

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 10 (1954)

Heft: 3-4

Artikel: Intoxication par le fluor chez le cobaye et le lapin

Autor: Held, A.J. / Grasset, E.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307183>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 31.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Institut d'Hygiène (Prof. Grasset) et Institut de Médecine Dentaire (Prof. A. J. Held)
de l'Université de Genève

Intoxication par le fluor chez le cobaye et le lapin

Par **A. J. Held** et **Ed. Grasset**

(Communication No 10 de la commission pour les recherches sur le fluor)

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude expérimentale des intoxications aiguës et chroniques par le fluor. De telles recherches présentent des intérêts multiples: détermination des organes ou des tissus les plus sensibles au fluor, en dehors des tissus dentaires en voie de formation; observations à propos des doses minimales nécessaires au développement de lésions décelables; étude du seuil de sensibilité au fluor en fonction de la carence de certains composants normaux de l'alimentation; détermination du mécanisme d'action de l'élément fluor et des différents composés chimiques, inorganiques et organiques dont il peut faire partie; effets du fluor en fonction de la croissance et de l'âge, etc. Ce sont là autant de problèmes qui n'ont encore trouvé que des solutions fragmentaires, cela d'autant plus que les indications fournies par les expérimentateurs sont souvent contradictoires. De multiples questions sont encore à reprendre et nous pensons que des recherches expérimentales faites dans des conditions toujours plus précises, peuvent encore apporter des contributions précieuses.

Comme l'on envisage de plus en plus l'utilisation du fluor en tant que moyen prophylactique indirect pour réduire, dans une certaine mesure, la fréquence de la carie dentaire, il est indispensable que les multiples aspects de la toxicologie du fluor soient connus d'une manière aussi claire que possible. Dans les cas où il s'agit d'une absorption régulière et prolongée d'une substance toxique, il est avant tout nécessaire d'être orienté à propos des possibilités de fixation élective et d'élimination d'une telle substance, ainsi que du comportement des tissus intéressés par cette fixation et cette élimination. En l'occurrence, il s'agit plus particulièrement du tissu osseux et des reins.

L'étude des intoxications chroniques par le fluor est importante, car pour exercer l'action désirable, cet élément doit être administré de manière continue durant de nombreuses années. Celle des effets aigus

présente également de l'intérêt, parce qu'il peut se présenter accidentellement des cas d'absorption massive de comprimés fluorés par des enfants; il est alors nécessaire d'être orienté au sujet des lésions possibles, à la fois au point de vue des organes intéressés et de l'importance des altérations susceptibles de se manifester. L'étude de ces divers problèmes est d'autant plus importante que dans de nombreux milieux médicaux et centres prophylactiques, on manifeste encore une certaine réserve à l'égard du fluor, parce que les effets toxiques de cet élément ne seraient pas encore assez connus.

Dans une note précédente, nous avons rapporté des observations faites à propos du comportement des tissus dentaires chez des cobayes et des lapins intoxiqués pendant un temps plus ou moins long par le fluorure de sodium, par voie parentérale (Dtsch. zahnärztl. Z. 7, 430, 1952). Dans la présente publication, nous présentons le résultat des examens pratiqués sur certains viscères et sur le tissu osseux des mêmes animaux.

Les travaux les plus importants relatifs à des intoxications par le fluor intéressent avant tout le tissu osseux, les dents, les reins et la thyroïde. Une revue d'ensemble et fondamentale de la question a été faite par *Roholm* (1938).

Les ostéopathies fluorées ont été surtout décrites par *Roholm*, *Cristiani*, *Rutishauser* et *de Sernaclens*; l'un d'entre nous (*Held*) en a rappelé les caractères dans de précédentes notes (cf. Praxis 45, 1946; Méd. et Hyg. 1952, 227).

Les lésions hypoplastiques des tissus dentaires, de l'émail en particulier, sont largement connues. A propos des reins, on a décrit de multiples altérations aussi bien dans les cas d'intoxication chronique qu'aiguë, sous forme d'hyperémies glomérulaires, de glomérulo-néphrites subaiguës, de néphrites chroniques interstitielles et de néphroses (*Roholm*, *Kick* et coll., *Gottlieb* et *Grant*). Au niveau de la thyroïde, on a généralement signalé des hyperplasies (*Pighini*, *Goldemberg*, *Cristiani*, *Velu*, *May*), faits qui n'ont cependant pas été confirmés par tous les auteurs (*Roholm* et *Kick*). L'un d'entre nous (*Held*) a, dans une précédente étude (cf. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 9, 132, 1953), discuté les relations entre le fluor et la glande thyroïde, en mettant en évidence le fait que de faibles doses de fluor ne paraissent pas exercer d'incidence sur la fonction de la glande thyroïde et que l'effet biologique n'est pas simplement en rapport avec l'ion fluor, mais avec la nature des composés organiques, dont certains possèdent des propriétés spécifiques particulières indépendantes de l'ion fluor. C'est ainsi que la fluorotyrosine est 7 fois plus active que le fluorure de sodium, si l'on rapporte les effets à un poids égal du fluor entrant dans les deux sels.

L'action du fluor sur les surrénales a donné lieu à des observations

contradictaires. *Sollmann* et coll., *Roholm*, *Bieber* et coll. n'ont rien observé de particulier, alors que *Phillips* et *Lamb*, *Ogilvie* ont décrit des hyperplasies de la corticale, de l'hyperémie et divers signes dégénératifs.

L'observation du foie a également donné lieu, selon les auteurs, à des résultats différents: alors que *Roholm*, *Kick* et coll., *Ogilvie*, n'ont constaté aucun changement, d'autres chercheurs (*Velu* et *Zottner*, *Phillips* et coll., *Mühlberger*) ont rapporté divers signes de dégénérescences hépatiques.

Le parenchyme pancréatique présente, d'après *Ogilvie*, un élargissement des septa conjonctifs et une accentuation des mitoses des cellules acineuses. Ce même auteur a étudié les effets des intoxications chroniques sur les glandes salivaires et il a constaté que dans la parotide l'activité mitotique des cellules alvéolaires est accrue et que le noyau de ces mêmes cellules a augmenté de volume; le protoplasme présente des signes dégénératifs, se manifestant par un défaut de coloration uniforme de ses constituants; enfin, le tissu conjonctif intralobulaire est augmenté. Les glandes sous-maxillaires présentent un accroissement du nombre des cellules séreuses du type I et des modifications cytologiques des cellules du type II (vacuolisation et tendance à la dégénérescence graisseuse). Il apparaît donc que ce sont surtout les éléments séreux des glandes parotides et sous-maxillaires qui sont atteints. Les glandes sublinguales ne paraissent d'ailleurs pas présenter d'altérations.

Divers auteurs ont été frappés par le fait que les signes d'intoxication par le fluor varient considérablement au point de vue de leur fréquence et de leur intensité chez les divers individus qui en sont l'objet, bien que les conditions extérieures ou expérimentales soient identiques. Cela se vérifie aussi bien pour la fluorose naturelle que pour les recherches expérimentales: des animaux de même âge, recevant journallement une quantité identique de fluor meurent, les uns au cours de la période expérimentale, d'autres sont atteints d'une cachexie progressive plus ou moins rapide, alors que d'autres encore résistent longuement sans présenter de signes cliniques appréciables. Cela prouve que la sensibilité à l'égard du fluor constitue un facteur essentiellement variable.

Considérant que les multiples données de la littérature sont fortement contradictoires et que, par ailleurs, nous ignorons si des doses un peu supérieures à celles proposées pour la prophylaxie de la carie dentaire seraient susceptibles de donner lieu à des lésions organiques histologiquement décelables, nous avons jugé utile de pratiquer certaines observations, se situant dans la marge plus ou moins large séparant les applications prophylactiques usuelles et les résultats acquis en matière de toxicologie du fluor.

Expérimentation sur des lapins et des cobayes

Dès février 1952, dans le but de saisir les lésions initiales susceptibles d'être provoquées par une administration continue et régulière de faibles doses de fluor chez des lapins et des cobayes adultes, et d'autre part chez de jeunes animaux issus de mères soumises à un régime fluoré, nous avons injecté par voie intrapéritonéale une solution de NaF renfermant 1,25 mg de fluor par cm^3 à deux lots de lapines (4 sujets) et de cobayes (8 sujets). Trois des lapines ont été injectées au cours de toute la durée de gestation. Les doses journalières injectées ont été de 2 cm^3 , soit 2,5 mg de fluor, ce qui représente pour les lapines 1–1,5 mg de F par kg d'animal, pour les cobayes 7–8 mg par kg.

Une lapine est morte après 48 injections et 6 cobayes sont morts après 10–29 injections. Les autres animaux (3 lapines et 2 cobayes) ont été tués après 10–47 injections. Les trois lapines portantes ont mis bas des lapereaux viables, apparemment normaux et l'une d'entre elles a subi deux gestations successives. Durant toute la période d'expérimentation, le comportement des animaux a été normal; il n'y a pas eu de signes d'inappétence ni d'amaigrissement. La mort des animaux ne semble pas avoir été déterminée par l'intoxication fluorée, mais par des maladies épidémiques intercurrentes (infection par *pasteurella*, pseudo-tuberculoses et coccidiose). L'autopsie n'a rien révélé de particulier chez aucun des animaux, à part une certaine hyperplasie des surrénales.

Chez tous les animaux nous avons prélevé aux fins d'examens histologiques: la mandibule avec les dents, une côte et des vertèbres, un fémur, le foie, les reins, les surrénales et la rate. L'enrobement a été fait en celloïdine et en paraffine, et les colorations à l'hématoxyline et au van Gieson ont été appliquées aux divers organes. Pour les os, nous avons utilisé dans certains cas le Mallory et pour les surrénales, le Feulgen (Plasmareaktion).

Les altérations observées au niveau des tissus dentaires ont déjà fait l'objet d'une publication antérieure (Dtsch. zahnärztl. Z. 7, 430, 1952); nous n'y reviendrons donc pas d'une manière détaillée.

¶ Voici quelques indications relevées chez les divers animaux¹:

Lapine 103 (a reçu 120 mg de F en 48 injections; morte après 48 jours).

Maxillaire inférieur: Moelle osseuse présentant des signes d'atrophie; hyperémie légère et infiltration œdémateuse. Os alvéolaire fortement remanié; peu d'ostéoblastose.

Corps maxillaire moins remanié. Hyperémie endostale importante par développement de vaisseaux issus vraisemblablement d'éléments vasculaires virtuels se trouvant dans le tissu adipeux (fig. 1 et 2).

Côtes: Légère hyperémie; très peu de remaniements.

Fémur: Remaniements ne dépassant pas les limites physiologiques.

¹ Les examens histologiques ont été pratiqués avec la collaboration du Prof. *Rutishauser*, que les auteurs tiennent à remercier ici.

Foie: }
 Reins: } R. d. p.
 Surrénales: }

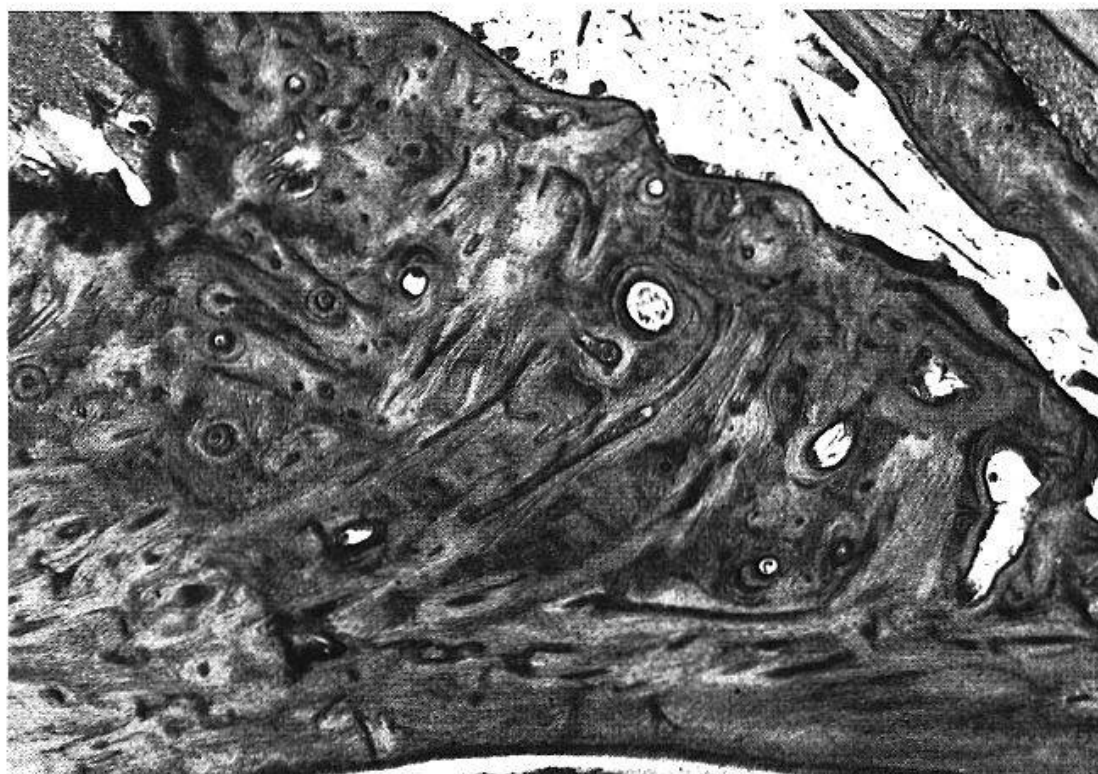


Fig. 1. Maxillaire inférieur de lapine. Circulation endostale importante. 48 \times .



Fig. 2. Maxillaire inférieur de lapine. Dilatations vasculaires importantes. 72 \times .

Lapine 101 (sacrifiée après 37 injections de 1 cm³ de NaF; a reçu au total 92,5 mg de F).

Maxillaire inférieur: Très légers signes de remaniements osseux, plus marqués au niveau des parois alvéolaires qu'à celui du corps de l'os. Ces remaniements dépassent à peine ceux perceptibles sur des images normales.

Côte:
Fémur: } R. d. p.

Foie: Les cellules hépatiques ne sont pas altérées. Accumulation normale de glycogène, attestant une bonne nutrition générale.

Reins: Aucune atteinte glomérulaire, ni tubulaire.

Surrénales: Légers signes d'activité fonctionnelle accrue: partie médullaire fortement développée.

Couche fasciculaire très lipidique (col. de Feulgen).

Présence de 2 adénomes corticaux (fréquents chez les lapins).

Lapine 106 (sacrifiée après 47 injections de 1 cm³ de solution de NaF à la concentration de 1,25 mg de F par cm³; a reçu au total 118,5 mg de F). A mis bas deux portées de quatre rejetons. A l'autopsie, aucune particularité macroscopique.

Dents: Dentinogenèse irrégulière au niveau des incisives. Couche prédentinaire de largeur variable; minéralisation irrégulière. Odontoblastes dégénérés par places. Oedème interstitiel au niveau des odontoblastes qui sont vasculisés; noyaux irrégulièrement répartis.

Maxillaire inférieur: Alvéoles remaniés. Tendance à l'ostéosclérose. Oncocytose importante par endroits; noyaux ostéocytaires en partie dégénérés. Certains espaces médullaires du corps mandibulaire sont comblés par de l'os nouveau.

Côtes: R. d. p.

Fémur: Tendance à la densification osseuse.

Foie: R. d. p. On observe quelques lymphocytes dans les espaces de Kierman, ce qui ne présente rien d'anormal et se retrouve fréquemment.

Reins: Hyperémie fonctionnelle sans signification.

Surrénales: La coloration de Feulgen montre que l'état fonctionnel est normal.

Les lapereaux issus de la lapine 106 ne présentent aucune particularité.

Lapine N. et Bl. (sacrifiée après 37 injections de 1 cm³; a reçu au total 92,5 mg de F. A mis bas une portée de 3 lapereaux après 35 injections).

Os maxillaire: Quelques signes discrets de remaniements osseux dans les parois alvéolaires. Corps de l'os sans particularité appréciable.

Fémur:
Côtes: } R. d. p.

Foie: Riche en glycogène (indice de bonne nutrition). Pas de nécroses. Pas d'élargissement des espaces de Kierman.

Reins: Sans particularités. Glomérules normaux; pas d'hyperémie, épithéliums tubulaires normaux.

Surrénales: Entassement lipidique normal.

Cobaye 143 (a reçu 10 injections de 1 cm³ de solution de fluorure de sodium à la concentration de 1,25 mg de F par cm³, soit au total 12,5 mg de F). L'autopsie n'a rien révélé de particulier.

Dents: La formation paraît normale, aussi bien au niveau des dents à croissance continue (incisives) qu'à celui des molaires. Il semble toutefois que l'oblitération pulpaire de celles-ci soit particulièrement accentuée. Le rythme d'apposition dentinaire sur les incisives est sans particularités: les odontoblastes ne sont pas altérés, la couche prédentinaire est de largeur normale, la minéralisation s'accomplit selon un processus normal, le réticulum pulpaire ne présente pas de particularités et la vascularisation de la pulpe ne diffère pas de celle des cas normaux.

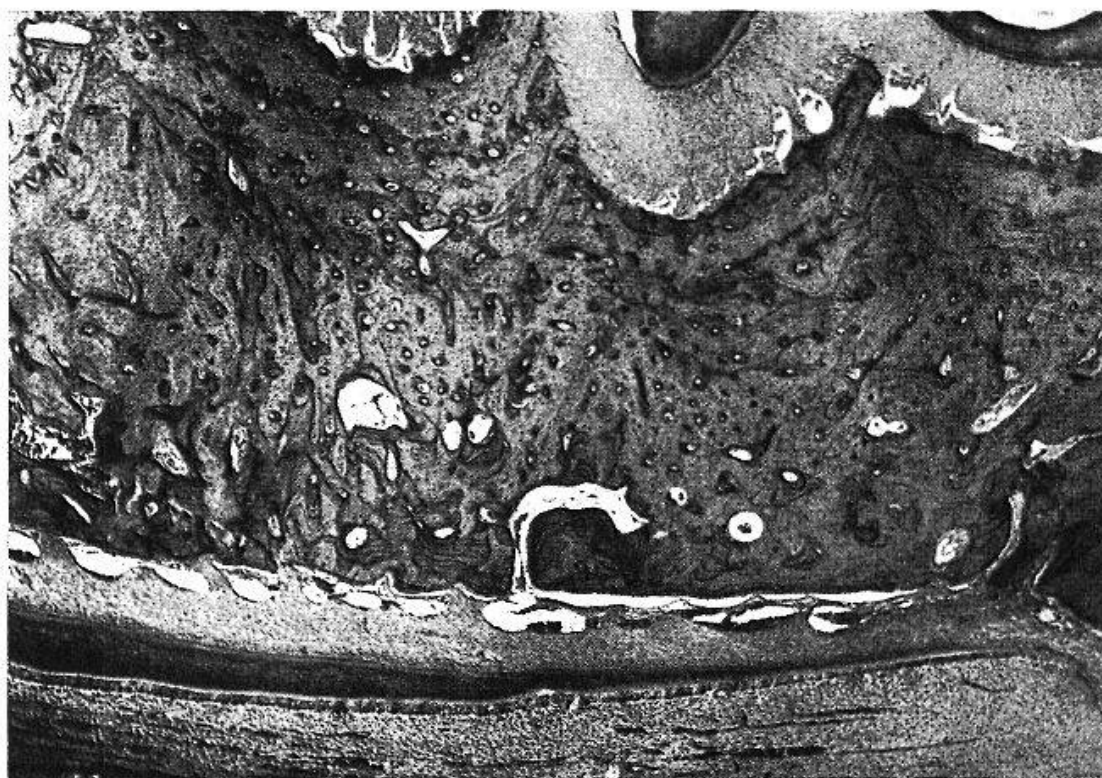


Fig. 3. Maxillaire inférieur de cobaye. Densification osseuse. 26 \times .

Os: On constate les traces de multiples remaniements qui sont normaux (ils sont à la limite des métamorphies normales) pour un sujet jeune. Au niveau des cartilages de conjugaison, les métamorphies chondro-osseuses s'effectuent normalement. Le tissu médullaire hématopoïétique est en pleine activité et sans particularité.

Foie: Structure normale, avec accumulation accentuée de glycogène. Pas de stase. Légère sclérose des vaisseaux hépatiques.

Rate: R. d. p.

Surrénales: Activité fonctionnelle apparemment augmentée dans la zone fasciculaire.

Cobaye 191 (a reçu 37 injections de 1 cm³ de solution de NaF à la concentration de 1,25 mg de F par cm³, soit au total 46,2 mg de F). Pas de signes cliniques, ni de lésions macroscopiques au moment de l'autopsie, si ce n'est une certaine hyperplasie des surrénales (Dr Fleury).

Dents: La formation dentinaire paraît accentuée. Il n'y a pas d'altération des odontoblastes. La minéralisation dentinaire est régulière et se fait sous forme globulaire. On note une certaine hyperémie pulpaire.

Os: Au niveau des maxillaires, on remarque une forte tendance à l'apposition osseuse; il y a très peu de lacunes de résorption. Les os longs présentent également une augmentation relative de la densité osseuse, augmentation se traduisant par un rétrécissement de la lumière des canaux haversiens. Sclérose de remaniement (fig. 3 et 4).

Foie et rate: R. d. p.

Reins: Lésions discrètes de néphrose. Hémorragies dans le parenchyme. Léger aplatissement et atrophie des tubes.

Surrénales: Augmentation de la pigmentation. Hyperplasies corticale et médullaire.

Cobaye 194 (a reçu 10 injections de 1 cm³ de solution de NaF à la concentration de 1,25 mg de F par cm³, soit au total 12,5 mg de F; mort après la 10^e injection). Pas de particularité au moment de l'autopsie.

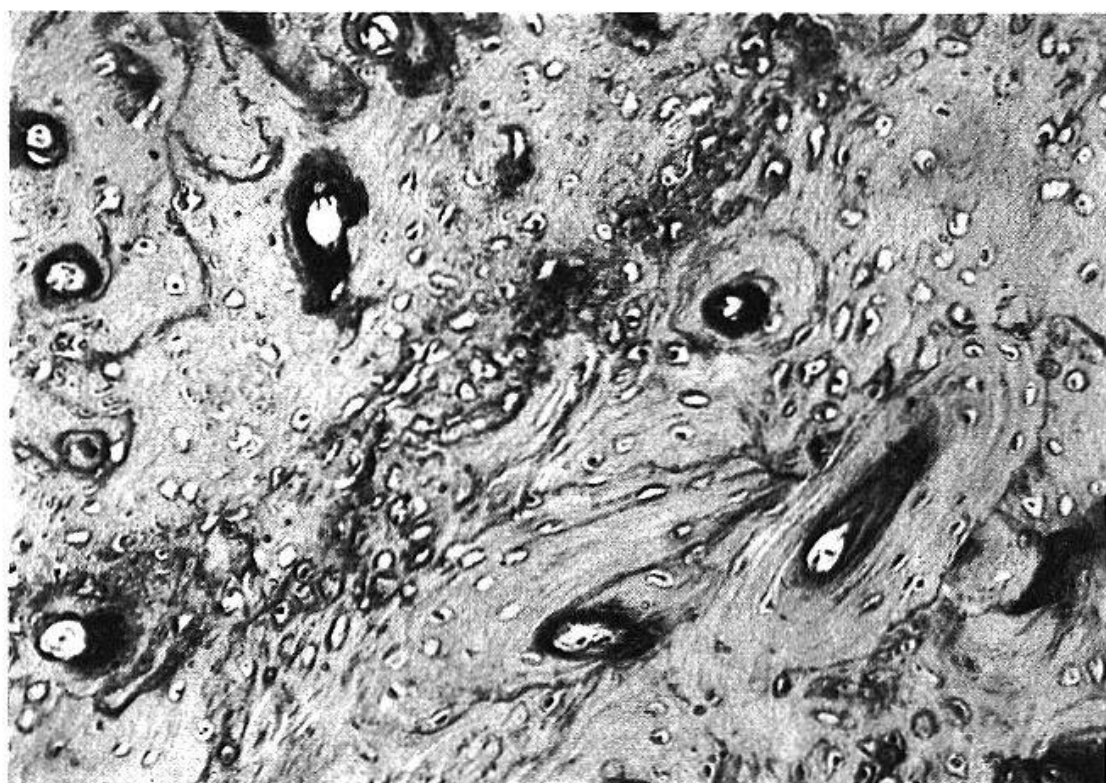


Fig. 4. Maxillaire inférieur de cobaye. Oncose. 200 \times .

Dents: Tendance à une accentuation de la dentinogenèse. Pulpes sans manifestations anormales.

Os: Densité osseuse normale. Dans certaines régions, notamment dans celle du col du fémur, on constate un élargissement des espaces médullaires, avec tendance à la fibrose. Légère ostéoclastose.

Surrénales: Faible tendance à la pigmentation.

Cobaye 182 (mort après 10 injections de 1 cm³ de NaF contenant au total 12,5 mg de F).

Os: L'examen des divers os, notamment des maxillaires et des vertèbres, montre des remaniements osseux relativement importants et des signes de porose. L'ostéoclasie observée peut être mise en rapport avec une hypovitaminose C fréquemment observée pendant les mois d'hiver. Dans les espaces médullaires, on observe une certaine stase.

Cobaye 110 (mort après 15 injections de NaF contenant au total 18,75 mg de F).

Dents: Canal pulpaire de l'incisive presque complètement oblitéré. Pulpe métamorphique et ostéogénétique.

Os maxillaire: Densification légère. Légère oncose.

Côtes:
Fémur: } R. d. p.

Cobaye 144 (mort après 17 injections de NaF contenant au total 21,25 mg de F).

Dents: Dentine des incisives légèrement atypique. Oblitération pulpaire par tissu osseux.

Os maxillaire: Résorption osseuse primaire, puis comblement secondaire.

Fémur et côtes: R. d. p.

Cobaye 111 (mort après 29 injections de NaF contenant au total 36,25 mg de F).

Dents: L'examen des tissus dentaires des incisives ne montre rien de particulier.

Os maxillaire: Traces de remaniements osseux et certaine ostéosclérose des parois alvéolaires (fig. 5 et 6).

Fémur et côtes: R. d. p.

Cobaye 115 (a reçu 17 injections de NaF contenant au total 21,25 mg de F).

L'examen des dents et des os n'a rien révélé de particulier.

Les constatations faites à propos de nos animaux d'expérience peuvent être résumées de la manière suivante:

1. Les animaux ont reçu des doses considérées comme toxiques par l'ensemble des auteurs, soit 1–1,5 mg par kg et par jour pour les lapines et 7–8 mg par kg et par jour pour les cobayes.

2. Les cobayes sont presque tous morts après 10–29 injections, sans cependant présenter les signes cliniques habituels d'intoxication fluorée.

3. Les lapines (3 sur 4) ont présenté une période de gestation normale et ont mis bas des petits viables et ne présentant aucune anomalie.

4. Les viscères les plus communément touchés par les intoxications (foie, reins, surrénales) n'ont présenté aucune altération histologiquement perceptible: la structure des parenchymes rénal et hépatique correspond à un état fonctionnel normal; le glycogène était abondant dans les cellules hépatiques; les cellules épithéliales des tubes rénaux étaient normalement constituées; il n'y avait aucun signe d'hyperémie (sauf dans un seul cas de cobaye où on a trouvé de légères altérations).

5. Le tissu osseux présente des signes de remaniements très variables, selon les sujets et les régions squelettiques envisagées. Les os alvéolaires sont les plus touchés; les os maxillaires, en particulier la mandibule, sont relativement peu atteints. Les côtes et les os longs (fémur) ne montrent que très rarement des signes de remaniement exagéré. Les signes observés se manifestent par des résorptions lacunaires, presque toujours comblées secondairement par une néoformation dense. Nous n'avons jamais noté de bords ostéoïdes. La moelle osseuse présente parfois des signes d'atrophie, avec hyperémie et œdème. Les ostéocytes sont quelquefois dégénérés et relégués à la périphérie des cavités ostéocytaires. Dans quelques cas, nous avons relevé des phénomènes d'oncose.

Il est possible qu'une partie des remaniements osseux observés soient en rapport avec un certain état d'hypovitaminose, comme on l'observe souvent chez des animaux herbivores, au cours des mois d'hiver.

6. Les altérations dentaires sont nulles au niveau de la dentine des molaires. Par contre, la pulpe des incisives de cobaye présente une tendance marquée à l'oblitération de la cavité pulpaire par du tissu d'apparence osseuse. Les incisives des lapins ne présentent pas de signes parti-

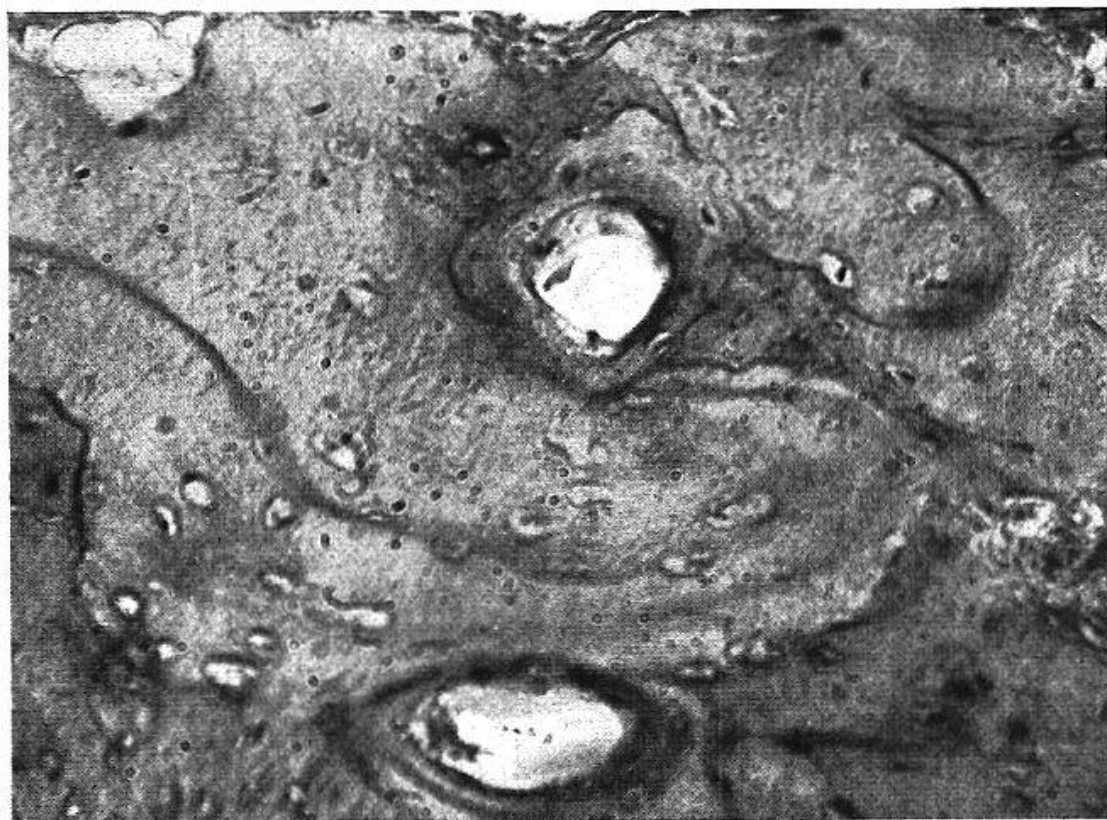


Fig. 5. Maxillaire de cobaye. Os dense. Traces de remaniements osseux. Légère oncose.
360 \times .

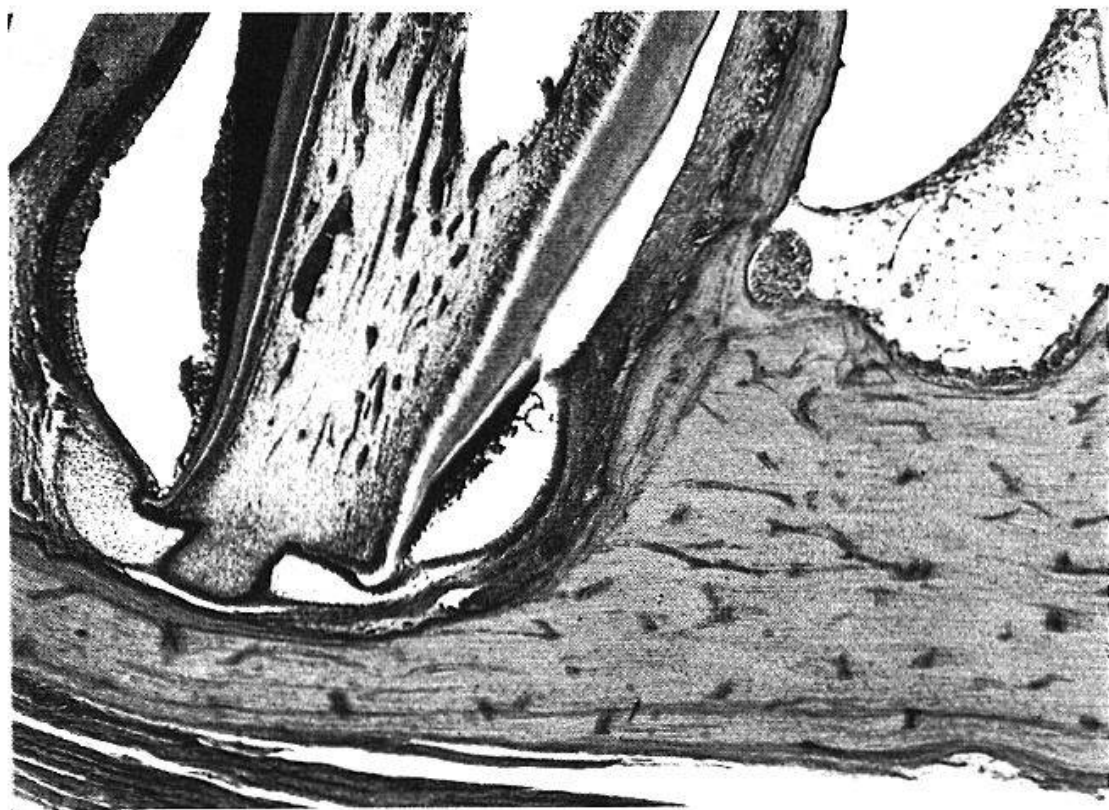


Fig. 6. Maxillaire inférieur de lapine, 32 \times . Vascularisation osseuse relativement importante.

culiers; celles des cobayes montrent des signes d'irrégularité dans l'apposition dentinaire, un élargissement de la couche de prédentine, une dégénérescence et une irrégularité des odontoblastes.

Rappelons que, dans ses expériences sur des rats, expériences dont nous avons brièvement cité plus haut les résultats, *Ogilvie* a pris des jeunes animaux d'une cinquantaine de jours, auxquels il a administré par voie intrapéritonéale une dose journalière de 0,8–1,2 cm³ d'une solution à 2,5 % de NaF pour les intoxications aiguës (15 jours, soit 16,2 cm³ et au total 406,5 mg de NaF), et de 0,5–1,6 cm³ tous les 2 jours, selon la tolérance des animaux pour les intoxications chroniques (100 jours, soit 45 cm³ et au total 1131 mg de NaF). Cela représente 130 et 60 mg de F. La détermination de ce taux est importante pour permettre des comparaisons avec nos propres expériences, qui n'ont pas donné lieu à des lésions viscérales.

Les doses que nous avons utilisées sont 10–15 fois supérieures à celles préconisées pour la prophylaxie de la carie dentaire, mais 50–100 fois inférieures à celles d'*Ogilvie*. En faisant cependant une réserve quant à la transposition à l'homme des observations faites chez la lapine et le cobaye, on peut affirmer qu'après des périodes de 10–50 jours, les parenchymes viscéraux ne présentent aucun signe d'atteinte toxique du protoplasme et du noyau cellulaire.

Seules des altérations dentaires du type hypoplastique, en rapport avec des lésions toxiques des cellules très différenciées (adamantoblastes et odontoblastes) et avec des troubles de précipitation des sels minéraux, sont perceptibles au niveau des dents à croissance continue. Les altérations osseuses sont irrégulières, tantôt du type atrophique, tantôt sclérotique, mais ce second phénomène l'emporte presque dans tous les cas. Enfin, il est à considérer que dans des conditions d'expérimentation identique, des animaux de même espèce présentent des altérations osseuses variables au point de vue qualitatif et quantitatif, ce qui semble indiquer l'intervention d'autres facteurs associés. Il faut encore noter que les rejetons, issus de lapines soumises à une administration journalière de 1–1,5 mg de fluor par kg, ne présentent aucune altération osseuse ou dentaire.

En considérant le problème de la toxicité du fluor, il convient d'envisager, indépendamment de la variété des conditions expérimentales pouvant se présenter, la nature des sels utilisés. Nous avons déjà mentionné les actions différentes du NaF et de la fluorotyrosine à l'égard du goitre. L'acide fluorhydrique, l'acide fluosilicique, les bifluorures exercent une action caustique, tout à fait indépendante de l'action spécifique de l'ion fluor. Les sels insolubles, en particulier, la cryolithe et le

CaF_2 sont 50 fois moins toxiques chez le rat que le NaF . Les produits gazeux (HF , SiF_4) exercent une action irritante sur les voies respiratoires et déterminent chez les ouvriers des usines où se dégagent des vapeurs fluorées une action n'ayant rien à voir avec l'action particulière de l'ion fluor. Le fluorure de sodium à 1% injecté sous la peau donne lieu à des lésions nécrotiques dans lesquelles, par contre, l'ion fluor agit en tant que poison protoplasmique. Nous avons rappelé ces quelques indications pour montrer que les manifestations de la toxicologie du fluor sont essentiellement variables en fonction des produits fluorés et de leur mode d'absorption.

En ce qui concerne le mécanisme d'action spécifique de l'ion fluor, nous sommes encore très mal renseignés. La théorie simpliste de la fixation du calcium par le fluor, au même titre que l'effet de l'acide oxalique, ne résiste pas à la critique. Par contre, il est établi que le fluor exerce une double action : d'une part, celle d'un *poison protoplasmique* qui a été prouvée par de multiples expériences, notamment par les micronécroses du foie, les lésions des éléments épithéliaux des tubes urinaires, l'injection sous-cutanée de sels solubles, l'action nécrosante sur la pulpe dentaire de pâtes fluorées à base de sels solubles appliquées dans des plaies dentinaires, les lésions dégénératives précoces des adamantoblastes et des odontoblastes, etc. D'autre part, l'effet *anti-enzymatique* a été reconnu par de multiples auteurs à l'égard de ferments divers, notamment la phosphatase acide, la lipase, les ferments glycolytiques; peut-être, pourrait-on d'ailleurs expliquer ainsi la richesse en glycogène du foie que nous avons fréquemment observée chez nos animaux. Les processus de phosphorylation et de déphosphorylation jouant un rôle dans le métabolisme du glycogène et l'oxydation du glycoose seraient fortement influencés par le fluor, selon *Peters, Handler, Colowick* et coll., *Ochoa*.

La respiration tissulaire (absorption d' O_2 et élimination de CO_2) dépend dans une large mesure de fonctions enzymatiques, qui seraient sensibles à l'action du fluor; ce dernier interviendrait surtout sur les oxydases cytochromes (*Borrei, Phillips* et *Chang*), ce qui paraît expliquer les dégénérescences graisseuses observées par certains auteurs.

Le mécanisme de l'action du fluor sur le métabolisme des tissus osseux et dentaire reste encore obscur. En effet, dans le premier stade d'ossification (action de la phosphatase alcaline) le fluor n'est probablement pas en cause, car cette forme de phosphatase n'est pas sensible au fluor. Dans la seconde phase (précipitations phospho-calciques) le rôle de la phosphatase ou d'autres ferments n'est pas clairement établi. Il est donc difficile de prétendre que l'incidence exercée par le fluor sur la calcification soit attribuable à une action anti-enzymatique.

Un autre problème reste obscur: celui de l'action tantôt ostéoporotique, tantôt ostéosclérotique exercée sur le tissu osseux. On a prétendu que la résorption était liée à des intoxications relativement importantes intervenant chez de jeunes sujets et que la réparation, souvent excessive, apparaîtrait dans des conditions inverses (faible intoxication et sujets plus âgés). En réalité, les mêmes phénomènes non seulement se succèdent chez le même individu, mais évoluent souvent de manière simultanée. Il faut donc admettre, soit une répartition inégale des ions fluorés, soit des conditions tissulaires prédisposantes locales variables et indépendantes de la concentration des ions fluor.

Quoiqu'il en soit, nous retiendrons pour l'instant comme acquis, le double mécanisme de l'action anti-enzymatique et de l'intoxication protoplasmique qui parviennent à expliquer une partie des phénomènes tissulaires observés.

Résumé

Une série de cobayes et de lapines portantes ont été soumis à des injections de fluorure de sodium, variant entre 1 et 1,5 mg par jour et par kg d'animal, soit des doses 10–15 fois supérieures à celles préconisées pour la prophylaxie contre la carie dentaire. Le nombre des injections journalières a varié entre 10 et 29.

Les lapines ont présenté une période de gestation normale et ont mis bas des petits viables et ne présentant aucune anomalie ni lésion.

Les viscères les plus communément touchés par les intoxications (foie, reins, surrénales) n'ont présenté chez aucun des animaux des altérations histologiquement perceptibles; les noyaux et le protoplasme des parenchymes montraient un aspect tout à fait normal.

Suivant les sujets, le tissu osseux présentait, surtout au niveau des alvéoles de la mandibule, des signes de remaniements variables: résorption lacunaire presque toujours complétée secondairement par une néoformation dense. Dans la moelle osseuse, on rencontre parfois des signes d'atrophie, avec hyperémie et œdème. Certains ostéocytes sont dégénérés et relégués à la périphérie des cavités ostéocytaires. Des altérations dentaires ont été constatées au niveau des dents à croissance continue.

Pour provoquer des lésions viscérales, il est nécessaire d'utiliser des doses 50–100 fois plus élevées que celles employées dans les expériences ayant fait l'objet des présentes recherches.

Zusammenfassung

Einer Reihe von Meerschweinchen und trächtigen Kaninchen wurden Natriumfluoridinjektionen von 1–1,5 mg je Tag und je kg Körpergewicht verabreicht. Diese Dosen sind 10–15mal stärker als die für die Karies-

prophylaxe festgesetzten. Die Zahl der täglichen Injektionen schwankte zwischen 10 und 29.

Die Zeit der Trächtigkeit verlief normal und die Kaninchen haben lebensfähige Junge geworfen, die keine Anomalien oder Schäden aufwiesen.

Die durch die Intoxikation am ehesten angegriffenen Organe (Leber, Nieren, Nebennieren) haben bei keinem der Tiere histologisch sichtbare Veränderungen aufgewiesen; sowohl die Zellkerne als auch das Protoplasma des Parenchyms sahen durchaus normal aus.

Je nach Fall wies das Knochengewebe, besonders im Gebiet der Unterkieferalveolen, verschiedene Veränderungen auf: lückenhafte Resorption, die fast immer durch eine dichte sekundäre Neubildung ersetzt wurde. Im Knochenmark hat man manchmal Atrophiezeichen mit Hyperämie und Ödem feststellen können. Gewisse Osteocyten waren degeneriert und an die Peripherie der osteocytären Höhlen verlagert. Zahnveränderungen wurden bei ständig sich im Wachsen befindenden Zähnen beobachtet.

Um Organschäden hervorzurufen, müssen 50–100mal stärkere Dosen als die bei den hier beschriebenen Versuchen verwendeten gegeben werden.

Riassunto

Una serie di cavie e coniglie gravide furono sottomesse a delle iniezioni di fluoruro di sodio in ragione di 1 e 1,5 mg al giorno per kg die animale, cioè una dose da 10 a 15 volte superiore a quelle preconizzate per la profilassi contro la carie dei denti. Il numero delle iniezioni giornaliere variava da 10 a 29. Le coniglie dopo gravidanza normale partorirono dei piccoli vitali e senza anomalie o lesioni.

Gli organi comunemente affetti dalle intossicazioni (fegato, reni, surreni) non mostrarono in nessun caso alterazioni istologicamente visibili. Nuclei, protoplasma delle cellule parenchimatose erano di aspetto perfettamente normale.

Secondo i soggetti in modo più o meno spiccato il tessuto osseo presentava soprattutto a livello degli alveoli della mandibola i seguenti fenomeni: riassorbimento lacunare quasi sempre secondariamente completato da neoformazione densa. Nel midollo osseo talvolta segni di atrofia con iperemia ed edema. Certi osteociti sono degenerati e ridotti alla periferia delle cavità osteocitarie. Alterazioni furono constatate a livello dei denti a crescita continua. La provocazione delle lesioni viscerali necessita dosi 50 a 100 volte superiori a quelle impiegate nelle presenti ricerche sperimentali.

Summary

A series of pregnant guinea-pigs and rabbits were given injections of sodium fluoride varying between 1 and 1.5 mg per day and per kg

body weight, which is 10 to 15 times greater than the prophylactic dose allowed against dental caries. The number of daily injections varied between 10 and 29.

The rabbits showed a normal period of gestation and produced viables without any anomalies or lesions.

The visceral organs most influenced by intoxications (liver, kidney and adrenals) did not show any perceptible histological changes; the nuclei and protoplasm of the parenchyma had an absolutely normal appearance.

The bony tissue showed signs, especially at the level of the alveoles of the mandible, of variable changes: lacunary absorption almost always secondarily completed by dense neoformation. In the bone marrow, signs of atrophy with hyperæmia and œdemia can be recognised sometimes. Certain osteocytes have degenerated and are relegated to the periphery of the osteocytary cavities. Some dental changes have been found at the level of the actively growing teeth.

To provoke visceral lesions, it would be necessary to give doses 50 to 100 times greater than those used in these experiments.

Arthus, M., et Huber, A.: Arch. Physiol. norm. Path. (5) 4, 651 (1892). – *Arthus, M., et Pages, C.: Arch. Physiol. norm. Path. 2, 739 (1890).* – *Bethke, R. M., Kick, C. H., Edgington, B. H., et Wilder, O. H.: Proc. amer. Soc. Animal Product. Ann. Meeting 1929, 29 (1930).* – *Black, C. E.: J. Lab. clin. Med. 23, 1027 (1937).* – *Biester, H. E., Greenwood, D. A., et Nelson, V. E.: N. Amer. Vet. 17, 38 (1936).* – *Brinch, O., et Roholm, K.: Parodontium 6, 147 (1934).* – *Cameron, C. A.: Dublin J. med. Sci. 83, 20 (1887).* – *Chanals, J.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 102, 860 (1929).* – *Chang, C. Y., Phillips, P. H., Hart, E. B., et Bohstedt, G.: J. Dairy Sci. 17, 695 (1934).* – *Churchill, H. V.: Industr. Engng Chem. 23, 996 (1931).* – *Clifford, W. M.: Biochem. J. 21, 544 (1927); 22, 1128 (1928).* – *Cristiani, H.: Presse méd. 30, 53 (1926); 37 (1927); Ann. Hyg. publ. (Paris) 6 (1930); C. R. Soc. Biol. (Paris) 96, 386 (1927); 103, 252, 536, 554, 981 (1929/1930); 110, 414, 416 (1932); Schweiz. med. Wschr. 3, 63 (1929).* – *Cristiani, H., et Chausse, P.: C. R. Soc. Biol. (Paris) 96 (1927).* – *Cristiani, H., et Gautier, R.: Actes Soc. Helv. sci. Nat. 1922/1923; C. R. Soc. Biol. (Paris) 92 (1925); Ann. Hyg. publ. (Paris) 1 (1925); 4, 210 (1925); 5, 261 (1926); Verh. Schweiz. Naturf. Ges. 2, 226 (1922).* – *Cristiani, H., et Valencien, C.: Rev. méd. Suisse rom. 6 (1927).* – *Deanesley, R.: Amer. J. Anat. 47, 475 (1931).* – *Erdheim, J.: Frankf. Z. Path. 7, 175, 238 und 295 (1911).* – *Evans, R. L., et Phillips, P. H.: J. Amer. med. Ass. 111, 300 (1938).* – *Gaud, M., Charcot, A., et Langlais, M.: Bull. Inst. Hyg. Maroc 1934, 1/2.* – *Gautier, A.: C. R. Acad. Sci. (Paris) 158, 159 (1914); 160, 194 (1915).* – *Gautier, A., et Clausmann, P.: C. R. Acad. Sci. Paris 156, 1347, 1425 (1913); 168, 976 (1919).* – *Goldemberg, L.: Presse méd. 38, 1751 (1930); C. R. Soc. Biol. (Paris) 95, 1169 (1926); 104, 1031 (1930); Sem. méd. 26, 213 (1919); 28, 628 (1921); 30, 1305 (1923); 39 (1932); J. Physiol. Path. gén. 26, 426 (1928).* – *Goldemberg, L., et Schraiber, J.: Rev. Soc. argent. Biol. 11, 43 (1935); C. R. Soc. Biol. (Paris) 120, 816 (1935).* – *Gorlitzer, V.: Med. Klin. 28, 717 (1932); Arch. exp. Path. Pharmak. 165, 443 (1932).* – *Gottlieb, L., et Grant, S. B.: Proc. Soc. exp. Biol. 29, 1293 (1932).* – *Greenwood, D. A., Hewitt, E. A., et Nelson, V. E.: Proc. Soc. exp. Biol. 31, 1037 (1933/34).* – *Hedstrom, H.: Skand. Vet. Tidsskr. 22, 55 (1932).* – *Held, A. J.: Méd. et Hyg. (Genève) 10, 227/228 (1952); Praxis 45 (1946).* – *Held, A. J., et Grasset, E.: Dtsch. zahnärztl. Z.*

7, 430 (1952). – *Held, H. R.*: Schweiz. med. Wschr. **82**, 297 (1952). – *Hoffmann-Axthelm, W.*: Dtsch. zahnärztl. Z. **8**, 757 (1953). – *Jodlbauer, A.*: Arch. exp. Path. Pharmacol. **164**, 464 (1931). – *Kasile, J. H.*, et *Lævenhart, A. S.*: J. Amer. chem. Soc. **24**, 491 (1900). – *Kick, C. H.*, *Bethke, R. M.*, et *Record, P. R.*: Poultry Sci. **12**, 382 (1933). – *Klement, R.*: Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 2012 (1935). – *Klement, R.*, et *Tromel, G.*: Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem. **213**, 263 (1932). – *Lamb, A. R.*, *Phillips, P. H.*, *Hart, E. B.*, et *Bohstedt, G.*: Amer. J. Physiol. **106**, 350 (1933). – *Lammers, Th.*, et *Hafer, H.*: Arzneimittelforschung **3**, 564 (1953). *McClure F. J.*, et *Mitchell, H. H.*: J. agricult. Res. **42**, 363 (1931). – *McCollum, E. V.*, *Simmonds, S.*, *Becker, J. E.*, et *Bunting, R. W.*: J. biol. Chem. **63**, 553 (1925). – *Machle, W.*, et *Kitzmiller, K.*: J. industr. Hyg. **17**, 223 (1935). – *Machle, W.*, et *Scott, E. W.*: J. industr. Hyg. **17**, 230 (1935). – *Machle, W.*, *Trammann, F.*, *Kitzmiller, K.*, et *Cholak, J.*: J. industr. Hyg. **16**, 129 (1934). – *Matthes, K.*: J. Physiol. (Lond.) **70**, 338 (1930). – *Maumene, E.*: C. R. Acad. Sci. (Paris **39**, 538 (1854); **62**, 381 (1866)). – *May, W.*: Klin. Wschr. **14**, 790 (1935); **16**, 562 (1937). – *Møller, P.*, *Flemming, P.*, et *Gudjonson, V.*: Acta radiol. (Stockh.) **15**, 587 (1932). – *Muehlberger, C. W.*: J. Pharmacol. **39**, 246 (1930). – *Murray, M. M.*: J. Physiol. (Lond.) **87**, 388 (1936). – *Nommik, H.*: Acta Polytechnica **127** (1953). – *Ogilvie, A. L.*: J. dent. Res. **30**, 712 (1951); **32**, 386 (1953). – *Phillips, P. H.*: J. biol. Chem. **100**, 79 (1933). – *Phillips, P. H.*, et *Chang, C. Y.*: J. biol. Chem. **105**, 405 (1934). – *Phillips, P. H.*, *English, E. H.*, et *Hart, E. B.*: Amer. J. Physiol. **113**, 441 (1935); **117**, 155 (1936); J. Nutr. **10**, 399 (1935). – *Phillips, P. H.*, *Halpin, J. G.*, et *Hart, E. B.*: J. Nutr. **10**, 93 (1935). – *Phillips, P. H.*, et *Hart, E. B.*: J. biol. Chem. **109**, 657 (1935). – *Phillips, P. H.*, *Hart, E. B.*, et *Bohstedt, G.*: University of Wisconsin Agr. Exp. Station Res. Bull. **123**, 30 (1934); Amer. J. Physiol. **106**, 356 (1933); J. biol. Chem. **105**, 123 (1934). – *Phillips, P. H.*, et *Lamb, A. R.*: Arch. Path. (Chicago) **17**, 169 (1934). – *Phillips, P. H.*, et *Stare, F. J.*: J. biol. Chem. **104**, 351 (1934). – *Phillips, P. H.*, *Stare, F. J.*, et *Elvejehm, C. A.*: J. biol. Chem. **106**, 41 (1934). – *Pighini, G.*: Publicato per cura dell'Istituto seroterapico Milano **1923**, 41; Riv. sper. Freniat. **57** (1933). – *Pindborg, J. J.*: Oral Surg. **6**, 780 (1953). – *Plattner, F.*, et *Hinter, H.*: Pflügers Arch. ges. Physiol. **225**, 19 (1930). – *Roholm, K.*: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **7**, 3, 255 (1936); Hdb. exp. Pharmacol., Bd. VII, J. Springer, Berlin 1938; Klin. Wschr. **1936**, 15, 40; Arch. Tierheilk. **67**, 420 (1934); Fluorine Intoxication, Lewis & Co., London 1937; Suppl. à l'Encyclopédie du B.I.T. 1938 (sept.); J. industr. Hyg. **19**, 126 (1937); Fluorschädigungen. Arbeitsmedizin, Heft 7, Barth, Leipzig 1937. – *Roholm, K.*, *Gutman, A. B.*, et *Gutman, E. B.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **37**, 376 (1937). – *Rosenheim, A. H.*, et *Robinson, R.*: Biochem. J. **28**, 684 (1934). – *Rutishauser, E.*: Verh. Schweiz. Naturforsch. Ges. **1932**; Ann. Anat. path. méd.-chir. **13**, 8, 999 (1936/37); Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **3** (1932); Schweiz. med. Wschr. **67**, (1937); **68** (1938); Zbl. allg. Path. path. Anat. **53**, 8 (1931/32); Rev. mens. suisse Odontol. **43**, 6 (1933); Arch. int. Pharmacodynam. **56** (1937). – *Rutishauser, E.*, *Favarger, P.*, et *Queloz, M.*: Schweiz. med. Wschr. **65**, 9, 209 (1935). – *Savchuck, W. B.*, et *Armstrong, W. D.*: J. biol. Chem. **193**, 575 (1951). – *Schour, J.*, et *Smith, M. C.*: J. Amer. dent. Ass. **22**, 796 (1935). – *Senarclens, de, F.*: Thèse N° 1731, Genève 1941. – *Sharpless, G. R.*, et *McCollum, E. V.*: J. Nutr. **6**, 163 (1933). – *Sollmann, T.*, *Schettler, O. H.*, et *Wetzel, N. C.*: J. Pharmacol. **17**, 197 (1921). – *Spira, L.*: Exp. Med. Surg. **10**, 54 and 194 (1952). – *Tappeiner, H.*: Arch. exp. Path. Pharmacol. **25**, 203 (1889). – *Truhaut, R.*: Les fluoroses. Ed. Sedes, Paris 1948. – *Velu, H.*: Bull. Acad. Méd. (Paris) **110**, 779 (1933); Maroc méd. **1922**, 107; C. R. Soc. Biol. (Paris) **108**, 377 et 750 (1931). – *Velu, H.*, et *Zottner, G.*: C. R. Soc. Biol. (Paris) **109**, 354 (1932). – *Waddell, L.*: J. Anat. (Paris) **18**, 145 (1884). – *Wieland, H.*, et *Kurtzahn, G.*: Arch. exp. Path. Pharmacol. **97**, 488 (1923).