

CONTROVERSE SUR LE FLUOR

Le fluor, bien qu'il occupe une place centrale en Suisse dans la prophylaxie de la carie par l'adjonction de fluor au sel de cuisine et par la fluoration des pâtes dentifrices, est décrié au motif de sa toxicité. La direction médicale de Pure Clinic | Institutions de Santé a été saisie de plusieurs questions ou mises en causes de lecteurs, auditeurs ou téléspectateurs concernant les risques de la prévention fluorée. Nous répondons ici à ces questions ou remarques en tentant d'éclairer un débat où l'émotion ne devrait pas prendre le dessus sur les objectifs de santé publique.

Comment la toxicité des substances est-elle classiquement étudiée en médecine ?

Il existe à ce sujet une méthodologie d'une extrême précision accessible dans Strickland et al., 2019 (1). La dose létale 50 ou LD₅₀ test est un des tests les plus communs et anciens. 30 animaux au moins, par substance chimique, sont soumis à des doses croissantes de la substance : la LD₅₀ déterminée en mg/kg est la dose pour laquelle 50% des animaux sont tués par l'absorption de la substance testée. Les tests comprennent aussi une différenciation des voies d'administration (orale, parentérale, dermique, respiratoire). La LD₅₀ par voie orale du fluor varie de 44.3 à 46 mg/kg chez les souris, alors qu'elle est de 51.6 mg/kg chez le rat.

Chez l'Homme, on a plutôt cherché, pour des raisons éthiques évidentes, à déterminer une dose toxique probable (PTD) qui est celle à laquelle une intervention médicale est souhaitable, en cas d'intoxication, afin d'éviter des complications létales ou sévères.

La première ingestion toxique de fluorure de sodium, la forme soluble du fluor, rapportée dans la littérature scientifique, a eu lieu accidentellement en 1899 et fut rapportée en 1933 par Sharkey et Simpson (2). A partir de différents événements mortels par exposition accidentelle à des fluorures, la dose létale fut déterminée pour la première fois en 1965 par Hodge et Smith (3) qui l'estimaient de 5 à 10 g de fluorure de sodium soit ... 32 à 64 mg de fluorure par kg de poids.

Un case report plus récent rapporte l'ingestion accidentelle de 200 pilules de 1mg de fluorure de sodium par un enfant de 3 ans pour une dose totale de 16mg /kg de poids corporel (4). Les auteurs soulignent que, bien que l'ingestion accidentelle de pilules soit un incident fréquent, les suites mortelles sont rarissimes. A partir de ce cas et d'un autre cas d'ingestion de 100 pilules, Whitford recalcula une dose toxique de 5mg/kg de poids corporel qui fait encore autorité aujourd'hui (5). Cette dose ne correspond pas à la dose létale 50 (LD₅₀) mais bien à la dose probable toxique (PTD), celle à partir de l'ingestion de laquelle il faudrait mettre en œuvre des soins de désintoxication.

A titre d'exemple, la quantité de vitamine D pour laquelle des effets toxiques ont été rapportés est de 1,5 à 2mg par jour (dose totale) ce qui, rapporté par kilogramme de poids, donnerait des chiffres bien plus bas que la dose probable toxique relevée pour le fluorure. Qui penserait à interdire la vitamine D ? (6)

Pour mémoire, la toxicité du fer, un autre élément de la table de Mendeléeïf largement prescrit comme supplément alimentaire notamment chez les femmes déficitaires, voit ses effets toxiques apparaître autour de 10-20 mg/kg de Fer élémentaire. Là encore, les suppléments en fer sont courants et ne soulèvent pas d'alarme injustifiée auprès des prescripteurs et des patientes (7).

On le voit, de nombreux éléments naturels, comme le fluor, qui est présent dans le sol, l'eau, les végétaux et sous forme gazeuse à la surface de la planète, peuvent, à dose variable, selon la substance, présenter une toxicité sévère voire létale. On dit, en science, que leur toxicité est dose-dépendante, c'est évidemment le cas du fluor.

Voyons maintenant la relation que les pâtes dentaires et le sel de cuisine entretiennent avec la dose toxique identifiée par les toxicologues pour le fluor.

La question de l'eau potable des réseaux communaux suisses est beaucoup moins brûlante aujourd'hui, puisque l'eau n'est plus fluorée dans notre pays depuis 20 ans et que seules de toutes petites parties du réseau comportent un risque naturel. L'exemple de Sembrancher (VS) est bien connu : le taux moyen de fluor dans l'eau du robinet en Suisse est inférieur à 0.3mg/L. Pour mémoire, aux Etats Unis, 1,4 millions de personnes vivent avec une eau du robinet *naturellement* fluorée à des concentrations de fluorure variant de 2 à 3,9mg/L et 200 000 personnes boivent de l'eau dont la concentration *naturelle* en fluorure égale ou dépasse les 4mg/L. En 2000, 162 millions d'Américains buvaient de l'eau artificiellement fluorée entre 0,7 et 1,2mg/L (8).

A une concentration de fluorure inférieure à 2mg/L d'eau du robinet, la prévalence de la fluorose sévère, celle qui provoque des colorations brunâtres, est nulle !

Le sel de cuisine contient, depuis 1983, 250 mg de fluorure par kilo, ce qui se traduit par un apport moyen de 0,25 mg par jour chez l'adulte. Cela nous place très loin de la dose probable toxique puisque, rapporté par kg, cet apport nous place, pour un sujet de 70kg, à 0,003 mg par kg/jour.

Pour l'enfant de moins de 3 ans, son apport quotidien en fluor ne devrait pas dépasser 0,5mg/ jour. Sachant que 10 grammes de sel représentent 2,5 mg de fluor et que la consommation d'un adulte est, en moyenne, de 6 grammes de sel par jour, dont seulement 2 grammes proviennent du sel de cuisine ajouté, l'apport quotidien en fluor est pratiquement atteint avec du sel fluoré. Cette dose 0,5mg rapportée au 5mg/kg de poids corporel de la dose probable toxique est évidemment dérisoire. Une partie significative de la dose est encore éliminée dans le système urinaire sans être métabolisée de sorte que la quantité à disposition pour la fluoration et/ou les effets toxiques, varie entre 0.19 et 0,21 mg/kg, ce qui peut justifier, pour des enfants à risque carieux élevé, une fluoration topique complémentaire par un dentifrice faiblement fluoré (9).

Qu'en est-il de la fluoruration topique par les pâtes dentifrice et de la toxicité ?

Si l'on parle d'intoxication systémique, elle est pratiquement impossible : la dose recommandée pour le brossage des dents, l'équivalent d'un petit pois de pâte dentifrice, représente environ 0,25 grammes de pâte dentifrice pour un enfant, soit environ 0,125 mg de fluorure potentiellement ingéré par brossage. Ce qui - en admettant que 100% du dentifrice soit absorbé par voie digestive par brossage - nous laisserait encore à très bonne distance de la dose probable toxique. Ce n'est d'ailleurs pas le cas; une étude chinoise menée sur 180 enfants âgés de 3 à 6 ans montre que la moyenne des enfants avale 26% de la pâte dentifrice mise sur la brosse et que les plus gourmands en avalent au maximum 30% (10). Dans une autre étude, anglaise cette fois, menée sur 50 enfants âgés de 30 mois, pour lesquels on appliquait 0,36 g de pâte dentifrice sur la brosse, on observait que 72% de la pâte, soit 0,27g était conservée en bouche. Les chercheurs ont établi que la quantité moyenne de fluor ingérée était de 0,42mg lorsque le dosage employé était celui des plus de 3 ans (1450ppm) et 0,10 mg pour la pâte dentifrice infantile à 400 ppm (11). Ces valeurs sont encore à considérer avant métabolisation au cours de laquelle, seulement 45% du fluor arriverait sur les organes cibles.

Les pâtes dentaires fluorées sont efficaces, nous y reviendrons, dans la prévention des caries dentaires mais elles pourraient constituer, avec d'autres sources d'apport fluoré, un risque de fluorose dentaire : une maladie qui affecte les tissus durs des dents lorsque, avant 8 ans, il y a une exposition quotidienne de plus de 8mg par jour de fluor.

Une étude anglaise, menée par Zohoori et col. (12), avait pour but de quantifier l'ingestion de fluorure à partir de pâte dentaire fluorée par des enfants et d'étudier les effets de l'âge, du genre et de la classe sociale sur la quantité de fluorure ingérée par brossage. 61 enfants de 4 à 6 ans furent recrutés, dont 38 appartenant à des familles à statut «socio-économique faible» et 23 à statut «socio-économique élevé». Respectivement, 74% des enfants du groupe à statut «socio-économique faible» et 69% des enfants à statut « socio-économique élevé » déclaraient brosser leurs dents deux fois par jour. La quantité de pâte délivrée en moyenne par brossage était de 0,67 g. La quantité moyenne de pâte ingérée par jour était de 0,029 mg/kg de poids corporel, sans différence significative liée au statut socio-économique.

Bien que la quantité de pâte dentaire fluorée délivrée était de deux fois la quantité recommandée (0,25g), un seul des enfants atteignait un niveau de fluoruration supérieur à la limite recommandée pour des enfants de 4-6 ans soit 0,1 mg/kg de poids.

Pour ses détracteurs, le fluor serait un résidu de l'industrie de l'aluminium et stériliserait les terrains sur lesquels il est déposé

Cette affirmation est inexacte.

Les fluorures sont le 13^{ème} élément le plus fréquent sur la terre. Les principales sources de fluor naturel, organique et inorganique, se trouvent dans le sol, les roches et l'eau. Les plantes et les animaux vivants, dans leur environnement naturel, en contiennent également.

Les sources de fluor facilement accessibles à l'homme sont l'eau de boisson, et certains aliments comme le poisson (0.9-8.0 mg/kg de poids frais (13)), le lait, le thé (une tasse en contient 1 à 4mg selon la variété du thé (14)), les céréales (2mg/kg (15)). L'exposition quotidienne de l'homme, à ces sources naturelles de fluor, serait d'environ 6 mg/j (16).

Il est donc inexact de dire que la présence de fluor stérilise les sols. De nombreuses études montrent, au contraire, que la présence d'une pollution industrielle au voisinage de cultures et l'utilisation de pesticides fluorés entraînent une élévation très significative du taux de fluorures dans les plantes cultivées et que l'absorption digestive qui en résulte conduit les populations à une exposition alimentaire à la fluorose dentaire et/ou osseuse (17). Les plantes sont probablement l'un des bio-indicateurs les plus accessibles de la contamination des sols par les fluorures (18). Il n'est évidemment pas question de nier ou de minimiser le moins du monde les effets des pollutions industrielles, y compris celles de l'industrie électrique, et de l'industrie de l'aluminium, mais cela devrait plutôt, en toute logique, conduire à lutter contre les pollueurs et non contre l'utilisation du fluor dans la prévention et le traitement d'un fléau : la carie dentaire frappe en Europe, comme dans le reste du Monde, d'abord les populations au statut socio-éducatif le plus faible.

En effet, la fluoration du sel et l'utilisation topique par le brossage des dents avec des pâtes fluorées ont largement fait la preuve de leur efficacité.

La fluoration du sel a contribué très largement à faire diminuer la carie, qui a connu en Suisse, comme partout ailleurs, une réduction drastique d'environ 90% de son incidence depuis l'introduction combinée du fluor dans le sel et des moyens d'application topiques de fluor (19). C'est une méthode multidirectionnelle qui permet d'atteindre la population cible par de multiples voies (repas de famille, cantines scolaires, restaurants d'entreprise...). C'est aussi une méthode respectueuse des choix individuels puisqu'elle laisse perdurer un sel non fluoré pour ceux qui le souhaitent. Une méta-analyse sud-africaine (20) montre que dans tous les groupes d'âge d'enfants qui sont testés, il existe une différence significative ($p < 0.001$) pour l'indice carieux (DMFT entre les enfants issus de zones où le sel est fluoré et ceux qui en sont privés).

La fluoration topique a fait l'objet de multiples études démontrant très largement l'efficacité de la fluoration par des dentifrices fluorés ou des gels fluorés. Une étude chinoise, parmi des milliers d'autres (21), montre que parmi 1334 enfants âgés de 3 ans, la moitié furent soumis à deux brossages des dents par jour, les uns avec un dentifrice fluoré (1100ppm), les autres avec un placebo non fluoré. Les résultats de l'étude montrent que le groupe avec fluor avait une baisse de 21% de l'indice carieux DFMS ($p < 0,0001$). L'efficacité de la fluoration topique, dans la prévention des caries, dépend de la concentration de fluor utilisé, de la fréquence et de la durée de son application et du fluorure utilisé. Plus le fluor est concentré, dans les limites recommandées, plus les applications sont fréquentes et plus grande est la réduction carieuse dans une revue systématique de la littérature américaine (22).

Les adversaires de la fluoration mettent en doute l'action du fluor sur les dents à partir d'une appréciation erronée de l'action du fluor sur les sols !

L'action du fluor sur les dents est établie de très longue date et permet de comprendre le mode de prévention de la carie.

La carie est une maladie à site spécifique multifactorielle. De nombreux facteurs biologiques, propres à chaque individu, conditionnent le développement des caries à la surface des dents. Le développement d'une carie sur un site donné dépend de la formation d'une plaque ou biofilm dentaire cariogène, site-dépendant. La composition de ce biofilm cariogène est influencée par des déterminants biologiques tels que : la composition salivaire (qui influence fortement le pH salivaire), le régime alimentaire et possiblement des facteurs génétiques et microbiotiques. Le métabolisme des microorganismes qui forment le biofilm conduit en fonction du temps à la production d'acides.

Ces acides interagissent avec l'émail dentaire dont ils déminéralisent la surface. Dans des conditions physiologiques, les ions et les protéines présents dans le milieu au contact de l'émail viennent neutraliser la zone d'attaque acide ce qui aboutit à une reminéralisation physiologique de l'émail. Lorsque la balance entre les phases de déminéralisation et les phases de reminéralisation est déséquilibrée en faveur de la déminéralisation, la perte minérale devient définitive et la carie cavitaire irréversible. De très nombreuses études ont montré que la prévention de la carie est possible grâce aux fluorures qui permettent de ralentir, et dans une certaine mesure, de reminéraliser les caries primaires que sont les zones d'attaque (caries non cavitaires). Cette reminéralisation est le résultat de la transformation des hydroxyapatites naturelles qui forment l'émail dentaire naturel en fluoroapatites beaucoup plus stables et résistantes à l'action des acides du milieu buccal. L'action primaire du fluor est donc topique et ne dépend pas de la quantité de fluor systémique. C'est en partie ce qui a fait renoncer la Suisse à la fluoration de l'eau de boisson.

Le mode d'action secondaire des fluorures repose sur une action sur le métabolisme des bactéries du biofilm cariogène au sein duquel le fluor inhibe la synthèse acide (23).

Le groupe d'évaluation des moyens de prévention de la carie dentaire de la Cochrane Collaboration, un groupe de scientifiques indépendants qui établissent régulièrement une revue systématique des données de la littérature médicale (24), a ainsi établi que la pâte dentifrice fluorée est la forme de fluorure la plus efficace dans la prévention carieuse.

En revanche l'addition de 0,7ppm de fluor à l'eau du réseau d'eau potable représente un bénéfice particulier pour les populations qui ont un accès restreint à la fluoration topique.

Positionnement de Pure Clinic | Institutions de Santé

1. Le fluor est une substance présente naturellement dans le sol, les roches, l'eau, les animaux et les plantes vivants dont la toxicité est dose-dépendante. Il est légitime que l'on s'interroge sur la toxicité du fluor compte tenu de l'addition des différentes sources d'apports quotidiens.
2. Néanmoins, utilisé selon les recommandations des sociétés scientifiques médicales et des agences gouvernementales en santé, le fluor est un produit sûr puisque les doses efficaces avec les modes d'administration validés sont très en dessous des doses toxiques probables. Ces recommandations sont affinées, année après année, et sous-tendent, notamment en Suisse, les contrôles exercés par les autorités de santé publique.
3. La toxicité du fluor s'exprime principalement en termes de prévalence, par la fluorose dentaire qui suit un excès d'exposition chronique au fluor, supérieure à 8mg/jour, avant l'âge de huit ans.

Cette condition est effectivement un problème médical même si les lésions observées en Suisse sont, pour l'essentiel, des tâches blanchâtres de petite taille qui ne posent aucun problème fonctionnel ou esthétique. Une surveillance par les autorités de santé publique est nécessaire dans les zones où l'eau potable est naturellement fluorée ou dans les zones soumises à des pollutions industrielles. Les autres toxicités soulevées par des sites de santé «alternative» n'ont pas fait la preuve de leur existence. Il en est ainsi de la neurotoxicité du fluor qui reste largement dépendante de conditions expérimentales très loin des conditions d'exposition naturelle. Ces effets n'ont été mis en évidence que pour des expositions à de l'eau de boisson naturellement en excès de fluor entre 2.5mg et 4mg/L. Pour mémoire, les eaux de Sembrancher sont fluorées naturellement entre 0,7 et 1,2 mg/L (25).

4. Une revue systématique de la littérature de grande qualité, suivie d'une méta-analyse rigoureuse des publications incluses, a été publiée par Grandjean en 2012 (26); c'est probablement le meilleur document disponible à ce jour sur cet effet secondaire du fluor.

La question posée était celle de l'impact de l'exposition aux fluorures lors du développement cérébral sur le coefficient intellectuel (QI) des enfants exposés. Sur les 34 études retrouvées par l'auteur, 27, publiées sur une période de 22 années, furent retenues. Les 7 autres furent exclues pour biais méthodologiques. Les études retenues portaient essentiellement sur des enfants entre 7 et 14 ans. Les données portaient sur des expositions aux fluorures dans l'eau de boisson pour des concentrations de 11mg/l d'eau soit très au-delà des recommandations d'exposition qui sont de 0,7mg/l à 1,2mg/l ou même des valeurs maximales tolérées dans les réseaux d'eau potable soit 4mg/l (recommandations EPA 2011 (27)).

5. Dans de telles conditions, propres au tiers monde et inexistantes dans les pays où la concentration de fluor dans l'eau potable est contrôlée par les pouvoirs publics comme en Suisse, la revue systématique de Grandjean montre que les fluorures peuvent influencer négativement le développement cérébral et conduire à des différences légèrement significatives dans le QI des populations enfantines exposées.

L'auteur souligne très honnêtement que les différences observées sont statistiquement incluses dans les écarts de variation naturelle du QI et que certaines études retenues intégraient des sujets présentant simultanément des expositions à d'autres neurotoxiques.

6. Il n'existe pas de preuve d'effets délétères du fluor topique ou systémique appliqué *selon les recommandations des sociétés scientifiques médicales et des agences gouvernementales en santé*, alors même que des centaines de millions de personnes bénéficient de cette prévention depuis 1945. Les recherches doivent néanmoins se poursuivre pour identifier les éventuels effets délétères du fluor même utilisé dans les conditions thérapeutiques recommandées.

Rien, selon les papiers de position de l'Association Dentaire Américaine, de l'Association Américaine de Pédiatrie et des Associations Dentaires Britannique, Australienne et Irlandaise, dans les données connues de la médecine étayées par la littérature, ne justifie l'interruption des programmes de prévention bucco-dentaire validés.

7. Les résultats des revues systématiques et des méta-analyses à disposition démontrent une efficacité certaine et significative de la prévention fluorée de la carie.

Sachant que la carie dentaire reste de loin la maladie la plus prévalente dans le monde, tout particulièrement dans les pays en voie de développement et dans les populations à faible statut socio-économique des pays développés, il est essentiel de poursuivre la prévention active de la carie dentaire dans les conditions définies par les recommandations des sociétés scientifiques médicales et des agences gouvernementales en santé.

8. Les pollutions industrielles constituent une source de contamination environnementale majeure par le fluor industriel ou agricole connue de longue date (28). L'industrialisation et l'intensification agricole en cours dans le tiers monde en accroissent l'acuité (29). Ces contaminations doivent être prévenues, dénoncées et sanctionnées. Elles ne justifient en rien que la fluoration médicale soit l'objet d'une suspicion illégitime. Les inquiétudes sur les pollutions fluorées d'origine industrielle et liées aux utilisations phytosanitaires du fluor sont légitimes. Elles ne sauraient servir de base à une mise en cause de la fluoration topique par le dentifrice fluoré selon les recommandations scientifiques. La carie est une maladie destructrice des organes dentaires dont la prévention efficace a fait reculer les souffrances de millions d'enfants dans le monde. On ne saurait s'asseoir sur des décisions de santé publique de cette importance.

Pure Clinic | Institutions de Santé
Dr Carlos Madrid,
Dr med. dent., PhD-MD, MsSc med.

Bibliographie

1. Strickland et al., 2019, Status of Acute Systemic Toxicity Testing Requirements and Data Uses by U.S. Regulatory Agencies <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5878133/>
2. Carolyn A. Tylenda -Toxicological Profile for Fluorides, Hydrogen Fluoride, and Fluorine (Update) Carolyn A. Tylenda US Department of Health and Human Services, Sept 2003
3. Caruso FS, Hodge HC. The effect of oral doses of sodium fluoride on blood pressure in dogs. J Dent Res. 1965 Jan-Feb;44:99-101. PubMed PMID: 14245504.
4. Eichler HG, Lenz K, Fuhrmann M, Hruby K. Accidental ingestion of NaF tablets by children--report of a poison control center and one case. Int J Clin PharmacolTher Toxicol. 1982 Jul;20(7):334-8. PubMed PMID: 7107087
5. Whitford GM. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. J Dent Res. 1990 Feb;69 Spec No:539-49; discussion 556-7. Review. PubMed PMID:2179312.
6. Bjarnadottir E. <https://www.healthline.com/nutrition/how-much-vitamin-d-is-too-much> .
7. Allen LH (April 2002). "Iron Supplements: Scientific Issues Concerning Efficacy and Implications for Research and Programs". J. Nutr. 132 (4): 813S-9S. PMID 11925487.
8. National Research Council 2006. Fluoride in drinking water. A scientific review of EPA's Standards. Washington DC: The national academy press. The national academy of sciences, engineering and medicine. <https://doi.org/10.17226/11571>
9. Ekstrand J. 1994, <https://www.nature.com/articles/pr199435.pdf?origin=ppub>.
10. Cai YM, Feng XP, Liu YL. The investigation of accidental swallowing of Fluoride toothpaste in young children. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 1999 Sep;8(3):150-2. Chinese. PubMed PMID: 15048245
11. E. M. Bentley, Roger P Ellwood, Robin M. Davies Fluoride ingestion from toothpaste by young children. British dental journal 1999DOI:10.1038/sj.bdj.4800140a
12. Zohoori F. V.; Duckworth, R.M.; Omid, Narges; O'Hare, William T.; Maguire, Anne European Journal of Oral Sciences, Vol 120, Number 5, 1 October 2012, pp. 415-421(7) DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2012.00984.x>
13. Koivistoinen, P. Minerale composition of Finnish foods. I. General description of the study. Acta agricola scandinavica, 22(Suppl.): 7-13, 1980
14. Richmond, V. Thirty years of fluoridation: a review. (American journal of clinical nutrition, 41: 129-138,1985
15. Singer, L. Armstrong, W.D. Fluoride in treated sewage and in rain and snow. Archives of environmental health, 32: 21-33 (1977)
16. WHO, regional office for Europe. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/123075/AQG2ndEd_6_5fluorides.PDF?ua=1

17. Geetika Arora and Sumit Bhateja Estimating the Fluoride Concentration in Soil and Crops Grown over it in and around Mathura, Uttar Pradesh, India American Journal of Ethnomedicine, 2014, Vol. 1, No. 1, 036-041
18. Weinstein LH, Laurence JA, Mandl RH, Wälti K Use of native and cultivated plants as bioindicators and biomonitors of pollution damage. In Plants for Toxicity assessment. Lowers Eds. Philadelphia, 1990: 117-126.
19. Marthaler TM, Petersen PE. Salt fluoridation: an alternative in automatic prevention of dental caries. *International Dental Journal* 2005
20. Yengopal V, Chikte UM, Mickenautsch S, Oliveira LB, Bhatat A. Salt fluoridation: a meta-analysis of its efficacy for caries prevention. *SADJ*. 2010 Mar; 65(2):60-4, 66-7
21. Caries prevention in Chinese children with sodium fluoride dentifrice delivered through a kindergarten-based oral health program in China. You BJ, Jian WW, Sheng RW, Jun Q, Wa WC, Bartizek RD, Biesbrock AR. *J Clin Dent*. 2002; 13(4):179-84.
22. Newbrun E. Topical fluorides in caries prevention and management: a North American perspective. *J Dent Educ*. 2001 Oct;65(10):1078-83. PubMed PMID:11699980.
23. Martinez-Mier EA Fluoride its metabolism, toxicity, and role in dental health January 2012 Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 17(1) DOI: [10.1177/2156587211428076](https://doi.org/10.1177/2156587211428076)
24. Marinho VCC, Higgins JPT, Logan S, Sheiham A Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents (Review) The Cochrane Collaboration published in *The Cochrane Library* 2009, Issue 1
25. Demole V., Held AJ., Etude hydrominéralogique des eaux potables de la région de Sembrancher (teneur en F, Ca et Mg) Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales, 1953, 9, 2: 146-156
26. Anna L Choi, Guifan Sun, Ying Zhang, Philippe Grandjean Developmental Fluoride Neurotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2012 Oct; 120(10): 1362–1368.
27. Environmental Protection Agency Questions and answers on Fluoride 2011
https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/2011_fluoride_questionsanswers.pdf
28. Bunce HW. Fluoride in air, grass, and cattle. *J Dairy Sci*. 1985 Jul;68(7):1706-11. Review. PubMed PMID: 3897305.
29. Hanse A, Chabukdhara M, Gohain Baruah S, Boruah H, Gupta SK. Fluoride contamination in groundwater and associated health risks in Karbi Anglong District, Assam, Northeast India. *Environ Monit Assess*. 2019 Nov 30;191(12):782. doi: 10.1007/s10661-019-7970-6. PubMed PMID: 31786657.