ml de butanol. Après 10minutes, l'absorbance est lue à 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. La concentration du MDA est déterminée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ( $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Les résultats sont exprimés en  $\mu\text{mol/g}$  d'organe.

## 6. Analyse statistique

Les résultats ont été analysés à l'aide d'une méthode statistique descriptive, le test *t* de *Student*, effectué à l'aide de Microsoft Excel. Toutes les valeurs ont été présentées par moyenne  $\pm$  écart type (n=5-6 rats). Les différences sont considérées significatives à  $p < 0,05$ .

- \*  $p < 0,05$  , \*\*  $p < 0,01$  et \*\*\*  $p < 0,001$  différence significative par rapport au groupe Témoin.
- <sup>+</sup> $p < 0,05$ , <sup>++</sup> $p < 0,01$  et <sup>+++</sup> $p < 0,001$  différence significative par rapport au groupe NaF seul.

La comparaison des moyennes entre les différents groupes expérimentaux est effectuée comme suit : Le groupe intoxiqué (NaF) est comparé au groupe témoins et le groupe (NaF+CA) est comparé au groupe (NaF).

*Partie III :*  
*Résultats et Discussion*

➤ *Résultats*

### **1. Variations de poids des animaux et des organes cibles**

Les variations de poids corporel sont déterminées chez les rats de 3 groupes expérimentaux (témoin, intoxiqué et préventif). Seules les valeurs de début de traitement et de la fin de traitement sont reportées dans la **Figure 18**. Au premier jour de l'expérience, les poids moyens des rats dans les trois groupes expérimentaux étaient équivalents. Cependant, au dernier jour de traitement (21<sup>ème</sup> jour), il a été observé que le groupe exposé uniquement au NaF (600ppm) a connu une diminution significative ( $P < 0,001$ ) de poids par rapport au groupe témoin. Le traitement par le charbon actif (CA à 175 mg/kg) améliore significativement ( $P < 0,001$ ) l'augmentation du poids par rapport au groupe intoxiqué par le NaF seul. Cela suggère que l'exposition au NaF pourrait entraîner une perte de poids chez les rats, tandis que l'inclusion de charbon activé dans le régime de traitement pourrait avoir atténué cet effet.

La **Figure 19** démontre l'effet des traitements sur la variation de poids relatifs d'organes cibles à la toxicité du NaF à savoir le foie et le rein. L'exposition à le NaF induit une légère augmentation significative ( $P < 0,05$ ) de poids de deux organes par rapport aux valeurs enregistrés chez les témoins. Le traitement par le CA n'a enregistré aucun effet significatif sur la variation du poids de foie et rein par rapport au groupe traité par le NaF seul.

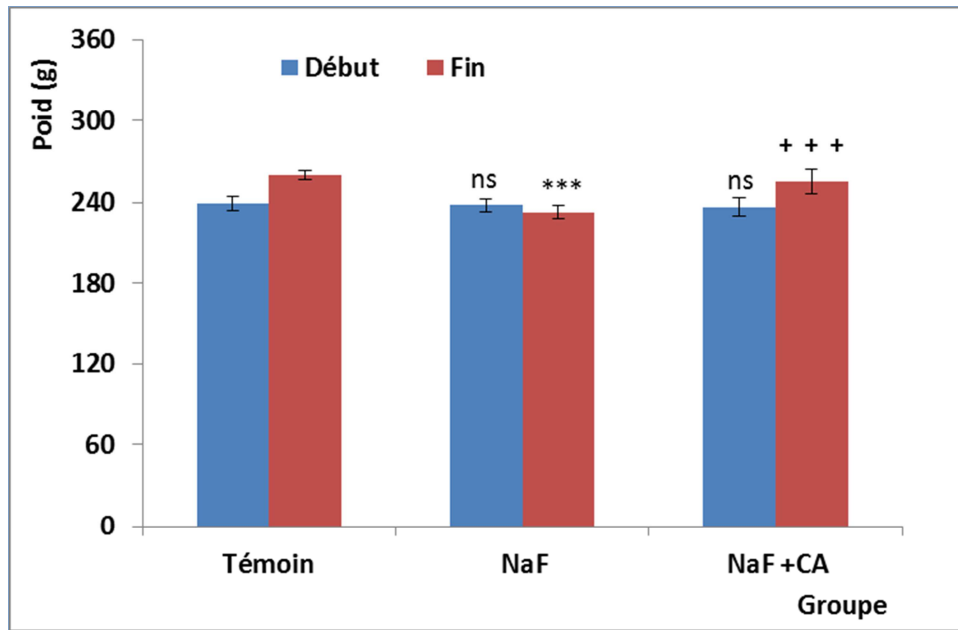


Figure 18 : Variations de poids des animaux d'expérimentation

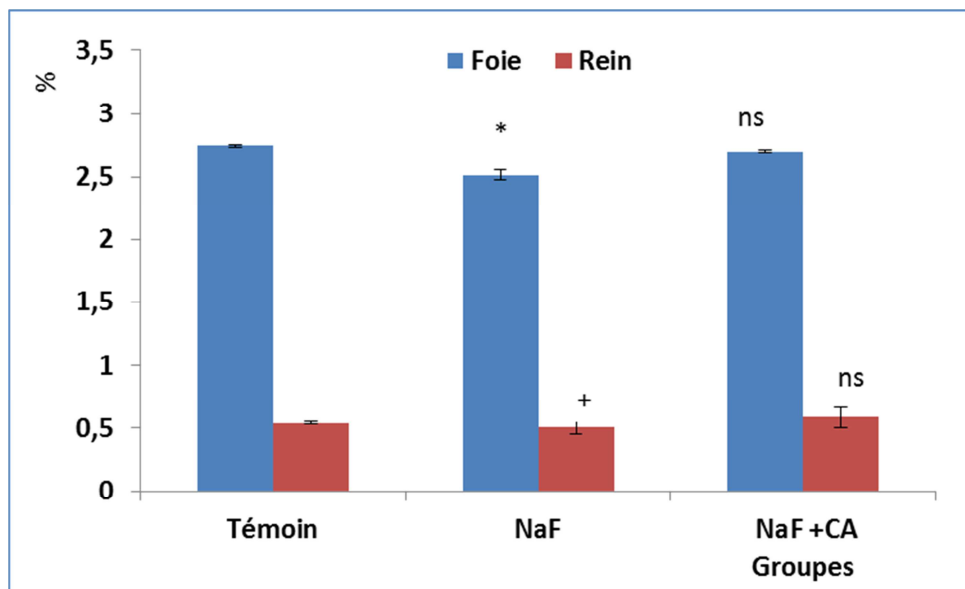
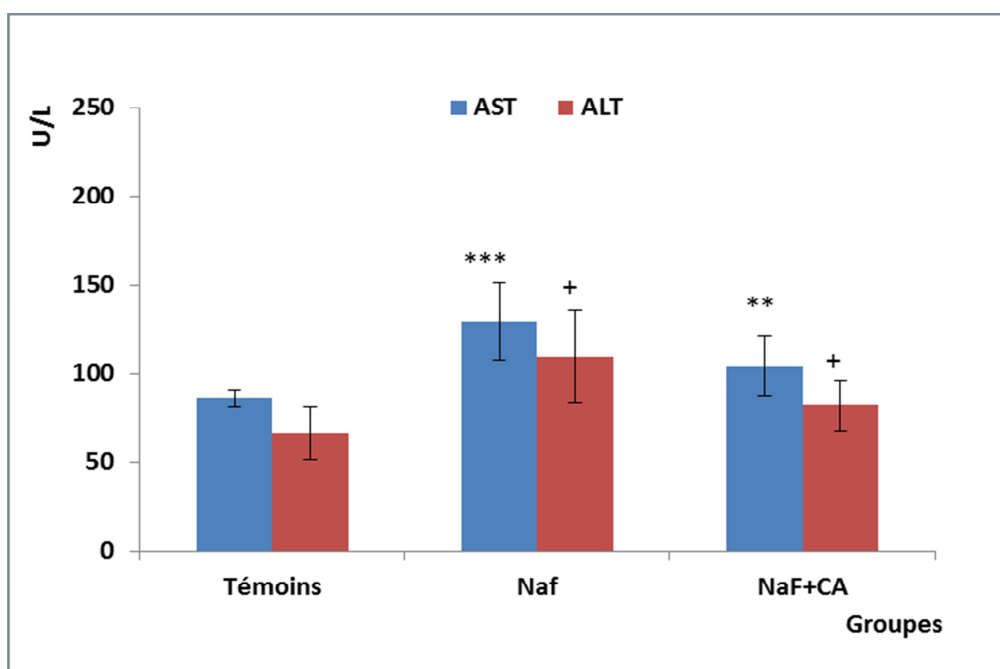


Figure 19 : Variations de poids relatifs des organes cibles (foie et rein)

## 2. Variations des taux de transaminases (AST et ALT)

Les effets du NaF seul ou en combinaison avec le charbon actif (NaF+CA) sur les enzymes hépatiques (ALT et AST) des rats sont représentés dans la **Figure 20**. Les résultats ont montré une augmentation significative de l'ALAT ( $p < 0,05$ ) et de l'ASAT ( $p < 0,001$ ) dans le groupe des rats intoxiqués par le NaF seul par rapport au groupe témoin. Le co-traitement par le CA montre une baisse significative des valeurs des transaminases (ALT:  $p < 0,05$  et AST :  $p < 0,01$ ) par rapport au groupe des rats intoxiqués par le NaF seul. Les transaminases (AST et ALT) sont des enzymes ayant une activité métabolique importante à l'intérieur des cellules hépatique et leur augmentation indique une lyse hépatocytaire.

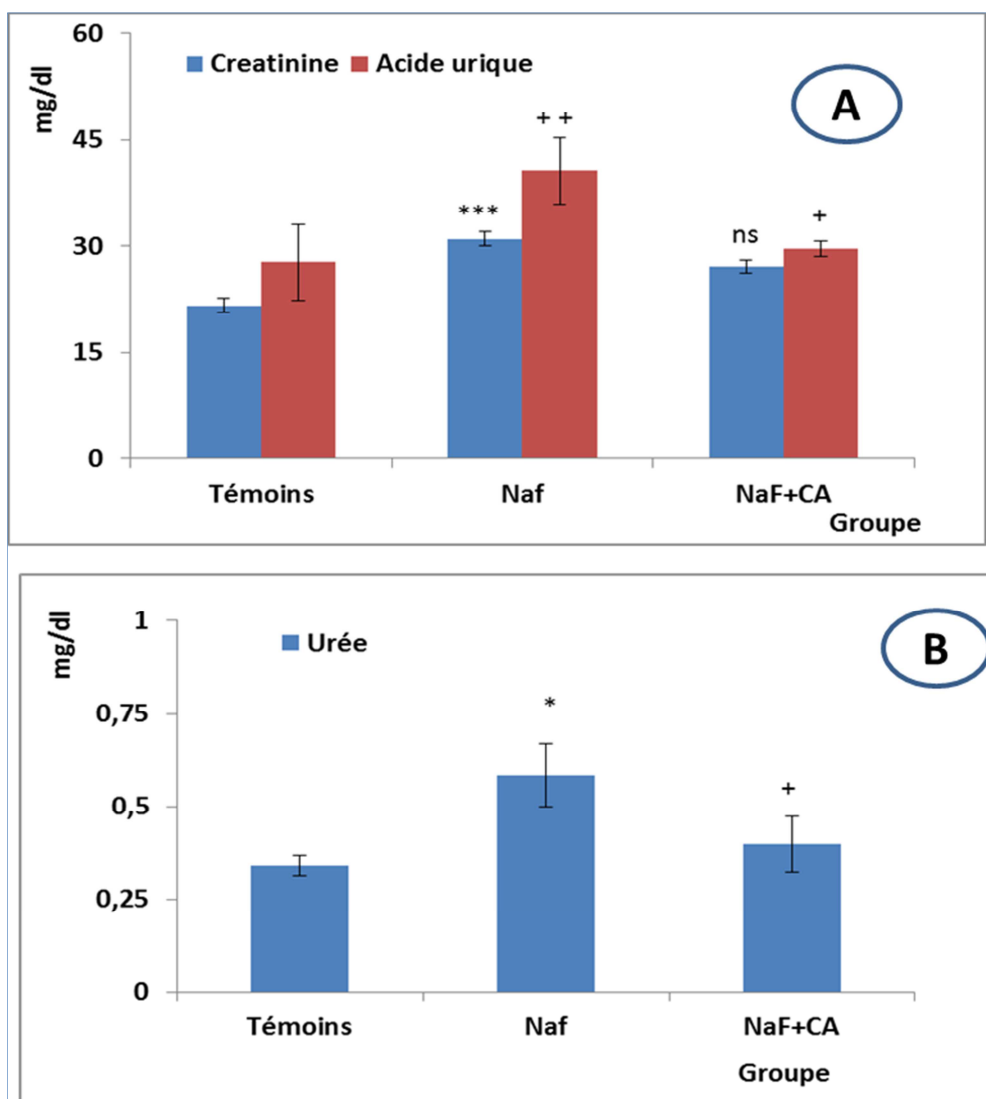


**Figure20:** Variations des taux de transaminases (AST et ALT)



### 3. Variations des taux de la créatinine, l'acide urique et l'urée

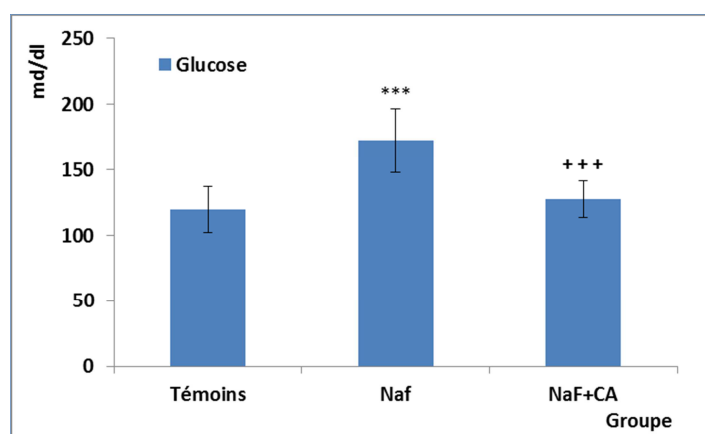
Les effets du NaF seul ou en combinaison avec Charbon actif (NaF+CA) sur le taux de la créatinine, l'acide urique et l'urée sanguin des rats sont représentés dans la **Figure 21A et B**. Les résultats ont montré une augmentation significative de la créatinine ( $p < 0,001$ ), l'acide urique ( $p < 0,01$ ) et l'urée ( $p < 0,05$ ) chez les rats traités par le NaF seul par rapport au groupe témoin. Ces résultats indiquent une altération de la fonction rénale. En revanche, le co- traitement avec le CA a induit uniquement une amélioration significative des taux de l'acide urique ( $p < 0,05$ ), et de l'urée ( $p < 0,05$ ) par rapport au groupe exposé au NaF seul.



**Figure 21** : Variations des taux de (A) la créatinine/ l'acide urique et (B) de l'urée.

#### 4. Variations des taux de la glycémie

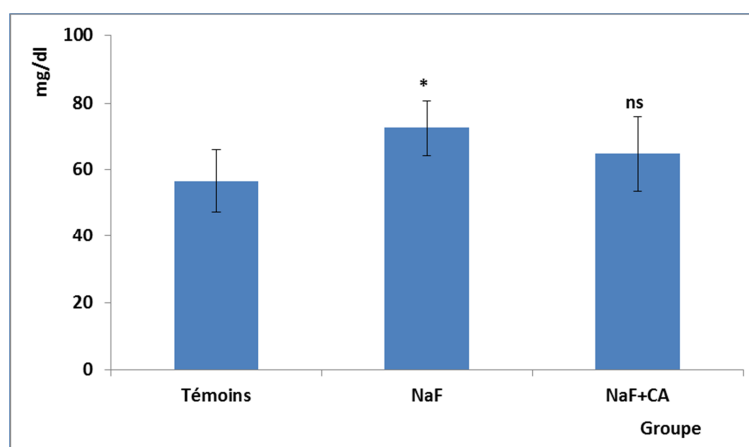
Selon la **Figure 22**, les taux de la glycémie chez les rats exposés uniquement au fluorure de sodium (NaF) ont montré une augmentation notable ( $p < 0,001$ ) par rapport au groupe témoin. Cela suggère que l'exposition au NaF peut induire des altérations significatives dans le métabolisme du glucose et générant une situation d'hyperglycémie. De plus, les rats co-administrés avec du charbon active (CA) ont présenté des taux de glycémie faible ( $p < 0,001$ ) par rapport au groupe traité par le NaF seul.



**Figure 22 :** Variations des taux de glycémie.

#### 5. Variations des taux de triglycérides

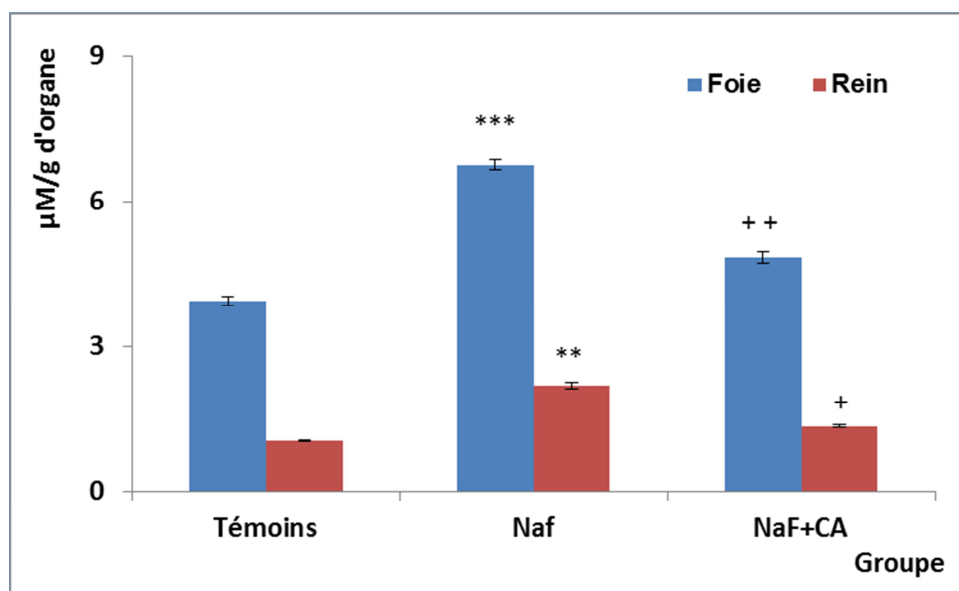
D'après la **Figure 23**, l'administration du NaF seul (600ppm) a induit une augmentation significative ( $p < 0,05$ ) de la triglycéridémie par rapport au groupe témoin. La prévention par le charbon active (CA) n'as aucun effet significative sur ce paramètre lipidique.



**Figure 23 :** Variation des taux de triglycérides.

## 6. Variation de taux de la peroxydation lipidique dans le foie et le rein

La **Figure 24** illustre le taux de la peroxydation lipidique (MCA) exprimé en Malondialdéhyde (MDA) formé dans le foie et le rein. Il montre que les rats exposés uniquement au fluorure de sodium (NaF à 600ppm pendant 3 semaines) présentent des taux de MDA plus élevés dans le foie ( $p < 0,001$ ) et le rein ( $p < 0,01$ ) par rapport aux rats témoins. Le co-traitement avec charbon activé (NaF + CA) a atténué significativement les taux de la peroxydation lipidique induit par le NaF dans le foie ( $p < 0,01$ ) et le rein ( $p < 0,05$ ). Ces résultats suggèrent que l'exposition au NaF peut entraîner une situation de stress oxydative dans les deux organes étudiés.



**Figure18** : Variations des taux de MDA dans le foie et le rein.

## ➤ *Discussion*

La présente étude a exploré les effets toxiques de l'exposition au sel de fluor, le fluorure de sodium (NaF) et le rôle préventif du charbon actif (CA) sur le foie et le rein des rats *Albinos wistar*.

Le foie et les reins sont les organes importants dans le métabolisme, dans la désintoxication, dans le stockage et dans l'excrétion des substances chimiques et de leurs métabolites (**Malin et al., 2019**). Les travaux réalisés par **Demenesku et al. (2014)** ont démontré que les reins, suivis du foie, accumulent plus de fluorure que tout autre système organique du corps (**Prystupa et al., 2021**). Dans ce sens, les résultats obtenus ont montré une baisse significative du poids corporel de rats exposés à la NaF (600ppm/3semaines) comparativement aux témoins. Nos résultats sont en accord avec ceux de **Chioca et al. (2008)** et **Pereira et al. (2011)**. D'après des nombreux travaux antérieurs explique que l'exposition au NaF peut causer un impact sur le système gastro-intestinal, entraînant potentiellement des troubles digestif et une altération de l'absorption des nutrition (**Arpita and Bidyut, 2012; Zhao et al., 2014; Samir, 2017**). Il est bien démontré que l'ingestion de la NaF peut causer des modifications des taux d'électrolytes clés tels que Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> dans les reins, indiquant un déséquilibre susceptible d'affecter la fonction gastro-intestinale globale. Ces perturbation des processus métaboliques et des niveaux d'électrolytes peuvent contribuer à des problèmes digestifs et entraîner une perte de poids (**Jwad, 2014; Kuang et al., 2018**), ce qui explique nos résultats.

La variation de poids des organes internes, notamment le foie et les reins, due à la toxicité de la NaF, constitue un paramètre très important dans l'évaluation de l'atteinte hépatique et rénale ainsi que dans la réponse inflammatoire qui induire une toxicité systémique. Ces organes jouent un rôle crucial dans la régulation du métabolisme et de l'appétit, l'altération de la fonction de ces organes contribue à la perte de poids (**Azab et al., 2018; Bugaeva et al., 2023; Pal et al., 2023**) .

Les résultats du poids relatif de organes cibles (foie et rein) ont montré une baisse significative du poids de ces organes comparativement aux témoins. Cette diminution pourrait s'expliquer par l'atrophie cellulaire et/ou une diminution de la multiplication cellulaire due au fait que le fluorure affecte la prolifération, la différenciation cellulaires et par conséquent entraine l'apoptose des cellules (**Nagendra et al., 2021**). Nous avons également enregistré chez le groupe traités par la NaF seul une diminution du poids relatif de foie et de reins, ceci

pourrait-elle être liée à la perte de poids corporel (**Kuang et al., 2018**). L'administration de charbon actif (CA à 175mg/kg) comme un traitement préventif permet la suppression de l'effet toxique de la NaF en améliorant le poids corporel des rats et même le poids relatifs de foie et du rein. Cet effet peut être dû à la capacité du CA a éliminé les toxines accumulées, suggérant que le CA pourrait avoir des propriétés protectrices contre la toxicité induite par le NaF (**Soonmin, 2022**).

Cette étude vise principalement à évaluer l'atteinte de la fonction hépatique rénale au cours de l'intoxication par le NaF par la mesure de taux de transaminases (ALT, AST), la glycémie, de triglycérides, acide urique, l'urée et la créatinine. Le foie est l'organe cible de la toxicité du fluorure de sodium (NaF). Il a été confirmé que NaF induirait des modifications patho-morphologiques et métaboliques dans le foie (**Chen et al., 2019**). Les transaminases sont des enzymes qui se situent dans les cellules de l'organisme, et plus spécifiquement au niveau des muscles et du foie. C'est donc un marqueur sanguin qui permet de détecter une anomalie dans les résultats d'une prise de sang. Cette constatation peut entraîner la réalisation d'examens complémentaires. Une perturbation du taux de transaminase est due à une lésion cellulaire au niveau du foie, du cœur, des reins ou des muscles (**Rzegorzewska et al., 2022**).

Le dosage des transaminases permet de détecter certaines affections, notamment au niveau du foie. Les cellules hépatiques endommagées libèrent une grande quantité d'enzymes dans le sang. La mesure de l'activité de transaminases dans la présente étude montre une hausse significative des taux d'ALT et d'AST chez les rats exposés au 600ppm de NaF pendant 3 semaines, cette augmentation des transaminases explique une atteinte hépatique, car ces enzymes jouent en effet un rôle essentiel dans le métabolisme des acides aminés. Les transaminases sont considérées comme des marqueurs majeurs des lésions hépatiques. En cas d'intoxication hépatiques par le NaF, les transaminases sont libérées dans le sang indiquant une lyse de la membrane hépatocytaire ou la nécrose (**Chinnappan et al., 2023**). L'augmentation des transaminase sanguin s'accompagne généralement avec des modifications pathologique de tissus hépatiques tel que la dégénérescence et la nécrose des hépatocytes (**Sadiq Jaffer et al., 2022**).

Des expériences similaires sur les lapins après 60 jours d'administration de NaF (20mg/kg), ils trouvent des modifications histopathologiques du foie (**Al-safei and Al-Mashhadane, 2021**). De même, l'exposition de rats au 100 ppm de NaF pendant 30 jours a entraîné des lésions hépatique manifestées une augmentation des activités sériques d'ALT et d'AST (**Usuda et al., 2016; Azab et al., 2018**). Ces données de la littérature expliquent la hausse de taux des transaminases suite à l'exposition à la Naf (600ppm) dans la présente étude.

L'intoxication par l'NaF peut interfère avec certains voies métabolique tel que la régulation du métabolisme glucidique et lipidique. Les résultats de notre expérience montrent que l'exposition au fluorure de sodium (600ppm/3semaines) contribue à une augmentation significative des taux de glycémie. Cette augmentation confirme que le NaF peut provoquer des altérations notables dans le métabolisme du glucose, conduisant à une situation d'hyperglycémie qui est considérée comme un indicateur crucial de troubles métaboliques, souvent associés à des conditions telles que le diabète (**Mamczar et al., 2004**). L'influence du NaF sur le métabolisme du glucose pourrait être liée à plusieurs mécanismes. Le NaF pourrait endommager les cellules bêta du pancréas, responsables de la sécrétion d'insuline, cette dernière étant responsable de la régulation du taux de glucose dans le sang, entraînant ainsi une résistance à l'insuline ou réduisant leur sécrétion, ce qui aboutit à une hyperglycémie (**Balaha et al., 2021**).

Des études similaires confirment nos résultats précédents dans cette étude. Elles ont montré que le NaF peut induire un stress oxydatif, inflammation du pancréas, affecter la sécrétion d'insuline et entraîner une altération de la fonction mitochondriale dans les cellules pancréatiques, inhibant finalement la production d'insuline (**Sadiq Jaffer et al., 2022**). De plus, l'exposition au fluorure de sodium a été associée à des modifications de l'indice glycémique, notamment une augmentation de la glycémie et une diminution des taux d'insuline, indiquant une perturbation potentielle de l'homéostasie du glucose (**Dec et al., 2020; Karmi et al., 2021**).

Les lipides parvenant au foie sont transformés en triglycérides et stockés dans les cellules hépatiques. En réponse aux besoins énergétiques du corps, ces triglycérides peuvent être ensuite divisés en acides gras et utilisés. Le foie joue un rôle crucial dans le métabolisme lipidique, entraînant une diminution ou une augmentation de la dégradation des triglycérides. Nos résultats montrent que l'exposition de rats à la NaF (600ppm) a provoqué une augmentation du taux sérique de triglycéride par rapport aux rats témoins, ce qui indique une perturbation du métabolisme lipidique et de dysfonction hépatique. Des résultats semblables obtenus par **Abd El-Razik et al. (2022)** montrent que le NaF est associé à une perturbation du métabolisme des lipides, Les effets toxiques du NaF sur la fonction hépatique et les altérations des enzymes peuvent contribuer à une augmentation des triglycérides sériques. L'hyper-triglyceridemie enregistrée dans cette étude suite l'exposition à la NaF est en accordance avec les résultats de **Wahluyo et al.(2017)**. Ces chercheurs ont suggéré que l'inhibition des activités des enzymes lipases (triglycéride lipase et estérase) par le fluorure semblent être l'une des les principaux facteurs responsables de l'augmentation du taux sérique triglycérides et cholestérol.

Le rein est un organe important du corps qui joue un rôle principal dans l'homéostasie en excréant l'urine en filtrant les déchets de la circulation sanguine. Les tubules sont particulièrement vulnérables à la néphro-toxicité car une sécrétion et une réabsorption actives de médicaments et de métabolites se produisent dans ces zones (**Dharmaratne, 2019**). La principale voie d'excrétion du fluorure ingéré par l'organisme est l'urine. Par conséquent, de nombreuses études ont été conçues pour identifier leur effet sur les tissus rénaux, car ils sont plus sensibles à la toxicité du fluorure (**Li, 2021**). Les mesures de certains marqueurs biochimiques peuvent mettre en évidence des modifications néfastes de la fonction rénale, servant ainsi d'indices de la fonction rénale. La créatinine sérique, l'urée et l'acide urique sont fréquemment mesurées comme marqueurs de dépistage de la dysfonction rénale ; ainsi, l'augmentation des taux sériques de ces marqueurs est un indicateur d'une atteinte rénale (**Al-safei and Al-Mashhadane, 2021**). Dans cette étude, il a été observé que les rats traités avec de la NaF (600ppm/3semaines) présentaient une augmentation considérable des taux sanguins de créatinine, d'urée et l'acide urique. Ces modifications de paramètres biochimiques liées à la fonction rénale suggèrent que la NaF a induit de lésion tubulaire robuste. Il faut savoir que la créatinine, l'acide urique et l'urée sont des métabolites toxiques issus de la dégradation cellulaire des protéines et qui doivent être excrétés et éliminer par les reins. Des taux sanguins élevés de ces produits finaux indiquent une



insuffisance rénale ; puisque les reins sont responsables de leur excrétion et aussi de la filtration. Ces problèmes se développent ensuite vers une néphro-toxicité (**Vrbjar et al., 2022**).

Le mécanisme par lequel la NaF augmente ces paramètres est inconnu, mais pourrait être dû à une insuffisance rénale. **Azab et al. (2018)** ont confirmé que les changements morphologiques dans le tissu rénal contribueraient en partie à une réabsorption tubulaire perturbée et pourraient expliquer pourquoi les taux sériques d'urée et de créatinine étaient significativement augmentés chez les rats traités par la NaF seul. Certaines études ont rapporté que le fluorure augmente le calcium intracellulaire et provoque une calcification rénale dans les cellules épithéliales rénales du rat (**Perera et al., 2018 ; Perera et al., 2020**). Les ions calcium peuvent également activer des enzymes qui génèrent des espèces réactives de l'oxygène ou de l'azote (ROS et/ou RNS) et altérer la synthèse de l'ATP en provoquant des lésions oxydatives de la membrane interne et augmenter également la consommation d'ATP par les  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPases qui travaillent à éliminer l'excès  $\text{Ca}^{2+}$  (**Zhang et al., 2014 ; Oyagbemi et al., 2017**). Comme le transport du calcium est étroitement lié au transport du sodium dans les tubules rénaux, une teneur élevée en sodium alimentaire a tendance à diminuer la réabsorption du calcium et à augmenter l'excrétion du calcium par l'urine, entraînant une diminution temporaire du calcium sérique (**Khan and Ranga, 2014**).

De nombreuses théories ont été avancées pour expliquer le mécanisme de l'intoxication aux nombreux produits chimiques, y compris les radicaux libres (ROS) et le stress oxydatif avec des perturbations dans le système de défense antioxydant et comme conséquences pour les nucléotides cellulaires et induisent des troubles métaboliques (**Nagendra et al., 2021 ; Sharma et al., 2022**). L'accumulation de ROS mitochondriales a été impliquée dans la pathogenèse de la fluorose. Dans le cas d'intoxication par le fluorure, il est bien évident qu'un apport excessif de fluorure peut provoquer une peroxydation lipidique, ce qui entraîne un stress oxydatif cellulaire. La génération des ROS pourrait en outre causer des dommages au corps humain en raison de la diminution de la disponibilité des antioxydants principalement la GSH et la SOD (**Sharma et al., 2022**). Les sels de fluorure tel que le NaF génèrent des ROS qui provoquent une peroxydation lipidique (LPO), entraînant des dommages à la membrane cellulaire et une toxicité dans le foie et le rein (**Fishta et al., 2024**).

La LPO est un processus qui se produit lors de l'oxydation des lipides membranaires et qui est souvent utilisé comme indicateur du stress oxydatif. Le taux de la LPO est exprimé par le taux de la malondialdéhyde (MDA) formé. L'augmentation des taux de MDA observé chez les rats exposés uniquement au fluorure de sodium (NaF) est révélatrice d'un stress oxydatif dans le foie et le rein, cette augmentation signifie des dommages cellulaires et un stress oxydatif dans les deux organes cibles à la toxicité par le NaF. Cette situation de stress oxydatif hépato-rénal s'explique par une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'incapacité de la défense anti-oxydante cellulaire à neutraliser ces ROS toxiques pour la cellules (elles que la SOD, la catalase et la GSH..etc). Nos résultats corroborent avec ceux de **Morales-González *et al.* (2010)** qui ont montré que l'exposition au NaF induit des taux élevées de MDA, reflétant la LPO dus à la génération importante de ROS et à une altération du système de défense antioxydant. Les ROS sont des molécules instables qui peuvent réagir avec les composant cellulaires et causer des dommages au niveau du foie et le rein (**Lu *et al.*, 2017; Samir, 2017**). **Shanthakumari *et al.*(2004)** suggère que le statut antioxydant modifié peut être attribué à la génération accrue de ROS toxiques au cours de l'intoxications par le NaF chez le rats. En plus, les taux élevés de LPO dans le foie et le rein pourraient être responsable d'un côté de la lyse des membranes hépacytaires et la libération des transaminases dans le sang et de l'autre coté la perturbation de l'intégrité de l'épithélium de tubules rénaux et de la filtration rénale de la créatinine, urée et l'acide urique.

Le charbon actif est un ingrédient multi-usage qui favorise l'amélioration digestive et intestinal. Le charbon actif végétal provient de divers matériaux comme le bois blanc non résineux de type peuplier, bouleau, mais également de noyau de fruits, mais majoritairement de la coque de noix de coco. Le charbon actif est utilisé dans le traitement de certaines formes d'intoxications aiguës en réduisant l'absorption d'agents toxiques. Dans ce contexte, nous avons vérifié également l'effet préventif de la prise de Charbon<sup>+</sup>(175mg/kg) trois fois par semaine pendant une semaine contre l'hépto-néphrotoxicité induits par la NaF (600ppm pendant 3semaines). Le Co-traitement au charbon actif (CA) a montré une réduction significative les taux d'ALT et d'AST par rapport aux rats empoisonnés par le NaF seul, on peut expliquer la diminution des transaminases par l'effet protecteur de charbon actif contre la toxicité hépatique induite par le NaF. Le charbon actif pourrait agir en absorbant de NaF grâce à sa structure et sa capacité à capter les ions F<sup>-</sup>, réduisant ainsi la disponibilité du NaF inducteur des dommages aux cellules hépatiques et rénales. Il n'existe pas d'études similaires

qui montrant l'effet de CA pour améliorer la toxicité hépatique associée aux NaF, mais il existe des études qui ont prouvé leur efficacité dans l'élimination du fluorure de sodium présent dans les eaux souterraines(**Inaniyan and Raychoudhury, 2019**). Ces études ont montré la capacité du charbon active à absorber le fluorure de sodium avec des taux très élevés ,entre 80% et 99,3%(**Chufa, Gonfa and Anshebo, 2022; Thomas et al., 2023**).

Le Co-traitement CA a induit une amélioration significative des taux d'acide urique et d'urée par rapport au groupe exposé au NaF seul. Cela montre que le charbon actif a une capacité à réduire certains des effets toxiques du NaF sur la fonction rénale. Le CA est connu pour ses propriétés absorbantes, ce qui peut aider à réduire la concentration de substances toxiques dans le système digestif comme le NaF. Le Co-traitement avec le AC a montré un effet protecteur significatif contre le stress oxydatif hépato-rénale induit par le NaF. Le charbon actif possédait des propriétés absorbantes, ce qui lui permet d'absorber le NaF dans le tractus gastro-intestinal, réduisant ainsi sa concentration dans les tissus. Il peut également agir de façon directe ou indirecte pour neutraliser les ROS et réduire les problèmes oxydatifs *via* l'amélioration possible de la défense antioxydant cellulaire. Un étude semblable démontré que le CA améliore le bilan biochimiques et les marqueurs du stress oxydant dans les tissus de rats exposés au plomb (**Offor et al., 2017**).

## *Conclusion et Perspectives*

## ***Conclusion et Perspectives***

Le fluorure de sodium est un agent générateur d'espèces réactives de l'oxygène, qui sont source de stress oxydant cellulaire. Ce stress induit des désordres biochimiques et des lésions tissulaires impliqués dans de nombreuses maladies. Dans le présent travail, nous nous sommes intéressées à l'évaluation de la toxicité hépatorénale induite par l'exposition des rats *Albinos wistar* au fluorure de sodium (NaF à 600ppm pendant 3 semaines) et l'éventuel rôle préventif de charbon active (175 mg/kg/3fois durant la 3<sup>ème</sup> semaine). L'ensemble des résultats obtenus peut être résumé dans les points suivants :

- Une légère réduction significative de poids corporel et poids relatifs du foie et rein des rats exposé à le NaF seul par rapport aux rats témoins.
  
- Une hausse significative de l'activité enzymatique de l'ASAT et l'ALAT et le taux de la glycémie et triglyceridémie chez les rats traités par le NaF, indiquant une atteinte hépatique. De plus, les paramètres relatifs à la fonction rénale (la créatinine, l'urée et l'acide urique) ont été altérés significativement par l'exposition des rats au NaF.
  
- L'évaluation de taux de la MDA hépatique et rénal, un paramètre majeur de la peroxydation lipidique, a enregistré une augmentation remarquable chez les rats traités par le NaF comparativement aux rats témoins. Cela indique un état de stress oxydative hépato-rénale probablement responsable de la perturbation des paramètres biochimiques cités ci-dessus. En revanche le co-traitement par le charbon actif (CA) a atténué ces activités avec une efficacité remarquable. Cela confirme la cohérence entre les résultats du dosage biochimique et de stress oxydatif dans les deux organes cibles visées dans cette étude.
  
- D'après les résultats de cette étude on déduit que le CA est doté d'un pouvoir préventif contre la toxicité induit par le NaF. Cela est dû à sa capacité à absorber les substances toxiques telles que le NaF.

En perspective, il est très important d'adapter les doses du NaF dans les divers domaines d'utilisation selon les recommandations de l'OMS. Il sera intéressant de poursuivre cette recherche pour enrichir les données scientifiques par d'autres testes tels que des coupes histologiques, des dosages de TSH, T3, T4 et d'autres paramètres de stress oxydatif (GSH/GSSG, SOD).

# *Liste de Références*

## Liste de Références

- A**bd El-Razik, M.N., Galal, A.T., Ouies, S.M., 2022. Effect Of Sodium fluoride on the liver of male *Albino Rats* and the possible protective role of vitamin C. *SVU-Int. J. Med. Sci.*, 5, 315–324.
- Lubojanski, A., Piesiak-Panczyszyn, D., Zakrzewski, W., Dobrzynski, W., Szymonowicz, M., *et al.*, 2023. The Safety of fluoride compounds and their effect on the human body. *Materials*, 16, 1242. <https://doi.org/10.3390/ma16031242>.
- Aguilar Diaz De Leon, J., Borges, C.R., 2020. Evaluation of oxidative stress in biological samples using the thiobarbituric acid reactive substances Assay. *J. Vis. Exp. JoVE.*. <https://doi.org/10.3791/61122>.
- Ahmad, S., Singh, R., Arfin, T., Neeti, K., 2022. Fluoride contamination, consequences and removal techniques in water. *Environ. Sci. Adv.*, 1, 620-661.
- Aigueperse, J., Mollard, P., Devilliers, D., Chemla, M., Faron, R., Romano, R., Cuer, J.P., 2000. fluorine compounds, inorganic, in: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA (Ed.), Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, p11.
- Al-safei, A.N., Al-Mashhadane, F.A., 2021. Effects of Sodium Fluoride on Liver and Kidney in Rabbits. *Egypt. J. Chem.*, 64, 5521-5528
- Altomare, A., Baron, G., Gianazza, E., Banfi, C., Carini, M., Aldini, G., 2021. Lipid peroxidation derived reactive carbonyl species in free and conjugated forms. *Redox Biol.*, 42, 101899. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101899>.
- Antoine, A., Darwiche, F., Hayek, S.A., Doumit, J., 2018. The Fluoride Debate: The Pros and Cons of Fluoridation. *Prev. Nutr. Food Sci.*, 23, 171–180.
- Arpita, S., Bidyut, B., 2012. Effect of Fluoride Toxicity on Some Clinical, Biochemical and Physiological Aspects of Albino Rats. *Bandyopadhyay Al Int J Res Chem Env.*, 2, 160–165.
- Atmaca, N., Atmaca, H.T., Kanici, A., Antepioglu, T., 2014. Protective effect of resveratrol on sodium fluoride-induced oxidative stress, hepatotoxicity and neurotoxicity In Rats. *Food Chem. Toxicol.*, 70, 191–197.
- Azab, A.E., Albasha, M.O., Jbireal, J.M., Adwas, A.A., 2018. Sodium Fluoride induces hepato-renal oxidative stress and pathophysiological changes in experimental animals. *Open J. Apoptosis.*, 7, 1–23. <https://doi.org/10.4236/ojapo.2018.71001>.
- B**alaha, M., Ahmed, N., Geddawy, A., Kandeel, S., 2021. Fraxetin prevented sodium fluoride-induced chronic pancreatitis in rats: role of anti-inflammatory, antioxidant, antifibrotic and anti-apoptotic activities. *Int. Immunopharmacol.*, 93, 107372.
- Barbier, O., Arreola-Mendoza, L., Del Razo, L.M., 2010. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem. Biol. Interact.*, 188, 319–333. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.07.011>.
- Bédry, R., E., 2019. Fluor et fluorures minéraux : toxicité générale et industrielle. <https://www.em-consulte.com/article/1273503/fluor-et-fluorures-mineraux-toxicite-generale-et-i> (Consulté le 23/05/2024).

**Bellavite, P., 2023.** Neuroprotective potentials of flavonoids: experimental studies and mechanisms of action. *Antioxidants*, 12, 280. <https://doi.org/10.3390/antiox12020280>.

**Bugaeva, M.S., Bondarev, O.I., Yadykina, T.K., Zhukova, A.G., Mikhailova, N.N., 2023.** Experimental study of morphological changes in the heart and blood vessels in the course of chronic fluoride intoxication. *Hyg. Sanit.*, 102, 397–401.

**Buzalaf, M.A., Whitford, G.M., 2011.** Fluoride metabolism. *Monogr. Oral Sci.*, 22, 20–36.

**C**hen, L., Kuang, P., Liu, H., Wei, Q., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., Zhao, L., 2019. Sodium fluoride induces inflammatory responses via activating MAPKs/NF- $\kappa$ B Signaling pathway and reducing anti-inflammatory cytokine expression in the mouse liver. *Biol. Trace Elem. Res.*, 189, 157–171.

**Chinnappan, R., Mir, T.A., Alsalameh, S., Makhzoum, T., Alzhrani, A., Al-Kattan, K., Yaqinuddin, A., 2023.** Low-cost point-of-care monitoring of ALT and AST is promising for faster decision making and diagnosis of acute liver injury. *Diagnostics*, 13, 2967. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13182967>.

**Chioca, L.R., Raupp, I.M., Da Cunha, C., Losso, E.M., Andreatini, R., 2008.** Subchronic fluoride intake induces impairment in habituation and active avoidance tasks in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 579, 196–201.

**Christophoridis, C., Pasiak, I., Mitsika, E., Veloutsou, S., Fytianos, K., 2015.** Fluorides in different types of aquatic systems and their correlation with metals and metalloids. *Royal Society of Chemistry*, 261–280.

**Chuah, C.Y., Laziz, A.M., 2022.** Recent progress in synthesis and application of activated carbon for CO<sub>2</sub> Capture. *Carbon*, 8(2), 29; <https://doi.org/10.3390/c8020029>

**Chufa, B.M., Gonfa, B.A., Anshebo, T.Y., 2022.** Graphene oxide nanoadsorbent for the removal of fluoride ion from groundwater: adsorbent performance and adsorption mechanism. *J. Nanotechnol.* 1–12. <https://doi.org/10.1155/2022/7371227>.

**Claudio, S.R., Handan, B.A., Gomes De Moura, C.F., Viana, M.D.B., Yamauchi, L.Y., Aguiar, O., Oshima, C.T.F., Ribeiro, D.A., 2019.** Role of polyphenols and nonpolyphenols against toxicity induced by fluoride. *Eur. J. Cancer Prev.*, 28, 109–114.

**D**ec, K., Łukomska, A., Skonieczna-Żydecka, K., Jakubczyk, K., Tarnowski, M., Lubkowska, A., *et al.* 2020. Chronic exposure to fluoride affects gsh level and nox4 expression in rat model of this element of neurotoxicity. *Biomolecules*, 10, 422. <https://doi.org/10.3390/biom10030422>.

**Demenesku, J., Mirkov, I., Ninkov, M., Popov Aleksandrov, A., Zolotarevski, L., *et al.* 2014.** Acute cadmium administration to rats exerts both immunosuppressive and proinflammatory effects in spleen. *Toxicology*, 326, 96–108.

**DenBesten, P., Li, W., 2011.** Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. *Monogr. Oral Sci.*, 22, 81–96.

**Devi, B., Baruah, N., Bharadwaj, A., Devi, A., 2023.** Adsorptive removal of fluoride ions from aqueous solution using activated carbon supported tetrametallic oxide system. *Chem. Eng. Res. Des.*, 197. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2023.07.048>.



**Dharmaratne, R.W., 2019.** Exploring the role of excess fluoride in chronic kidney disease: A review. *Hum. Exp. Toxicol.*, 38, 269–279.

**Dimcevic, N.P., Bălălău, C., Nimigean, V.R., Nimigean, V., Ion, I., Baconi, D., Bârcă, M., Băran Poesina, V., 2014.** Histopathological changes of renal tissue following sodium fluoride administration in two consecutive generations of mice. Correlation with the urinary elimination of fluoride. *Romanian J. Morphol. Embryol. Rev.*, 55, 343–349.

**Domen Kanduti, Petra Sterbenk, Barbara Artnik, 2016.** Fluoride: a review of use and effects on health. *Mater. Socio-Medica.*, 28, 133–137.

**Duffin, S., Duffin, M., Grootveld, M. 2022.** Revisiting fluoride in the twenty-first century. *Front. Oral Health*, 3, 873157. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.873157>.

**E** **ngeles Martínez-Mier, 2012.** Fluoride: Its Metabolism, Toxicity, and Role in Dental Health. *J. Evid.-Based Complement. Altern. Med.*, 17, 28-32.

**El-Iethy, H.S., Kamel, M.M., Shaheed, B., 2010.** Neurobehavioral toxicity produced by sodium fluoride in drinking water of laboratory rats. *J. Am. Sci.*, 6, 54–63.

**Emsley, J., 2011.** Nature's building blocks: An A-Z guide to the elements, second edition, Second Edition. ed. Oxford University Press, Oxford, New York.p134-135

**F** **atma, I., Assad, H., Kumar, A., Hussain, C.M., 2023.** Food industry applications of activated carbon (chap 12). *Royal Society of Chemistry*, 250-267.<https://doi.org/10.1039/BK9781839169861-00250>.

**Favier, A., 2003.** Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité de chimie*, 108–118.

**Fishta, A., Thakur, R., Sharma, K.C., Thakur, N., Patial, B., 2024.** Effects of fluoride toxicity on female reproductive system of mammals. *Biol. Trace Elem.* doi: 10.1007/s12011-024-04203-7.

**Frank A.S., 2012.** Handbook of hazardous materials. Academic Press, p232

**Fernanda Macedo de Souza, C., Ferreira Lima Júnior J.M., Adriano,M.S.P., Sampaio, F.C., et al., 2012.** Systemic methods of fluoride and the risk for dental fluorosis, in: oral health care - prosthodontics, periodontology, biology, research and systemic conditions. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/34518> (consulté le 10/1/2024).

**G** **imonet, A., 2013.** Le fluor : utilisations thérapeutiques et toxicité. *Sciences pharmaceutiques*, 96-102.

**Grzegorzewska, A.K., Wojtysiak, D., Jaszczka, K., Sechman, A., 2022.** *In vitro* sodium fluoride treatment significantly affects apoptosis and proliferation in the liver of embryonic chickens. *Folia Biol.*, 70, 163–175.

**Guilleux, C., Kochoni, É., Campbell, P.C., 2015.** Géochimie et écotoxicologie des fluorures dans les écosystèmes terrestres et aquatiques et méthodes de traitement . *Revue de la littérature scientifique*, 56-61

Guth, S., Hüser, S., Roth, A., Degen, G., Diel, P., Edlund, K., Eisenbrand, G., Engel, K.-H., Epe, B., Grune, T., *et al.*, 2020. Toxicity of fluoride: critical evaluation of evidence for human developmental neurotoxicity in epidemiological studies. *Arch. Toxicol.*, 94, 1375–1415.

**H**oegberg, L.C.G., Shepherd, G., Wood, D.M., Johnson, J., Hoffman, R.S., Caravati, E.M., *et al.*, 2021. Systematic review on the use of activated charcoal for gastrointestinal decontamination following acute oral overdose. *Clin. Toxicol.*, 59, 1196–1227.

Hong, Y., Boiti, A., Vallone, D., Foulkes, N.S., 2024. Reactive oxygen species signaling and oxidative stress: transcriptional regulation and evolution. *Antioxidants*, 13, 312. <https://doi.org/10.3390/antiox13030312>.

Humayun Kabir, Ashok Kumar Gupta, Subhasish Tripathy, 2020. Fluoride and human health: Systematic appraisal of sources, exposures, metabolism, and toxicity., *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* 50, 1116–1193.

**I**heozor-Ejiofor, Z., Worthington, H.V., Walsh, T., O'Malley, L., Clarkson, J.E., *et al.*, 2015. Water fluoridation for the prevention of dental caries. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, CD010856. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010856.pub2>.

Inaniyan, M., Raychoudhury, T., 2019. Application of activated carbon–metal composite for fluoride removal from contaminated groundwater in India. *Int. J. Environ. Sci. Technol.*, 16, 7545–7554. <https://doi.org/10.1007/s13762-018-2097-9>.

**J**aime A. Cury, Antonio P. Ricomini-Filho, Francine L. Percin Berti, Cinthia Pm Tabchoury, 2019. Systemic effects of water fluoridation. *Braz. Dent. J.*, 30, 421–428.

Johnston, N.R., Strobel, S.A., 2020. Principles of fluoride toxicity and the cellular response: a review. *Arch. Toxicol.*, 94, 1051–1069.

Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S.Y., Alwasel, S.H., Nepovimova, E., Kuca, K., Valko, M., 2023. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch. Toxicol.*, 97, 2499–2574.

Jwad, B.M., 2014. Acute and chronic pathological effects with biochemical alteration of thyroid gland induced by NaF in Wistar rats. *Al-Qadisiyah J. Vet. Med. Sci.*, 13, 66. <https://doi.org/10.29079/vol13iss1art280>.

**K**ajander, T., Kellosalo, J., Goldman, A., 2013. Inorganic pyrophosphatases: one substrate, three mechanisms. *FEBS Lett.*, 587, 1863–1869. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.05.003>

Karmi, O., Sohn, Y.-S., Marjault, H.-B., Israeli, T., Leibowitz, G., *et al.*, 2021. A combined drug treatment that reduces mitochondrial iron and reactive oxygen levels recovers insulin secretion in naf-1-deficient pancreatic cells. *Antioxidants*, 10, 1160. <https://doi.org/10.3390/antiox10081160>.

Każmierczak-Barańska, J., Boguszewska, K., Adamus-Grabicka, A., Karwowski, B.T., 2020. Two faces of vitamin c-antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients*, 12, 1501. <https://doi.org/10.3390/nu12051501>.

Khan, I., Ranga, A., 2014. Biochemical changes in Sodium Fluoride Induced kidney of Swiss Albino mice and its Amelioration by Ascorbic Acid . *International Journal of Health Sciences*, 6(S3), 5312-5325

**Köseoğlu, S.Z.A., 2022.** Assessment of fluoride intake in children according to the world health organization and european union guidelines. *Eur. J. Sci. Technol.*, 18, 100-110.

**Kuang, P., Deng, H., Liu, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., et al., 2018.** Sodium fluoride induces splenocyte autophagy via the mammalian targets of rapamycin (mTOR) signaling pathway in growing mice. *Aging*, 10, 1649-1665.

**Kudryavtseva, A.V., Krasnov, G.S., Dmitriev, A.A., Alekseev, B.Y., Kardymon, O.L., Sadritdinova, A.F., et al., 2016.** Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*, 7, 44879–44905.

**Lara Schultes, Vestergren, R., Volkova, K., Westberg, E., Jacobson, T., Benskin, J.P., 2018.** Per- and polyfluoroalkyl substances and fluorine mass balance in cosmetic products from the Swedish market. *Environ. Sci. Process. Impacts.*, 20, 1680–1690.

**Li, L., Lin, L., Deng, J., Lin, X., Li, Y., Xia, B., 2021.** The therapeutic effects of *Prunella vulgaris* against fluoride-induced oxidative damage by using the metabolomics method. *Environ. Toxicol.*, 36, 1802–1816.

**Li, S., Tan, H.-Y., Wang, N., Zhang, Z.-J., Lao, L., Wong, C.-W., Feng, Y., 2015.** The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 16, 26087-26124.

**Li Yuan, Wang N., Dai H., Han Z., Zhao M., 2010.** Therapeutic effects of multi-dose activated charcoal on the acute dichlorvos poisoning in rats. *Chin. J. Emerg. Med.*, 606–609.

**Liteplo, R., Liteplo, R.G., International Programme on Chemical Safety (Eds.), 2002.** Fluorides, Environmental health criteria. World Health Organization, Geneva, p732-734

**Lu, Y., Luo, Q., Cui, H., Deng, H., Kuang, P., Liu, H., Fang, J., et al., 2017.** Sodium fluoride causes oxidative stress and apoptosis in the mouse liver. *Aging*, 9, 1623–1639.

**Lubojanski, A., Piesiak-Panczyszyn, D., Zakrzewski, W., Dobrzynski, W., et al., 2023.** The safety of fluoride compounds and their effect on the human body. *Materials*, 16, 1242. <https://doi.org/10.3390/ma16031242>.

**Maheshwari, N., Qasim, N., Anjum, R., Mahmood, R., 2021.** Fluoride enhances generation of ROS, oxidizes hemoglobin, lowers antioxidant power and inhibits transmembrane electron transport in isolated human red blood cells. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 208, 111611. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111611>.

**Mahmoud, N., Mutchnick, S.A., Svider, P.F., McLeod, T.M., Fribley, A.M., 2020.** - Fluorine in human metabolism, health and disease (Chapter 10), in: Prasad, A.S., Brewer, G.J. (Eds.), Essential and toxic trace elements and vitamins in human health. Academic Press, p 153–162.

**Maity, P.P., Dash, M., Dey, A., Maity, M., Chattopadhyay, S., 2021.** Vitamin C and E in fluoride induced uterine oxidative stress and apoptotic gene expression in wistar rats. *Proc. Zool. Soc.*, 74, 189–197.

**Malin, A.J., Lesseur, C., Busgang, S.A., Curtin, P., Wright, R.O., Sanders, A.P., 2019.** Fluoride exposure and kidney and liver function among adolescents in the United States( 2013-201). *Environ. Int.*, 132, 105012. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105012>.

**Mamczar-Ewa Grucka, E., Birkner, E., Chlubek, D., Samuj, D., 2004.** Lipid balance in rats with fluoride-induced hyperglycemia. *Fluoride*, 37(3):195–197

**Migdal, C., Serres, M., 2011.** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine Sci.*, 27(4), 405-412..

**Mizuta, K., Taguchi, S., Sato, S., 2015.** Soil aggregate formation and stability induced by starch and cellulose. *Soil Biol. Biochem.*, 87, 90–96.

**Mohammed, I.A., Al-Okaily, B.N., 2017.** Effect of sodium fluoride on liver functions of rats and amelioration by CoQ10. *J. Entomol. Zool. Stud.*, 5, 887–893.

**Morales-González, J.A., Gutiérrez-Salinas, J., García-Ortiz, L., Del Carmen Chima-Galán, M., et al., 2010.** Effect of sodium fluoride ingestion on malondialdehyde concentration and the activity of antioxidant enzymes in rat erythrocytes. *Int. J. Mol. Sci.*, 11, 2443–2452.

**Murashko, O.N., Yeh, K.-H., Yu, C.-H.A., Kaberdin, V.R., Lin-Chao, S., 2023.** Sodium Fluoride exposure leads to ATP depletion and altered RNA decay in Escherichia coli under anaerobic conditions. *Microbiol. Spectr.*, 11, e0415822.

**Nagendra, A.H., Bose, B., Shenoy P, S., 2021.** Recent advances in cellular effects of fluoride: an update on its signalling pathway and targeted therapeutic approaches. *Mol. Biol. Rep.*, 48, 5661–5673.

**Nichole R., J., Strobel, S.A., 2020.** Principles of fluoride toxicity and the cellular response: a review. *Arch. Toxicol.*, 94, 1051–1069.

**Ofor, S.J., Mbagwu, H.O.C., Orisakwe, O.E., 2017.** Lead Induced hepato-renal damage in male albino rats and effects of activated charcoal. *Front. Pharmacol.*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00107>.

**Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., 1979.** Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.*, 95, 351–358.

**Ojima, I., 2009.** Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology. Wiley-Blackwell, Chichester, p 74-77.

**Olivier Barbier, Arreola-Mendoza, L., Del Razo, L.M., 2010.** Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem. Biol. Interact.*, 188, 319–333.

**OMS., 2002.** Rapport sur la *santé* bucco-dentaire, Geneva, World, P65.

**OMS ., 2007.** Fluoride in : Guidelines for drinking-water quality, 2<sup>nd</sup> ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva, World,P23-25.

**Oyagbemi, A.A., Omobowale, T.O., Asenuga, E.R., Adejumobi, A.O., et al., 2017.** Sodium fluoride induces hypertension and cardiac complications through generation of ROS and activation of nKb. *Environ. Toxicol.*, 32, 1089–1101.

**Pal, P., Ayan De, Tarit Roychowdhury, Prabir Kumar Mukhopadhyay, 2022.** Vitamin C and E supplementation can ameliorate NaF mediated testicular and spermatozoal DNA damages in adult Wistar rats. *Biomarkers*, 27, 361–374.

**Pal, P., Jha, N.K., Pal, D., Jha, S.K., Anand, U., Gopalakrishnan, A.V., et al., 2023.** Molecular basis of fluoride toxicities: Beyond benefits and implications in human disorders. *Genes Dis.*, 10, 1470–1493..

**Pang, T., Aye Chan, T.S., Jande, Y.A.C., Shen, J., 2020.** Removal of fluoride from water using activated carbon fibres modified with zirconium by a drop-coating method. *Chemosphere* , 255, 126950. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126950>.

**Pereira, M., Dombrowski, P.A., Losso, E.M., Chioca, L.R., Da Cunha, C., Andreatini, R., 2011.** Memory impairment induced by sodium fluoride is associated with changes in brain monoamine levels. *Neurotox. Res.*, 19, 55–62.

**Perera, T., Ranasinghe, S., Alles, N., Waduge, R., 2018.** Effect of fluoride on major organs with the different time of exposure in rats. *Environ. Health Prev. Med.*, 23, 17. <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0707-2>.

**Prystupa, A., Sak, J., Kiciński, P., Stenzel-Bembenek, A., Błażewicz, A., 2021.** Serum concentration of fluoride in patients with alcoholic liver cirrhosis from the lublin region in eastern poland. *Int. J. Environ. Res.*, 18, 1115. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031115>.

**Rajak, P., Roy, S., Khatun, S., Mandi, M., Ganguly, A., Das, K., Dutta, A., Nanda, S., Ghanty, S., Biswas, G., 2023.** Fluoride contamination, toxicity and its potential therapeutic agents. *Toxicol. Int.*, 553–565.

**Ramadhan, S.J., Youssef, M., Khadim, K., 2022.** Effect of sodium fluoride on glycemic index and liver functions in rats. *Asian J. Water Environ. Pollut.*, 19, 85–91.

**Samir, D., 2017.** Study of fluoride-induced haematological alterations and liver oxidative stress in rats. *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, 211–221.

**Santoyo-Sanchez, M.P., del Carmen Silva-Lucero, M., Arreola-Mendoza, L., Barbier, O.C., 2013.** Effects of acute sodium fluoride exposure on kidney function, water homeostasis, and renal handling of calcium and inorganic phosphate. *Biol. Trace Elem. Res.*, 152, 367–372.

**Site 1.** <http://subaru2.univ-lemans.fr/spip/gisfluor/IMG/jpg/MoissanFour.jpg>. (Consulté le 6/02/2024).

**Site 2 :** <https://www.lgpa-algerie.com/gallery-item/activcarbon>. (Consulté le 15/03/2024).

**Shashi, A., Kaur, J., 2017.** Attenuation of fluoride-induced nephrotoxicity in rats by leaf extract of punarnava (*Boerhaavia diffusa* L.) *Eur Acad Res.*, 5, 3805–3822.

**Shanmugam, T., Selvaraj, M., 2022.** Sources of human overexposure to fluoride, its toxicities, and their amelioration using natural antioxidants, in: Enos Wamalwa Wambu, J. Lagat, G., Kiplagat, A. (Eds.), Fluoride. IntechOpen, p72,

**Shanthakumari, D., Srinivasalu, S., Subramanian, S., 2004.** Effect of fluoride intoxication on lipidperoxidation and antioxidant status in experimental rats. *Toxicology*, 204, 219–228.

**Sharma, P., Verma, P.K., Sood, S., Singh, R., Gupta, A., Rastogi, A., 2022.** Distribution of fluoride in plasma, brain, and bones and associated oxidative damage after induced chronic fluorosis in wistar rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 200, 1710–1721.

**Shaz Ahmad, Singh, R., Arfin, T., Neeti, K., 2022.** Fluoride contamination, consequences and removal techniques in water. *Environ. Sci. Adv.*, 1, 620–661.

**Shen, L., Feng, C., Xia, S., Wei, Y., Zhang, Hua, Zhao, D., Yao, F., Liu, X., Zhao, Y., Zhang, Huajie, 2019.** Progressive Research in the Molecular Mechanisms of Chronic Fluorosis, in: Saldarriaga-Noreña, H., Alfonso Murillo-Tovar, M., (Eds.), Environmental Chemistry and Recent Pollution Control Approaches. IntechOpen, p194-203 <https://doi.org/10.5772/intechopen.84548>.

**Silberman, J., Galuska, M.A., Taylor, A., 2024.** Activated Charcoal, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493919/>

**Singh, R., AK Srivastava, Neeraj Kumar Gangwar, Shyama N Prabhu, 2020.** Ameliorative effect of vitamin e on sodium fluoride induced hepatotoxicity and oxidative stress in male wistar Rats. *Pharma Innov. J.*, 9, 05–09.

**Šket, T., Kukec, A., Kosem, R., Artnik, B., 2017.** The history of public health use of fluorides in caries prevention. *Slov. J. Public Health.*, 56, 140–146.

**Sohrab Rahmani, Mohsen Rezaei, 2020.** Toxicity of fluoride on isolated rat liver mitochondria. *J. Fluor. Chem.*, 239, 109636.

**Soonmin, H., 2022.** Activated carbon: pharmaceutical and medicinal applications. *Act. Carbon Adv. Res. Appl.*, 134–162. <https://doi.org/10.9734/bpi/mono/978-93-5547-923-5/CH4>.

**Stephen Peckham, Awofeso, N., 2014.** Water Fluoridation: a critical review of the physiological effects of ingested fluoride as a public health intervention. *Sci. World J.*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2014/293019>.

**Strunecka, A., Strunecky, O., 2020.** Mechanisms of fluoride toxicity: from enzymes to underlying integrative networks. *Appl. Sci.*, 10, 7100. <https://doi.org/10.3390/app10207100>.

**T**eleanu, D.M., Niculescu, A.G., Lungu, I.I., Radu, C.I., Vladâcenco, O., Roza, E., *et al.*, 2022. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 5938. <https://doi.org/10.3390/ijms23115938>.

**Thomas, A.M., Kuntaiah, K., Korra, M.R., Nandakishore, S.S., 2023.** Efficient removal of fluoride on aluminum modified activated carbon: an adsorption behavioral study and application to remediation of ground water. *J. Environ. Sci. Health.*, 58, 69–80.

**ThangaPandiyan,S., Milton Prabu,M. 2013.** Molecular mechanism of fluoride induced oxidative stress and its possible reversal by chelation therapy. *Res. Rev. J. Toxicol.*,3,123-129.

**U**nde, M.P., Patil, R.U., Dastoor, P.P., 2018. The Untold Story of Fluoridation: Revisiting the Changing Perspectives. *Indian J. Occup. Environ. Med.*, 22, 121–127.

**Usuda, K., Ueno, T., Ito, Y., Dote, T., Yokoyama, H., Kono, K., Tamaki, J., 2016.** Risk assessment study of fluoride salts: probability-impact matrix of renal and hepatic toxicity markers. *Biol. Trace Elem. Res.*, 173, 154–160.

**V**ázquez, P.A., Ceruelos, M. del C.A.H., Juárez, D., 2018. Fluoride: its Implications for public health. *J Pharm Sci.*, 16, 39-42.

**Vrbjar, N., Jasenovec, T., Kollarova, M., Snurikova, D., Chomova, M., Radosinska, D., et al., 2022.** Na,K-ATPase kinetics and oxidative stress in kidneys of zucker diabetic fatty rats. *Biology.*, 11, 1519. <https://doi.org/10.3390/biology11101519>.

**W**ahluyo, S., Ismiyatin, K., Purwanto, B., Mukono, I.S., 2017. The influence of sodium fluoride on the growth of ameloblasts and kidney proximal tubular cells. *Folia Biol.*, 63, 31-34.

**Y**ang, C., Wang, Y., Xu, H., 2017. Fluoride regulate osteoblastic transforming growth factor- $\beta$ 1 signaling by mediating recycling of the type i receptor ALK5. *PloS One*, 12, e0170674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170674>.

**Yıldız, M.O., Çelik, H., Caglayan, C., Kandemir, F.M., Gür, C., et al., 2022.** Neuromodulatory effects of hesperidin against sodium fluoride-induced neurotoxicity in rats. *Neurotoxicology*, 90, 197–204.

**Younes, M., Mahmoud, I., Ben Othman, M., Zrour-Hassen, S., Douki, W., Béjia, I., et al., 2008.** Myélopathie cervicale révélant une fluorose osseuse. *Rev. Neurol. (Paris)*, 164, 185–188.

**Z**hang, Z., Zhou, B., Wang, H., Wang, F., Song, Y., Liu, S., Xi, S., 2014. Maize purple plant pigment protects against fluoride-induced oxidative damage of liver and kidney in rats. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 11, 1020–1033.

**Zhao, J., Wang, H., Tian, E., Dong, F., Zhou, B., 2014.** Toxic effects of fluoride on primary lymphoid organs and white blood cells in female mice. *Res. Rep.*, 47, 227–234.

**Zohoori, F., Duckworth, R.M., 2017.** Fluoride: Intake and metabolism, therapeutic and toxicological consequences. *Trace Minerals*, 4, 539–550.

**Zohoori, F.V., Buzalaf, M., 2022.** Fluoride. *Adv. Nutr.*, 13, 2679–2680.

# *Annexes*



**Annexe 1: Protocole détermination quantitative d'aspartate amino transférase GOT (AST)/ (méthode NADH. Cinétique UV.)**

✓ **Réactifs de Kit**

Réactif 1 Solution tampon	Tampon Tris pH 7,8 à 30°C L- aspartate	80 mmol/l 200 mmol/l
Réactif 2 Substrat	NADH Lactate déshydrogéné (LDH) Malate déshydrogéné(MDH) Oxoglutarate	0,18 mmo/l 800 UI/l 600 UI/l 12 mmol/l

✓ **Préparation des réactifs**

Reprendre le substrat par 3 ml REF Pour REF (10018) et REF (10032) ou 10 ml REF (10049) reconstituer chaque R2 par un flacon R1.

-Stabilité: 21 jours à 2-8°C ou 72 heures à température ambiante (15-25°C).

✓ **Mode opératoire**

**\*Conditions de test:**

Longueur d'onde : 340 nm.

Température : 25 – 30 ou 37°C.

Cuve : 1 cm d'épaisseur.

1. Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

2. Pipeter dans une cuvette:

Solution de travail	1ml	3ml
Préincuber à la température choisie (25, 30 ou 37°C)		
Echantillon	100 µl	300 µl

3. Mélanger et incubé 1 minute.

4. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.

5. Calculer la moyenne de l'augmentation d'absorption par minute (Abs/min).

$$\text{CALCUL} = \Delta \text{DO} / \text{min} \times 1750 = \text{UI/l.}$$

**Annexe 2: Protocole de détermination quantitative d'alanine amino transférase GPT (ALT)/ (méthode NADH. Cinétique UV.)**

✓ **Réactifs de Kit**

Réactif 1	Tampon Tris pH 7,5 à 30°C	100 mmol/l
Solution tampon	Alanine	500 mmol/l
Réactif 2	NADH	0,18 mmol/l
Substrat	Lactate déshydrogéné LDH	1200 U/l
	Oxoglutarate	15 mmol/l

✓ **Préparation des réactifs**

\***Solution de travail** : Reprendre le substrat par 3 ml REF (11015) et REF (11039) ou 10 ml REF Pour REF (11046) reconstituer chaque R2 par un flacon R1.

- Stabilité: 21 jours à 2-8°C ou 72 heures à température ambiante (15-25°C).

✓ **Mode opératoire**

\* **Conditions de test:**

Longueur d'onde : 340 nm.

Température : 25 – 30 ou 37°C.

Cuve : 1 cm d'épaisseur.

1. Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur l'air ou l'eau distillée.

2. Pipeter dans une cuvette:

Solution de travail	1ml	3ml
Préincuber à la température choisie (25, 30 ou 37°C)		
Echantillon	100µl	300µl

3. Mélanger et incuber 1 minute.

4. Mesurer la diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes.

5. Calculer la moyenne de l'augmentation d'absorption par minute (Abs/min).

À la longueur d'onde 340 nm.

**CALCUL** =  $\Delta DO / \text{min} \times 1750 = UI/l$ .

### Annexe 3: Protocole de détermination quantitative de l'urée (Méthode colorimétrique Berthelot modifiée)

#### ✓ Réactifs de Kit

Réactif 1	Solution tampon	
Réactif 2	EDTA Salicylate de sodium Nitroprussiate de sodium Uréase Phosphate pH 6,7	2 mmol/l 60 mmol/l 32 mmol/l 30000 U/l 60 mmol/l
Réactif Standard 3	Standard Urée	0,5 g/l 50 mg/dl 8,325 mmol/l
Réactif 4 (10xconcentré)	Hypochlorite de sodium Hydroxyde de sodium	40 mmol/l 150 mmol/l

#### ✓ Préparation des réactifs

**\*Solution de travail :** Dissoudre le flacon R2 dans le tampon R1.

Le réactif 4 est à compléter avec :

-90 ml d'eau distillée : REF 30030 et REF 30047.

-Stabilité: 6 mois à 2-8°C ou 14 jours à température ambiante (20-25°C).

#### ✓ Mode opératoire

##### \* Conditions de test:

Longueur d'onde: 590 nm (578 Hg).

Température : 25-30-37°C.

Cuve: 1 cm d'épaisseur.

1. Ajuster le zéro du spectrophotomètre par le blanc réactif.
2. Pipeter dans une cuvette:

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10µl
Solution de travail	1ml	1ml	1ml

3. Mélanger, incubé 5 min. à 37° C ou 10 min. à 20-25°C. Ajouter ensuite :

Réactif R 4	1ml	1ml	1ml
-------------	-----	-----	-----

4. Mélanger et lire les absorbances après une incubation de 5 min, à 37°C ou 10 min à 20° - 25°C.

La stabilité de la coloration est de 2 heures à l'abri de la lumière

$$\text{CALCUL} \quad \text{Urée} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO Standard}} \times n$$

n = Valeur du standard ( n = 50 mg/d , n = 0,5 g/l, n = 8,325 mmol/l).

## Annexe 4: Protocole de détermination quantitative de créatinine (Méthode cinétique colorimétrique sans déprotéinisation)

### ✓ Réactifs de Kit

Réactif 1	Hydroxyde de sodium	1,6 mmol/l
Réactif 2	Acide picrique	17,5 mmol/l
Réactif 3 Standard	Standard Créatinine	2 mg/dl 20 mg/l 176,8 µmol/l

### ✓ Préparation des réactifs

\* **Solution de travail** : Mélanger à parts égales R1 et R2.

-Stabilité: 1 mois à température ambiante (20-25°C).

### ✓ Mode opératoire

#### \* Conditions de test:

Longueur d'onde: 492 nm (490 - 510).

Température: 25 - 30 ou 37 °.

Cuve: 1 cm d'épaisseur.

1. Ajuster le zéro du spectrophotomètre par l'air ou l'eau distillée.

	Standard	Echantillon
Standard	100µl	--
Echantillon	--	100µl
Solution de travail	1ml	1ml

2. Mélanger et lire les absorbances DO1 après 30 secondes.

3. Lire ensuite DO2 exactement 1 minute après.

### CALCUL

$$\text{Créatinine} = \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO Standard}} \times n$$

n = Valeur du standard (n = 2 mg/dl. n = 20 mg/l. n = 176 ,8 µmol/l.)

## Annexe 5: Protocole de détermination quantitative de l'acide urique (Méthode colorimétrique Uricase)

### ✓ Réactifs de Kit

Réactif 1 Solution Tampon	Tampon phosphate ; pH 7.4 Dichloro2-4 Phénolsulfonate	50 mmol/l 4 mmol/l
Réactif 2 Enzymes	Uricase Peroxydase Amino-4-Antipyrine	70 UI/l 660 UI/l 1 mmol/l
Réactif 3 Standard	Standard Acide urique	6 mg/dl 60 mg/l 357 µmol/l

### ✓ Préparation des réactifs

1. Dissoudre le lyophilisat R2 avec le contenu d'un flacon Tampon R1.
  2. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète avant d'utiliser le réactif (environ 5 minutes).
- Stabilité: 3 semaines à 2-8°C ou 7jours à température ambiante (20-25°C).

### ✓ Mode opératoire

#### \* Conditions de test:

Longueur d'onde : 510 nm (490-550).

Température : 20 - 25°C.

Cuve : 1 cm d'épaisseur.

1. Ajuster le zéro du spectrophotomètre par le Blanc Réactif pour le standard et les échantillons

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	20µl	--
Echantillon	--	--	20µl
Solution de travail	1ml	1ml	1ml

2. Mélanger, lire les absorbances après une incubation de 5 minutes à 37°C ou de 10 minutes à 20 - 25°C. La coloration est stable 30 minutes.

$$\text{CALCUL : } \frac{\text{DO échantillon}}{\text{DO Standard}} \times n.$$

n = Valeur du standard (n =6 mg/dl. n =60 mg/l. n =357 µmol/).

## Annexe 6: Protocole de détermination quantitative de glucose (GOD-POD method)

### ✓ Réactifs de Kit

R	TRIS pH 7,4	92 mmol/L
	Phénol	0,3 mmol/L
	Glucose oxydase (GOD)	15000 U/L
	Peroxydase (POD)	1000 U/L
	4 – Aminophénazone (4-AF)	2,6 mmol/L
Standard	Étalon primaire aqueux de Glucose 100 mg/dl	

### ✓ Préparation des réactifs

Le réactif et le calibrateurs sont prêts pour l'emploi.

-Stabilité: 2-8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination.

### ✓ Mode opératoire

#### \*Conditions de test:

Longueur d'ondes: 505 nm (490-550).

Cuvette: 1 cm d'éclairage.

Température : 37°C / 15-25°C.

1. Régler le spectrophotomètre sur zéro en fonction de l'eau distillée.
2. Pipeter dans une cuvette:

	blanc	Étalon	Échantillon
R (ml)	1,0	1,0	1,0
Étalon	--	10	--
Échantillon (µl)	--	--	10

3. Mélanger et incuber pendant 10 minutes à 37°C ou 20 minutes à température ambiante (15-25°C).

4. Lire l'absorbance (A) de l'Étalon et l'échantillon contre le Blanc du réactif. La couleur est stable au moins 30 minutes.

### CALCULS

$$\frac{(A)_{\text{Échantillon}}}{(A)_{\text{Étalon}}} \times 100(\text{Conc. Étalon}) = X \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \text{ de glucose dans l'échantillon.}$$

**Facteur de conversion** : mg/dl x 0,0555= mmol/L.

## Annexe 7: Protocole de détermination quantitative des Triglycérides (Méthode colorimétrique enzymatique GPO-PAP)

### ✓ Réactifs de Kit

Réactif 1 Solution Tampon	Tampon pipes pH 7,2 Chloro-4-phénol	50 mmol/l 2 mmol/l
Réactif 2 Enzymes	Lipoprotéine lipase Glycérokinase Glycérol 3-P-Oxydase Peroxydase Amino-4-antipyrine ATP	150000 U/l 800 U/l 4000 U/l 440 U/l 0,7 mmol/l 0,3 mmol/l
Réactif 3 Standard	Standard glycérol (en trioléine)	200 mg/dl 2 g/l 2,28 mmol/l

### ✓ Préparation des réactifs

\***Solution de travail** : Dissoudre le lyophilisat R2 avec un flacon de tampon R1.

-Stabilité: 28 jours à 2-8°C ou semaines à température ambiante (20-25°C).

### ✓ Mode opératoire

\***Conditions de test:**

Longueur d'onde: 505 nm (490nm-550nm).

Température : 37°C.

Cuve: 1 cm d'épaisseur.

1. Ajuster le zéro du spectrophotomètre par le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10µl
Solution de travail	1ml	1ml	1ml

2. Mélanger et lire les absorbances après une incubation de 5 minutes à 37°C ou de 10 minutes à 20-25°C. La stabilité de la coloration est de 30 minutes.

CALCUL

$$\text{Triglycérides} = \frac{\Delta \text{DO échantillon}}{\Delta \text{DO Standard}} \times n.$$

n = Valeur du standard ( n = 2 g/l, n = 200 mg/dl, n = 2, 28 mmol/l).

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : BELKACEMI Darine  
BONNEY Emmanuel

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Microbiologie et Hygiène Hospitalière

*Etude de la toxicité induite par le fluorure de sodium et le rôle  
préventif de Charbonel<sup>+</sup> chez le rat.*

**Résumé**

Le fluor est largement utilisé à travers le monde et est devenu indispensable en médecine, en pharmacie, en industrie et dans de nombreux autres domaines. Le fluorure de sodium (NaF) est une source courante de fluorure dans la production de médicaments et est utilisé pour prévenir les caries. L'ingestion de fluorure excessive, au-delà des niveaux recommandés pour la santé dentaire, a été associée à la fluorose osseuse. La présente étude consiste à explorer les effets toxiques du NaF, administré dans l'eau de boisson à une dose de 600 ppm, sur la variation des paramètres de la fonction hépatique et rénale, d'autre part d'évaluer l'effet protecteur du charbon active (CA) sur la hépato-néphrotoxicité induite par le NaF chez le rat *Albinos wistar*. L'expérience a été menée sur trois groupes de rats adultes (n=6-5) divisés comme suit: Le groupe témoin reçoit de l'eau, le groupe intoxiqué (NaF) reçoit de l'eau supplémenté de 600ppm de NaF pendant 3 semaines. Le groupe préventif (NaF +CA) traité comme le groupe précédant plus une dose de 175mg/kg/3 fois /semaine de CA à partir de la troisième semaine. Les paramètres biochimiques relatifs à la fonction hépatique et rénale tel que les transaminases (AST et ALT), glycémie, les triglycérides, l'urée, la créatinine et l'acide urique ont été évalués dans les sangs prélevés. En outre, le taux de la peroxydation lipidique dans le foie et le rein des rats intoxiqués par le NaF est exprimé en malondialdéhyde (MDA) formé.

Les résultats obtenus montrent une réduction significative de poids corporel et poids relatifs du foie et rein des rats exposé au NaF seul par rapport aux rats témoins. Une hausse significative de l'activité de transaminases et le taux de la glycémie et triglycéridémie chez les rats traités par le NaF, indiquant une atteinte hépatique. Les paramètres relatifs à la fonction rénale (la créatinine, l'urée et l'acide urique) ont été altérés significativement par l'exposition des rats au NaF. Le taux de la MDA hépatique et rénal a enregistré une augmentation remarquable chez les rats traités par le NaF par rapport aux rats témoins. Cela indique un état de stress oxydative hépato-rénale probablement responsable de la perturbation des paramètres biochimiques cités ci-dessus. En revanche le co-traitement par le charbon actif (CA) a atténué ces effets toxiques induits par le NaF avec une efficacité remarquable. Cela confirme la cohérence entre les résultats du dosage biochimique et du stress oxydatif dans les deux organes cibles.

**Mots-clefs** : Fluorure de sodium, Rats, Foie, Rein, Toxicité, Stress oxydatif, Charbon actif.

**Laboratoires de recherche** : Laboratoire de Biochimie et Animalerie (U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Présidente du jury** : Dr Amira CHENTLI (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrante** : Dr Nacera BAALI (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri)

**Examinatrice** : Dr Kaouthar KHELILI (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).