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: L'antagonisme physiologique fluor-thyroxine n'existe pas : critique des expériences de MM. Gordonoff et Minder

Autor: Demole, V.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307185

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: 15.07.2025

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

C. D.: 615.525; 612.018

L'antagonisme physiologique fluor-thyroxine n'existe pas

Critique des expériences de MM. Gordonoff et Minder

(Communication No 12 de la commission pour les recherches sur le fluor)

Par **V. Demole**, Lausanne

La Commission du fluor, créée en Suisse pour étudier sous ses divers aspects le problème prophylactique de la fluoration (hydrique, alimentaire, médicamenteuse etc.), a donné lieu depuis sa fondation à la publication de plusieurs travaux cliniques et expérimentaux, qui ont considérablement animé les débats. La grande majorité de ces travaux établit pour notre pays la validité du point de vue américain: activité anticarie et innocuité de la consommation d'une eau fluorée à 1–1,2 mg/l. Quelques opinions négatives ont aussi vu le jour; il faut les accueillir avec reconnaissance et les analyser avec soin. Parmi les études critiques, celle de MM. *Gordonoff* et *Minder*, de nature expérimentale, a été largement diffusée en Suisse et à l'étranger. Nous nous proposons examiner ici sa valeur.

Avant d'exprimer les réflexions que nous suggère la lecture du travail, nous rappellerons les conditions dans lesquelles MM. *Gordonoff* et *Minder* ont expérimenté, placerons sous les yeux du lecteur le tableau résumant ces essais et résumerons les conclusions.

L'étude de MM. *Gordonoff* et *Minder* est intitulée «Die Kariesprophylaxe mit Fluor auch ein physiologisches Problem»[1] (Schweiz. med. Wschr. ou Journal suisse de médecine *82*, 972 [1952]). Dans cette contribution expérimentale, les auteurs se proposent d'examiner les effets du fluor, de la thyroxine, du Thiomidil sur le métabolisme calcique osseux du jeune rat impubère, pesant 50–75 g environ.

Technique

Six lots d'animaux ont ingéré quotidiennement par voie orale pendant plusieurs semaines un supplément de calcium radioactif (Ca_{45}) sous

[1] *Traduction:* «La prophylaxie de la carie dentaire par le fluor est aussi un problème physiologique». Evidemment si les doses de fluor utilisées sont physiologiques; certainement pas si ces doses sont toxiques. C'est ce que les auteurs ont malheureusement fait, glissant ainsi dans le domaine de la pathologie (voir remarque 8).

forme de lactobionate de calcium marqué. Les lots 2 à 6 ont reçu, en outre, des suppléments quotidiens (fluor, Thiomidil, thyroxine, isolément ou associés). Aux échéances de 12, 20 et 28 jours, on a sacrifié divers groupes d'animaux et mesuré la radioactivité des incisives et du fémur.

Voici l'énumération des médicaments administrés aux animaux[2]:

1. Lactobionate de calcium marqué (désigné par Calcium ou Ca).
2. Ca + fluorure de sodium (désigné par F), solution à 0,5%, 1 goutte par jour.
3. Ca + Thiomidil[3] (10 mg par 100 g d'animal pendant la première semaine, et 5 mg pour 100 g dès lors, voie orale).
4. Ca + Thiomidil + F (comme indiqué ci-dessus).
5. Ca + Thyroxine (0,1 mg/100 g d'animal, voie sous-cutanée, 2 fois par semaine pendant les 2 premières semaines, 1 fois par semaine dans la suite.
6. Ca + Thyroxine + F (comme indiqué ci-dessus).

Les auteurs ont consigné les résultats de leur expérience dans un tableau où les chiffres indiquent la proportion en % de calcium radioactif *substitué* dans les dents et les os. Texte allemand: «Die unten angeführte Tabelle gibt die Resultate der Untersuchung wieder, wobei die Zahlen den *Prozentsatz* des durch zugeführtes radioaktives Calcium in den Zähnen und Knochen ersetzten Calcium wiedergeben»[4].

---

[2] *Numérotation:* Dans la publication originale, les lots de rats ne sont pas désignés par des chiffres; nous les avons numérotés pour simplifier l'exposé.

[3] *Thiomidil:* Comprimés à 0,025 g de 4-méthyl-thiouracile (Wander). Nous eussions préféré voir les auteurs utiliser la désignation chimique au lieu du nom commercial. On évite ainsi tout malentendu. Le lecteur indécis se demande si, dans leurs expériences, les auteurs ont utilisé le méthyl-thiouracile pur ou la poudre de comprimés Wander?

[4] *Textes équivoques:* S'agit-il, nous a-t-on demandé, de la proportion de Ca radioactif osseux calculée par rapport au calcium radioactif ingéré, ou par rapport au calcium remplacé dans l'os, ou par rapport à la teneur totale de l'os en calcium?

L'expression «*ersetztes Kalzium*», c'est-à-dire, calcium substitué, montre qu'il s'agit bien de *calcium radioactif substitué* au calcium normal du tissu osseux, évaluation particulièrement difficile, qui implique le calcul d'un bilan. Plus loin, dans le texte, les auteurs disent: «Betrachtet man die Werte des ersetzten Kalziums, so sieht man, daß das Fluor den *Kalziumstoffwechsel* herabsetzt», c'est-à-dire: «Si l'on considère les valeurs du calcium substitué, on voit que le fluor diminue le métabolisme calcique.»

Désireux de préciser le sens des expressions utilisées par MM. *Gordonoff* et *Minder*, nous avons pris connaissance de leurs publications précédentes sur le Ca_{45}. Nous ne croyons pas nous tromper, en affirmant qu'ils désignent par «*calcium substitué*» le calcium radioactif incorporé dans la matière osseuse ou dentaire, et par «*calcium remplacé*» le calcium qui a disparu de l'os. Que font-ils du calcium simplement apposé, nous l'ignorons!

«*Métabolisme calcique*» n'a pas pour les auteurs la signification usuelle générale, mais locale d'assimilation et désassimilation calcique osseuse.

	Incisive	Fémur	Incisive	Fémur	Incisive	Fémur	Incisive	Fémur
Calcium	0,86	1,07	1,26	1,34	1,93	2,22	2,24	1,85
Ca + F	0,32	0,65	0,90	1,24	1,34	1,76	1,99	1,24
Ca + Thiomidil	0,38	0,52	0,86	0,62	1,31	1,13	0,80	0,87
Ca + Thiomidil + F .	0,29	0,57	0,75	0,80	0,65	0,89	—	—
Ca + thyroxine	0,82	1,35	1,08	1,71	1,92	1,39	—	—
Ca + thyroxine + F .	0,48	0,60	0,90	0,94	1,37	1,08	—	—
	Après 12 j.		Après 20 j.		Après 28 j.			

Sans commenter leur tableau, ce qui en eût facilité la compréhension[5], les auteurs passent immédiatement aux conclusions:

1. Le fluor diminue le métabolisme du calcium.
2. Le Thiomidil, substance inhibitrice de la formation de thyroxine dans la thyroïde, exerce une inhibition plus accentuée encore que celle du fluor (sous-entendu: sur le métabolisme du calcium), particulièrement visible sur l'incisive, peu ou pas sur le fémur.
3. La thyroxine augmente le métabolisme. Nous assistons à une augmentation du calcium substitué dans les os et les dents. Cette augmentation est annulée (zunichte gemacht) par l'appoint de fluor.
4. En conséquence, l'administration de fluor dans une quantité qui correspond à celle qu'on recommande pour la fluoration[6] provoque une diminution du métabolisme du calcium, et *tout particulièrement une diminution de l'action de la thyroxine* (souligné dans le texte original).

Ces conclusions sont suivies d'un choix de citations qui, dans l'esprit des auteurs, doivent confirmer leur opinion, et d'un avertissement à l'intention des adeptes de la fluoration. Il y a lieu, pensent MM. *Gordonoff* et *Minder*, d'être *très prudent* (souligné dans le texte original), en administrant le fluor, antagoniste de la thyroxine, dont l'effet prophylactique anticarie se manifesterait dans ⅓ des cas seulement et dont les actions délétères pourraient compromettre les résultats de la prophylaxie antigoitreuse dans un nombre de cas beaucoup plus élevé.

On comprendra, qu'après ces avertissements solennels, nous nous soyons penché avec attention sur le tableau publié par MM. *Gordonoff* et

[5] N'est-il pas regrettable que MM. *Gordonoff* et *Minder* publient (ici et ailleurs) des statistiques où figure seulement un pourcentage, alors que la confrontation sur un même tableau des valeurs absolues et relatives est certainement plus instructive?

Quoi qu'il en soit, les définitions et la présentation des résultats ne retiendront pas plus longtemps notre attention, parce que seuls nous intéressent ici les rapports numériques des chiffres inscrits au tableau.

[6] *Sous-entendu:* Fluoration des eaux pour la prophylaxie de la carie, soit 1–1,2 m/g litre environ.

Valeur du calcium Ca^{45} déposé dans les incisives et fémurs de jeunes rats ayant ingéré du lactobionate de calcium radioactif avec ou sans suppléments divers, après 12, 20 et 28 jours

No	Substance chimique	Après 12 jours		Après 20 jours		Après 28 jours		Sommes partielles		Somme totale	Moyenne
		Incisive	Fémur	Incisive	Fémur	Incisive	Fémur				
I	Calcium. . . .	0,86	1,07	1,26	1,34	1,93	2,22	4,05	4,63	8,73	1,44
II	Ca + F	0,32	0,65	0,90	1,24	1,34	1,76	2,56	3,65	6,21	1,03
III	Ca + Thiomidil . . .	0,38	0,52	0,86	0,62	1,31	1,13	2,55	2,37	4,92	0,82
IV	Ca + F + Thiomidil . . .	0,29	0,57	0,75	0,80	0,65	0,89	1,69	2,26	3,95	0,65
V	Ca + thyroxine	0,82	1,35	1,08	1,71	1,92	1,39	3,82	4,45	8,27	1,38
VI	Ca + thyroxine + F	0,48	0,60	0,90	0,94	1,37	1,08	2,75	2,62	5,37	0,89

Minder. Pour faciliter l'appréciation des résultats, nous avons numéroté les expériences, séparé les chiffres concernant les incisives et fémurs, et calculé pour chaque lot le total et la moyenne. La seule modification que nous avons apportée au tableau des auteurs, consiste dans la suppression des 3 dernières colonnes de leur statistique, à cause de leur signification partielle et de l'aspect apparemment paradoxal de certaines données[7]. Au reste, ces colonnes sont superflues pour l'intelligence des faits.

Les résultats statistiques étant exposés, passons à leur étude en reprenant l'une après l'autre les propositions de MM. *Gordonoff* et *Minder*.

a) Le fluor diminue le métabolisme du calcium (voir I. et II.).

En effet, le fluor diminue de 30% environ la proportion de calcium radioactif fixé dans les dents et le squelette, mais la proposition paraît incomplète: nous eussions souhaité que les auteurs spécifient que leurs résultats concernent exclusivement le jeune rat immature, et que dans ce domaine, les avis de plusieurs auteurs sont contradictoires, comme la bibliographie en fait foi.

b) Le Thiomidil, substance inhibitrice de la formation de thyroxine,

[7] *Effet paradoxal:* A la fin de l'expérience, la teneur en calcium radioactif paraît diminuer, mais dans le fémur seulement: elle tombe de 2,22 à 1,85 (voir ca après 28 jours, tableau original des auteurs), de 1,76 à 1,24 (Ca+F), de 1,13 à 0,87 (Ca+Thiomidil), et s'élève simultanément de 1,93 à 2,24 (Ca) et de 1,34 à 1,99 (Ca+F) dans les incisives. Ces variations suspectes ne dépassent-elles pas la marge d'erreur de la méthode?

diminue plus fortement que le fluor le dépôt de calcium, plus particulièrement dans l'incisive, moins ou pas dans le fémur (voir III.).

Cette proposition est exacte, mais incomplète. Elle laisse le lecteur indécis. Le Thiomidil agit-il exclusivement par inhibition de la fonction thyroïdienne ou peut être encore par un effet ostéo-dentaire direct? Nous l'ignorons. Pour répondre et conclure décidément, les auteurs auraient pu procéder à un essai témoin «calcium + Thiomidil + thyroxine», qui fait défaut dans leur statistique.

c) La thyroxine stimule le métabolisme et nous assistons à une augmentation du calcium substitué dans les os et les dents. Cette augmentation est anéantie («zunichte gemacht») par le fluor (cf. I., II., III.).

Cette proposition est inacceptable, elle contient deux erreurs. D'abord, dans l'experience, la thyroxine n'augmente pas le métabolisme du calcium puisque la moyenne de l'essai I. (Ca_{45} seul) atteint 1,44, et celle de l'essai V. (Ca_{45} + thyroxine) 1,38, chiffres similaires.

Ensuite, le fluor n'anéantit pas les effets de la thyroxine, puisque dans l'essai II. (Ca + F) la moyenne atteint 1,03 et, dans l'essai VI. (Ca + thyroxine + F), la moyenne est de 0,89. Cette différence de 12% environ paraît tomber dans les limites d'erreur de la méthode. En conséquence, l'effet du fluor paraît indépendant de la thyroxine, celle-ci n'augmente pas évidemment l'action hypocalcémiante ostéo-dentaire du fluor.

d) L'administration de fluor à dose correspondant à celle préconisée pour la fluoration, provoque une diminution évidente du métabolisme calcique, et tout particulièrement une diminution de l'activité de la thyroxine.

Cette proposition est inacceptable; elle contient deux erreurs. D'abord, la quantité de fluor administrée par kg-rat est 75 à 150 fois supérieure à celle préconisée pour l'homme[8]. Ensuite, la présence de fluor ne diminue pas évidemment l'activité de la thyroxine, comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent.

---

[8] *Dose de fluor administrée:* MM. *Gordonoff* et *Minder* ont administré chaque jour à leurs rats, pesant 50 à 70 g, une goutte de la solution de fluorure de sodium à $5^0/_{00}$ (cinq pour mille), soit environ $^1/_{20}$ de cm^3, ou 0,25 mg de fluorure de sodium, équivalant à peu près à 0,125 mg de fluor élément. Pour le rat pesant 50 g cette quantité correspond à 2,5 mg de fluor élément par kg, pour le rat pesant 70 g à 1,8 mg/kg. On voit que MM. *Gordonoff* et *Minder* ont donné quotidiennement par kg/rat une dose de fluor élément que tous les auteurs considèrent comme toxique à la longue pour l'homme entier. En effet, pour l'homme, la dose quotidienne optimale de fluor élément est voisine de 1 mg, soit pour l'enfant de 30 kg 0,033 mg/kg, et pour l'adolescent de 60 kg 0,016 mg/kg. Ces chiffres montrent que la dose quotidienne administrée par kg d'animal est 75 à 150fois plus élevée que la dose optimale préconisée par kg d'homme. Apparemment MM. *Gordonoff* et *Minder* se sont ils trompés dans leurs calculs. Si les auteurs ont adopté une relation exceptionnelle homme/rat, ils ont négligé de la décrire et légitimer.

Résumé

Le travail de MM. *Gordonoff* et *Minder* contient plusieurs erreurs regrettables. La plupart sont dues à une interprétation contestable des résultats statistiques. La thyroxine ne modifie pas le dépôt de Ca_{45} dans les dents et les os (comparez I. et V.), elle ne modifie pas non plus de façon significative l'action métabolique du fluor (VI.). Par ailleurs, le Thiomidil (III. et IV.) ne modifie également pas l'action du fluor. Fluor et Thiomidil paraissent diminuer chacun pour son compte le métabolisme calcique; en administration simultanée, leur effet ne dépasse pas la somme des effets individuels.

En conséquence, on peut considérer que l'expérience réalisée par MM. *Gordonoff* et *Minder* signifie le contraire de ce que les auteurs ont avancé; elle montre l'indépendance d'action du fluor, que celui-ci soit ou non associé à la thyroxine ou au Thiomidil.

Surtout, qu'on ne voie pas dans notre critique le résultat d'une opinion préconçue. Nous sommes persuadé que si les auteurs avaient procédé au pointage quantitatif auquel nous nous sommes astreint, ils auraient évité certaines erreurs. Le fait qu'ils ont administré au jeune rat des doses exagérées de fluor change évidemment la signification de leur expérience, qui relève moins de la physiologie que de la pathologie.

Conclusions

L'étude du tableau statistique publié par MM. *Gordonoff* et *Minder* (Schweiz. med. Wschr. *82*, 972 [1952]) ne confirme pas les conclusions des auteurs relatives à l'antagonisme de la thyroxine et du fluor chez le jeune rat. La thyroxine n'augmente pas le métabolisme calcique osseux et dentaire, elle ne modifie pas d'une façon significative l'effet du fluor. Une faute de calcul dépare ce travail expérimental: la dose de fluor administrée aux animaux d'expérience par kg d'animal n'est pas semblable à celle utilisée pour la fluoration chez l'homme, mais 75 à 150 fois supérieure.

Schlußfolgerungen

Die Kontrolle der von *Gordonoff-Minder* (Schweiz. med. Wschr. *82*, 972 [1952]) veröffentlichten Zahlen betreffend Fluor und Thyroxin-Antagonismus bei der jungen Ratte führt zu Ergebnissen, die denjenigen der Autoren widersprechen. Thyroxin steigert den Calciumstoffwechsel in den Knochen nicht und bewirkt keine nennenswerte Änderungen der Fluorwirkung. Die Verfasser haben sich leider in der verabreichten Fluordosis verrechnet; diese stimmt mit der bei der Fluorierung für den Menschen üblichen Dosis nicht überein, sondern ist per kg-Körpergewicht 75–150mal größer.

Conclusions

The study of the statistical figures published by *Gordonoff* and *Minder* (Schweiz. med. Wschr. *82*, 972 [1952]) does not in fact confirm the conclusions drawn by these authors on the antagonism between thyroxine and fluorine in young rats. Thyroxine does not increase calcium metabolism in bones and teeth, nor does it markedly modify the effect of fluorine. An error in computations disfigures this experimental study: the dosis of fluorine administered per kg of body-weight in animal assay is not analogous, but 75 to 150 times superior, to that given in human fluoridation.

Conclusioni

Lo studio delle statistiche pubblicate da *Gordonoff* e *Minder* (Schweiz. med. Wschr. *82*, 972 [1952]) non conferma le conclusioni degli autori relative all'antagonismo tra tiroxina e fluoro nel ratto giovane. La tiroxina non aumenta affatto il metabolismo del calcio delle ossa e dei denti, né essa modifica in modo significativo l'effetto del fluoro. Uno sbaglio di calcolo grava questo lavoro sperimentale: la dose di fluoro applicata agli animali per kg di peso non é simile a quella utilizzata per la fluorizzazione nell'uomo ma da 75 a 150 volte superiore.