

Fluor et glande thyroïde

Autor(en): **Held, A.-J.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **9 (1953)**

Heft 2

PDF erstellt am: **08.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307133>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Fluor et glande thyroïde

Par A.-J. Held, Genève

(Communication No 7 de la Commission pour les recherches sur le fluor)¹

Le rôle biologique du fluor se manifeste dans des conditions multiples et différentes: influence sur la coagulation du sang, action inhibitrice spécifique sur l'hydrolyse de l'acide hexosediphosphorique et sur les processus enzymatiques de production d'acide lactique, provocation de dystrophies de l'émail dentaire et augmentation de résistance de ce même tissu à l'égard de la décalcification, intervention dans le métabolisme thyroïdien.

En ce qui concerne plus particulièrement les relations possibles entre le fluor et le fonctionnement de la glande thyroïde, elles ont été évoquées longtemps avant les rapports aujourd'hui établis et reconnus entre le même halogène et certains types de lésions dentaires. En effet, en 1866 déjà, *Maumené*, en se basant sur les observations faites sur un chien, avait émis l'idée qu'une certaine teneur de l'eau en fluor serait susceptible de déterminer l'endémie goîtreuse. Par la suite, de nombreux auteurs ont abordé, expérimenté et discuté ce problème sous des angles différents: recherches des relations éventuelles entre le goître endémique et la fluorose, étude du comportement de la glande thyroïde dans l'intoxication fluorique expérimentale, essais thérapeutiques par le fluor dans les hyperthyroïses iodiques et le Basedow. D'une partie de ces travaux, dont les conclusions sont d'ailleurs souvent contradictoires, est née la notion de l'«antagonisme biologique» entre le fluor et l'iode. L'étude objective de cette question est d'une importance capitale, car l'une des principales objections faites à l'emploi systématique du fluor dans la prophylaxie de la carie dentaire est précisément basée sur cette notion d'antagonisme.

Sans passer en revue les nombreuses publications consacrées à ce sujet, nous citerons brièvement les faits et les opinions les plus fréquemment cités dans la littérature.

¹ La communication No 6 a été publiée dans la *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 83, 15, 362 (1953).

Fluor et endémie goîtreuse

Dans le Punjab (Indes), *D. C. Wilson* a constaté que l'endémie goîtreuse associée au crétinisme et au nanisme, est souvent accompagnée de fluorose dentaire. Il ajoute que ces manifestations sont d'autant plus accentuées que l'alimentation est plus pauvre et indique que la concentration de l'eau en fluor varie entre 30 mg et 3.200 mg par litre! Le même auteur rapporte que les populations de diverses régions d'Angleterre (Cornwall, Derbyshire, Cumberland, Somerset, Buckingham, etc.), dont les parties rocheuses superficielles sont riches en fluor, présentent parallèlement de l'hypothyroïdisme et de l'émail dentaire crayeux. En Afrique du Sud (Hoeree Valley, dans le Joubertina), *D. G. Steyn* a fait des constatations similaires. Mais à propos de ces deux dernières observations, la teneur en fluor de l'eau de consommation n'est pas indiquée; on mentionne seulement que l'apport d'iode est identique à celui se rapportant à des sujets sans goître, vivant dans des régions étudiées à titre comparatif, ce qui excluerait une déficience en iode dans l'origine de l'insuffisance thyroïdienne. En Suisse, *von Fellenberg*, en procédant à de nombreuses analyses d'eau dans les régions où sévit encore une certaine endémie goîtreuse, est parvenu à la conclusion qu'il n'y a pas de rapport entre la teneur en fluor de l'eau et le goître, du moins lorsque cette teneur reste dans des limites modérées.

La contre-épreuve a été établie par *V. Demole*, qui a contrôlé l'état de la glande thyroïde chez les enfants et les adultes de la région de Sembrancher, où l'eau renferme 1-1,3 mg d'élément fluor par litre et a comparé cet état avec celui des sujets du village voisin de Châble, dont l'eau est particulièrement pauvre en fluor; il n'a pas relevé de différence appréciable entre ces groupes quant à la dimension de la thyroïde.

Recherches expérimentales

De nombreux auteurs ont abordé le problème par voie expérimentale. *Cristiani* avait constaté chez des cobayes soumis à une intoxication fluorée, une prolifération parenchymateuse microscopique de la thyroïde. Cette observation a été confirmée par *Goldemberg*, qui, chez des rats de 6-8 mois recevant quotidiennement 2-3 mg de fluorure de sodium, a relevé une forte hypertrophie de la thyroïde, se traduisant histologiquement par une prolifération parenchymateuse. *Suner-Sarava* a constaté dans la thyroïde de rats intoxiqués au fluor, une légère atrophie de l'épithélium folliculaire et une diminution de volume des noyaux des cellules épithéliales. *Phillips* et *Lamb*, examinant le comportement de la thyroïde chez des rats recevant 15-30 mg de fluor par jour, ont mis en évi-

dence une légère prolifération parenchymateuse et un peu de fibrose chez la moitié des animaux d'expérience, alors que chez les témoins, les mêmes lésions étaient observées dans le 10 % des cas. Il est intéressant de signaler en outre que dans les deux groupes, les lésions ne sont pas diffuses, mais se localisent dans certains secteurs seulement de la thyroïde.

Par contre, *Ogilvie*, à la suite d'injections intrapéritonéales répétées de NaF, n'a décelé de lésions ni dans la thyroïde, ni dans les surrénales, ni dans le pancréas, ni dans le foie. *Phigini*, tout en constatant des lésions parenchymateuses de la thyroïde chez des rats, des poulets et des chiens, fait remarquer que l'on peut parvenir à un même résultat avec toute une série de substances organiques et inorganiques. Une telle notion est d'ailleurs confirmée par le fait que l'on connaît actuellement toute une série de produits goîtrigènes tels que la thiourée et ses dérivés, les sulfones et les sulfonamides, les thiocyanates, les imidazols et les benzimidazols, les pyrimidines, etc.

D'autres auteurs (*Tolle et Maynard*) n'ont pas observé d'augmentation de poids de la thyroïde de rats intoxiquées par le fluor, et *Chanales* n'a trouvé chez les mêmes animaux ni lésions microscopiques, ni macroscopiques.

De ces observations contradictoires, on peut tirer une première conclusion: il est possible et même probable que l'élément fluor ou le fluor ionique administré à *forte dose* soit susceptible d'intervenir sur le métabolisme thyroïdien normal, dans le sens d'une réduction dans la production de l'hormone thyroïdienne ou de sa neutralisation partielle. Mais la plupart des travaux précités ne donnent pas de précisions au sujet de la dose quotidienne de fluor absorbé; ils ne peuvent donc donner que de vagues indications de caractère purement qualitatif.

Substitution du fluor à l'iode

Partant de l'hypothèse selon laquelle le fluor serait capable de se substituer partiellement à l'iode dans le métabolisme thyroïdien, on a recherché si et dans quelle mesure l'augmentation d'absorption de cet halogène serait susceptible de modifier la teneur en fluor de la glande thyroïde. C'est ainsi que *Chang*, dans des essais de fluorose expérimentale, a constaté une augmentation de fluor dans la thyroïde et il en a tiré la conclusion que cet élément serait en mesure de remplacer l'iode dans la thyroxine; cette activité du fluor serait surtout évidente dans les états hyperthyroïdiens spécifiquement attribuables à l'iodisme. Mais, il semble que si la teneur de la thyroïde en fluor peut être augmentée, il n'y a pas véritablement substitution du fluor à l'iode: c'est du moins

ce que paraît avoir démontré *Stormont* qui, chez des lapins intoxiqués par le fluor, n'a pas constaté une modification du taux de l'iode dans cette glande. Par ailleurs, *Evans* et *Phillips*, en analysant les pièces prélevées chez 40 sujets thyroïdectomisés pour hyperthyroïdisme, ont constaté que la teneur en fluor de la thyroïde est normale, et considèrent que cet élément ne paraît pas jouer de rôle dans le développement de l'hyperthyroïdisme chez l'homme. Signalons encore que l'action toxique d'extraits thyroïdiens n'est pas modifiée ou entravée par l'administration simultanée de fluorure de sodium (*Seevers* et *Braun*); l'image histologique de la thyroïde est identique chez les lapins n'ayant reçu que de l'extrait thyroïdien et ceux auxquels on a injecté simultanément 5-10 mg de NaF par kg d'animal.

De ces quelques expériences, on est autorisé à tirer la conclusion suivante: le fluor ne semble pas se substituer à l'iode ou le déplacer dans le métabolisme spécifique de ce dernier, c'est-à-dire, que la thyroxine elle-même ne paraît pas modifiée, bien que *Phillips*, *English* et *Hart* prétendent pouvoir activer la thyroxine par administration simultanée d'une dose de fluor incapable par elle-même d'influencer le métabolisme basal. Mais on peut admettre également que le fluor pourrait agir sur les hormones antithyroïdiennes, ce qui rendrait plus efficace le pouvoir biologique de la thyroxine. Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur la possibilité d'une action synergétique de la thyroïde et du fluor.

Fluor et thyroxine

En tenant compte de certaines actions spécifiquement biologiques de la thyroxine, divers auteurs ont recherché si ces actions pourraient être entravées ou contrecarrées par l'intervention du fluor. C'est ainsi que *Litzka* aurait constaté que les métamorphoses des larves du crapaud (*Bufo vulgaris*), normalement activées par la thyroxine, sont arrêtées par le fluorure de sodium. On sait, d'autre part, que cette hormone est susceptible d'accélérer le processus d'éruption des dents chez de jeunes rats (*Karnowski* et *Cronkite*). En administrant simultanément du fluor et de la thyroxine, on ne constate pas un ralentissement de ce processus, mais une action toxique du fluor d'autant plus marquée que la croissance est plus rapide; comme les incisives inférieures croissent plus rapidement que leurs antagonistes, elles présentent les lésions les plus importantes (*Phillips* et *Lamb*).

Il est intéressant de signaler que la sensibilité à l'intoxication fluorée, se manifestant par l'émail dentaire tacheté, est variable selon les conditions individuelles. On a depuis longtemps remarqué que tous les sujets

absorbant la même eau fluorée ne présentent pas le même degré de lésion; on trouve même des sujets ne montrant aucune manifestation apparente de fluorose. *Massler* et *Schour*, par leurs observations faites à Campagnano di Roma et Quarto, ont démontré qu'une déficience en calcium rend l'individu plus sensible à l'action du fluor. *De Eds* et *Wilson* ont, d'autre part, constaté que la thyroxine peut également modifier le seuil d'intoxication fluorée: deux groupes d'animaux reçoivent respectivement des extraits thyroïdiens et de la protamine-zinc-insuline, en même temps qu'une quantité identique et déterminée de fluor dans leur alimentation. Ces substances ont pour effet de stimuler fortement l'absorption de nourriture, par conséquent, de provoquer indirectement une augmentation d'ingestion de fluor. La comparaison des deux lots d'animaux a montré que seuls ceux ayant reçu de la thyroxine ont présenté des lésions de fluorose, alors que les autres, absorbant une même quantité de nourriture, en restaient exempts. Ces constatations semblent bien prouver que la thyroxine est susceptible de sensibiliser l'organisme, les tissus dentaires en tout cas, à l'action du fluor. Les expériences de *De Eds* et *Wilson* tendent à prouver une certaine *action synergétique de la thyroxine et du fluor*, plutôt qu'un antagonisme biologique entre ces deux éléments. Cette notion paraît confirmée par *Phillips*, *English* et *Hart*, qui, chez des poulets, ont remarqué que des extraits thyroïdiens desséchés sont capables d'augmenter le pouvoir toxique du fluor. On sait d'ailleurs que l'action de la thyroxine peut sensibiliser l'organisme à diverses influences toxiques; il n'y aurait donc à ce propos pas de spécificité à l'égard du fluor.

Fluor et métabolisme basal

Divers chercheurs ont étudié l'incidence éventuelle du fluor sur le métabolisme basal. A ce propos, *Goldemberg* et *Görlitzer* auraient constaté un abaissement du M.B. chez des rats et des souris intoxiqués par le fluor. Dans les cas de M.B. relativement bas, la fluorémie serait relativement augmentée (*Goldemberg* et *Schraiber*). *Phillips*, *English* et *Hart*, par contre, chez des rats et des cobayes recevant jusqu'à 60 mg de NaF par jour et par kg de poids, n'ont enregistré aucune modification du métabolisme basal. Chez des rats thyroïdectomisés, ils ont constaté que le NaF s'oppose même, dans une certaine mesure, à l'abaissement du M.B. En se basant sur l'ensemble de leurs expériences chez le rat, ces auteurs ont exprimé les notions suivantes:

1. Le fluorure de sodium administré à des doses élevées n'abaisse pas le métabolisme basal.

2. Ce même sel augmente les effets toxiques d'extraits thyroïdiens.

3. L'emploi du NaF serait contre-indiqué dans les cas d'hyperthyroïdisme.

Gordonoff et Minder, étudiant au moyen du Ca_{45} chez des rats l'effet de l'eau fluorée (1 : 1 000 000) sur le métabolisme calcique au niveau des tissus durs présentant les échanges les plus actifs (épiphyses et incisives), ont constaté que le fluor est susceptible de ralentir ces échanges. Cette expérience paraît mettre en cause les parathyroïdes plutôt que la thyroïde.

Thérapeutique des hyperthyroïdies par le fluor.

Enfin, divers auteurs ont éprouvé la thérapeutique fluorée chez les hyperthyroïdiens et les basédowiens en se basant sur la notion suivante exprimée par *Goldemberg*: le goître endémique et le crétinisme ne seraient pas dus à une déficience en iode, mais dans de nombreux cas à un excès de fluor dans l'air, l'eau et la nourriture. *W. May* aurait constaté des améliorations cliniques nettes dans 800 cas de thyréoses d'origine iodique, à la suite d'administration de fluor. Alors que chez les hyperthyroïdiens on constate habituellement une hyperiodémie, ce même auteur a relevé un abaissement net du taux de l'iode dans le sang, à la suite d'un traitement fluoré. En outre, l'efficacité de la thérapeutique du Basedow par le fluor a été confirmée par *Görlitzer* (Vienne), *Todd* (Londres) et *Orlowski* (Varsovie). (Ces trois auteurs sont cités par *W. May*.)

Voici d'ailleurs quelques indications extraites d'un tableau publié par *May* et résumant, selon cet auteur, les actions comparatives de la thyroxine et d'un produit organique fluoré («Capacin»):

<i>Thyroxine</i>	<i>Composé fluoré organique</i>
1. Activation de la glycogénolyse musculaire et hépatique	1. Action antiglycogénolytique
2. Activation des ferments	2. Action antiglycolitique cellulaire
3. Basédowification de la thyroïde	3. Provoque hyperplasie microfolliculaire
4. Augmentation du métabolisme basal	4. Abaissement du métabolisme basal
5. Diminution de poids	5. Augmentation de poids.
6. Accélération des métamorphoses des amphibiens	6. 0,007 mg F neutralise action de 0,015 mg de thyroxine
7. Action contraire à celle de l'insuline	7. Renforce ou remplace l'action de l'insuline
8. Abaissement de calcémie	8. Elévation de calcémie
9. Elévation de l'iodémie	9. Abaissement de l'iodémie

Cette brève revue de la littérature permet de tirer les quelques conclusions suivantes: dans les cas d'intoxication d'une certaine impor-

tance (doses élevées et répétées), il est possible que le fonctionnement du métabolisme thyroïdien soit influencé par le fluor, mais les faits rapportés par les divers auteurs sont contradictoires et l'absence de concordance des faits est probablement attribuable à des différences dans les techniques employées: variations des doses de fluor, emploi de substances fluorées différentes, méthodes de dosage du fluor et de l'iode, mode d'enregistrement du métabolisme basal, intervention d'autres facteurs, notamment en rapport avec l'alimentation. En un mot, il est impossible de comparer les conclusions souvent diamétralement opposées des divers auteurs et se rapportant à des expériences faites dans des conditions très différentes.

D'une manière générale cependant, on peut dire que les expérimentateurs ayant enregistré des lésions thyroïdiennes, ont travaillé avec des doses élevées de fluor, doses dépassant de beaucoup celles préconisées dans la prophylaxie de la carie dentaire. Il n'est pas surprenant que, dans de tels cas, la thyroïde soit affectée au même titre que d'autres parenchymes viscéraux. (Nous reviendrons dans une prochaine note sur les constatations que nous avons faites à ce propos sur des lapins et des cobayes, en collaboration avec *Grasset* et *Rutishauser*). Par contre, dans les cas où le fluor s'est révélé efficace à petites doses contre les manifestations d'hyperthyroïdisme iodique, le problème est plus délicat à interpréter.

Toutefois, divers auteurs ont constaté que l'action du fluor varie de manière importante selon la nature du produit fluoré employé. C'est ainsi que l'on a pu enregistrer (*K. Kraft*) des effets très différents du fluorure de sodium et de certains composés organiques (fluorotyrosine, acide fluorbenzoïque) lorsque la dose de ces produits est rapportée à la même quantité d'élément fluor. *Kraft*, en se servant du test de Gudernat (activation des métamorphoses des larves d'amphibie par la thyroxine) a constaté que pour neutraliser l'action de 15 γ de thyroxine, il fallait employer 500 γ de fluor sous forme de fluorure de sodium; pour réaliser la même action, 70 γ de fluor sous forme de fluorotyrosine sont suffisants. Il semble donc que l'action anti-thyroxine soit exercée non pas simplement par l'ion fluor, mais par le composé organique lui-même. Des expériences comparatives faites à propos de l'action que peuvent exercer respectivement le fluorure de sodium et la fluorotyrosine sur le pouvoir fermentatif de la levure ordinaire, ont également mis en évidence la spécificité d'action de ces deux substances, fait qui, par ailleurs, a encore été confirmé par le pouvoir très différent que manifestent ces deux corps chimiques à l'égard de la fermentation lactique. De ces observations, on peut conclure que *l'ion fluor possède une action inhibitrice sur certains*

processus enzymatiques, alors que la fluorotyrosine semble exercer un pouvoir spécifique à l'égard de la thyroxine. Cette notion paraît d'ailleurs avoir été confirmée cliniquement par *May*, qui a reconnu que parmi les produits fluorés pouvant être utilisés dans le traitement des hyperthyroïdiens, la fluorotyrosine était de beaucoup la plus efficace, si l'on compare ces produits sur la base de leur teneur en fluor.

Recherches personnelles sur le métabolisme basal

Afin de préciser l'incidence éventuelle du fluor sur le fonctionnement thyroïdien chez l'homme, nous avons entrepris une série d'observations sur des étudiants âgés de 22 à 30 ans, recevant des comprimés de fluorure de sodium à la dose de 1-2 mg d'élément-fluor par jour. Le métabolisme basal a été contrôlé dans les conditions requises pour ce genre d'examen, avant le début du traitement et après une certaine période d'ingestion de fluor. Dans le but de surveiller par ailleurs le bilan fluoré, nous avons examiné l'élimination urinaire pour nous rendre compte dans quelle mesure le fluor est retenu par l'organisme. A ce propos, rappelons que d'après *McClure*, la rétention n'est pas appréciable lorsque l'absorption journalière ne dépasse pas 4-5 mg.

Dans une première série d'expériences pratiquées en été (juin-juillet 1952), onze étudiants ont reçu quotidiennement 2,5 mg de NaF durant deux semaines; chez deux sujets, on a constaté une nette diminution du métabolisme basal; il est intéressant de signaler que ces deux étudiants présentaient déjà avant le début de l'expérimentation un métabolisme basal situé au-delà, ou à la limite inférieure normale (-10 %). Quant à l'élimination urinaire, elle a varié entre 0,3 et 1,65 mg par litre; comme il s'agissait d'une période particulièrement chaude, il est probable que chez certains sujets, une grande partie de l'élimination se soit faite par voie sudorale.

Dans une seconde série, 15 étudiants ont absorbé 1,5 mg de fluor par jour durant une période variant entre 4 et 8 semaines. Le métabolisme basal a été contrôlé avant et à la fin de la période d'expérience. Dans ce groupe également, deux sujets ont présenté un abaissement très net de leur M.B. Chez les autres sujets, il s'est légèrement modifié, soit dans le sens d'une augmentation, soit dans celui d'une diminution. D'autre part, tous les étudiants n'ayant pas absorbé la même dose totale de fluor, nous n'avons pas constaté une relation entre les variations du M.B. et la quantité totale de fluor ingéré.

1ère série d'observations (juin 1952). Métabolisme basal avant et après ingestion de 2,5 mg de NaF par jour, sous forme de Zymafluor. (Contrôles après 15 jours.)

	Avant %	Après %
Se.	- 9	- 10
Wa.	+ 2	- 1
St.	- 14	- 14
Be.	- 14	- 28
Au.	- 15	- 12
Wi.	- 13	- 16
Te.	- 2	- 10
Sc.	+ 10	+ 1
Ba.	- 11	- 6
Fu.	- 5	- 6
Ma.	- 10	- 27

2ème série d'observations (décembre 1952 jusqu'à février 1953).

	Avant %	Après %	Nombre de comprimés Zymafluor à 0,50 mg
D. H.	- 18	- 21	120
N. N.	- 9	- 12	102
E. W.	- 8	- 8	95
B. M.	- 11	- 14	63
B. L.	- 15	- 1	105
G. W.	- 12	- 20	78
H. R.	- 14	- 1	112
J. A.	- 11	- 5	111
P. S.	- 9	- 18	87
J. D.	- 6	- 6	90
M. B.	- 5	0	87
F. N.	- 3	- 2	75
A. C.	- 7	- 9	87
A. G.	- 5	- 2	78
R. M.	- 20	- 19	90

Ces observations permettent de formuler les conclusions suivantes:

1. D'une manière générale, le fluor absorbé aux doses indiquées ne paraît pas influencer le métabolisme basal dans le sens d'un abaissement systématique et régulier.

2. Si, aux doses administrées, on observe dans un petit nombre de cas un abaissement du métabolisme basal, on peut admettre que cet abaissement reste dans les limites des variations normales possibles.

3. Les doses employées ayant été supérieures à celles préconisées pour la prévention de la carie dentaire, on peut considérer qu'un effet anti-thyroïdien n'est pas à craindre avec de telles doses.

Conclusions générales

En analysant les faits rapportés par la littérature, on constate de multiples contradictions attribuables avant tout aux conditions très variables dans lesquelles les observations et les expériences ont été faites.

D'une manière générale, on peut admettre qu'avec des doses élevées

de fluor ionisé, il est possible d'entraver l'action biologique de l'hormone thyroïdienne. De même, certains composés organiques renfermant du fluor peuvent, à doses relativement faibles, au même titre qu'un grand nombre d'autres substances, neutraliser dans une certaine mesure la thyroxine, mais il n'est nullement prouvé que dans de tels cas il s'agisse de l'action de l'élément fluor.

Diverses observations tendent à prouver au contraire la possibilité d'un *certain pouvoir synergétique de la thyroxine et du fluor*, c'est-à-dire, que le fluor serait capable de sensibiliser à l'action de la thyroxine, et inversement.

Nos constatations, confirmant celles de nombreux auteurs, prouvent clairement qu'*une action d'antagonisme entre le fluor et l'iode n'est pas à craindre dans les limites prévues pour l'emploi de l'iode contre l'hypothyroïdisme et celui du fluor contre la carie dentaire.*

Résumé

La littérature comporte de nombreux travaux relatifs aux rapports entre le fluor et le métabolisme de la glande thyroïde: relations entre la fluorose et le goître endémique, comportement de la thyroïde dans la fluorose expérimentale, thérapeutique des hyperthyroïdoses iodiques et du Basedow par le fluor, etc.

Les conclusions de ces travaux sont le plus souvent contradictoires, ce qui est attribuable au fait que les divers auteurs ont travaillé avec des doses de fluor très différentes et avec des produits fluorés dont les actions ne sont pas attribuables exclusivement aux ions fluor.

L'examen objectif de la question permet d'affirmer que les expérimentateurs ayant enregistré des lésions thyroïdiennes, ont travaillé avec des doses élevées de fluor, dépassant de beaucoup celles préconisées pour la prophylaxie de la carie dentaire.

Le contrôle du métabolisme basal chez deux groupes d'étudiants ayant reçu quotidiennement 1,5 à 2,5 mg de fluor par jour pendant 2 à 8 semaines, n'a révélé aucune incidence perceptible de cet élément sur le fonctionnement de la thyroïde.

Ainsi donc, un antagonisme entre le fluor et l'iode n'est pas à craindre dans les limites prévues pour l'emploi de l'iode contre l'hypothyroïdisme et celui du fluor contre la carie dentaire.

Zusammenfassung

Zahlreiche Arbeiten behandeln die Beziehungen zwischen Fluor und Stoffwechsel der Schilddrüse: so die Beziehungen zwischen der

Fluorose und dem endemischen Kropf, das Verhalten der Schilddrüse bei der experimentellen Fluorose, die Therapie der Jodhyperthyreose und des Basedow mit Fluor.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten widersprechen sich in vielen Fällen, da die Autoren mit sehr verschiedenen Fluordosierungen gearbeitet haben; teils wurden auch Fluorprodukte verwendet, deren Wirkungen nicht allein den Fluorionen zugeschrieben werden dürfen.

Eine objektive Überprüfung der Arbeiten zeigt, daß die Forscher, welche Schilddrüsenschädigungen feststellten, mit hohen Fluordosen gearbeitet hatten, welche die für die Cariesprophylaxe notwendigen Dosierungen um ein beträchtliches übersteigen.

Die Kontrolle des Grundumsatzes bei zwei Gruppen von Studenten, denen während 2 bis 8 Wochen täglich 1,5 bis 2,5 mg Fluor verabreicht worden waren, hat keinerlei wahrnehmbare Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch dieses Element ergeben.

Deshalb ist bei einer sich an die vorgeschriebenen Grenzen haltenden Verwendung von Jod gegen die Hypothyreose und von Fluor gegen die Zahncaries kein Antagonismus zu befürchten.

Riassunto

Nella letteratura numerose sono le comunicazioni relative ai rapporti tra il fluoro ed il metabolismo della tiroide: relazioni tra la fluorosi e la struma epidemica, comportamento della tiroide nella fluorosi sperimentale, terapia con fluoro nelle ipertireosi iodiche e nel morbo di Basedow, ecc.

Le conclusioni di queste ricerche sono il più delle volte contraddittorie, fatto attribuibile alla diversità delle dosi di fluoro nonchè al grado di purezza dei prodotti impiegati, dove anche altri ioni entravano in considerazione.

L'esame oggettivo permette di affermare che gli sperimentatori che hanno ottenuto lesioni della tiroide impiegarono dosi elevate di fluoro sorpassanti di molto le dosi raccomandate per la profilassi della carie dentale.

Il controllo del metabolismo basale in due gruppi di studenti con dosi quotidiane di fluoro da 1,5 a 2,5 mgr. durante 2 a 8 settimane non rivelò alcun segno di lesione della funzione della tiroide.

L'autore conclude che un antagonismo tra il fluoro e lo iodio non è da temere se le dosi profilattiche di iodio nell'ipotiroidismo e del fluoro nella carie dentale non oltrepassano i limiti convenuti.

Summary

There are numerous publications on the connection between fluorine and the metabolism of the thyroid gland, the relation between fluorosis and endemic goitre, the behaviour of the thyroid in experimental fluorosis, fluorine therapy of iodine hyperthyroidism and Basedow, etc.

The conclusions reached in these publications are often contradictory owing to the fact that many authors have worked with very different doses of fluorine and with fluorised products, the actions of which are not exclusively attributable to the fluorine ion.

Objective examination of the question reveals that the experiments showing thyroid lesions have been made with high doses of fluorine greatly in excess of those recommended for prophylaxis of dental caries.

A control of the basal metabolism of groups of students receiving daily doses of 1.5–2.5 mg fluorine for 2–8 weeks did not show any perceptible influence of this element on the functioning of the thyroid.

An antagonism between fluorine and iodine is therefore not to be feared within the limits set for the use of iodine against hypothyroidism and fluorine against dental caries.

Bittner-Armstrong: J. dent. Res. (Am.) **31**, 4, 495 (1952). – *Bredemann, G.*: Biochemie und Physiologie des Fluors und der industriellen Fluor-Rauchschäden. Akademie-Verlag, Berlin 1951. – *Brinch, O.*: Z. Stomat. **1937**, 890. – *Casterra, H.*: Experiences with a new organic fluorine preparation in cases of hyperthyreosis. Dtsch. Gesundheitswesen **2**, 704 (1947); Chem. Zbl. **1**, 587 (1948). – *Chaneles, J.*: Estudios sobre el fluor y la fluorosis experimental. Rev. odont. brasil. **17**, 882 (1929); **18**, 1, 87, 187, 213, 287, 297 (1930). Als Buch, Buenos Aires 1930. – *Chang, C. Y., Phillips, P. H., Hart, E. B., und Bohstedt, G.*: The effect of feeding raw rock phosphate on the fluorine content of the organs and tissues of dairy cows. J. Dairy Sci. **17**, 695 (1934). – *Collip, Anderson*: Lancet **1**, 76 (1934). – *Cox, G. J., Hodge, H. C.*: The toxicity of fluorides in relation to their use in dentistry. J. amer. dent. Assoc. **40**, 440 (1950). – *Cristiani, H.*: Une nouvelle maladie: La fluorose ou cachexie fluorique. Presse méd. **34**, 469 (1926); La période larvée de l'intoxication fluorique. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 292 (1930); Altération de la glande thyroïde dans l'intoxication fluorée. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 554 (1930); Les altérations macroscopiques de l'hypophyse dans la fluorose. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 556 (1930); Modifications histologiques de la glande hypophysaire dans la cachexie fluorique. C. r. Soc. Biol. Paris **103**, 981 (1930); Lésions histo-pathologiques de l'hypophyse dans la fluorose. C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 554 (1931). – *Demole, V.*: Bull. Acad. suisse Sci. méd. – *Demole, V., Held, A.-J., von Fellenberg, Th., et Schmid, H.*: Bull. Acad. suisse Sci. méd. – *Eds, F. de, Wilson, R., Cutting, W.*: Thyrotropic hormone and fluorine activity. Endocrinology (Am.) **26**, 1053 (1940). – *Elmer, Giedosz et Scheps*: Effect of difluorotyrosine in experimental hyperthyroidism. C. r. Soc. Biol. **129**, 1225 (1938). – *Evans et Phillips*: J. Amer. med. Assoc. **11**, 300 (1938). – *Evans, R. J., Phillips, P. H., et Hart, E. B.*: Fluorine Storage in cattle bones. J. Dairy Sci. **21**, 81 (1938). – *Evans, R. J., et Phillips, P. H.*: Fluorine content of thyroid gland in cases of hyperthyroidism. J. amer. med. Assoc. **3**, 300 (1938). – *Fellenberg, Th.v.*: Besteht ein Zusammenhang zwischen Fluorgehalt des Trinkwassers und Kropf? Mitt. Leb.mittelunters. (Schwz) **29**, 276 (1938). – *Fellenberg, v., et Schmid*: Beiträge zum Stoffwechsel des Fluors. Rev. mens. suisse Odont. **10**, 793 (1949). – *Forbes*,

Kriss et Miller: J. Nutrit. (Am.) **8**, 535 (1934). – *Goldemberg, L.*: Goître expérimental par le fluor. Sem. méd. (Arg.) **28**, 628 (1921); Action biologique du fluor. J. Physiol. et Path. gén. **25**, 65 (1927); Action du fluorure de sodium sur le métabolisme basal du rat. C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 1031 (1930); J. Physiol. et Path. gén. **28**, 556 (1930); Traitement de la maladie de Basedow et de l'hyperthyroïdisme par le fluor; Presse méd. **38**, 1751 (1930 II); Cinq années de fluorothérapie. Sem. méd. (Arg.) **41**, 1273 (1934). – *Goldemberg, L.*, et *Schraiber, J.*: El contenido en fluor de los humores (sangre, liquido céfaloraquídeo, etc.), del organismo humano en diversos estados patológicos. Rev. Soc. argent. Biol. **11**, 43 (1935). – *Goldemberg*: De Buenos Ayres Sem. méd. (Arg.) **36**, 1639 (1932). – *Gordonoff et Minder*: Schweiz. med. Wschr. **1952**, 39, 972. – *Gordonoff, T.*, et *Minder, W.*: Die Cariesprophylaxe mit Fluor auch ein physiologisches Problem. – *Gordonoff, T.*, et *Minder, W.*: Versuche mit ⁴⁵Ca zum Caries-Fluor-Problem. Helv. phys. et pharm. Acta **1951**, 2, C 24. – *Gorlitzer, V.*: Med. Klin. **28**, 717 (1932); Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch Halogenwasserstoffsäuren im Tierexperiment mit besonderer Berücksichtigung der Fluorwasserstoffsäure. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **165**, 443 (1932); Ein neuer Weg zur Behandlung der Thyreotoxikose mit Fluorwasserstoffsäure. Med. Klin. **1932** II, 717. – *Harndt*: Toxicose fluorée expérimentale chez le chien. Dtsch. Zahn- usw. Hk. **7**, H. 5 (1940). – *Hatfield, Shrewsbury et Andrews*: Iodine-fluorine relationship in sheep nutrition. J. Animal Sci. **3**, 71 (1944). – *Held, A.-J.*: Méd. et Hyg. **10**, 379, 398 (1952). – *Hodge*: The significance of the skeletal deposition of fluoride. – *Hurne, V. O.*: Examination of the scientific basis for fluoridating populations. (Forsythe dental Infirmary for children, Boston, Massachusetts). Dent. Items (Am.) **74**, No 6 (1952). – *Inoue, Xamaga, Simizu et Otani*: Therapeutic applications of hydrofluoric acid iontophoreses in Basedow's disease and hypertonia. Internal Med. Pediat. Psychiatr. **5**, Proc. 104 (1938). – *Karnofski et Cronkite*: Proc. Soc. exper. Biol. Med. (Am.) **40**, 568 (1939). – *Kraft, K.*: Beiträge zur Biochemie des Fluors. I. Über den Antagonismus zwischen Fluor und Thyroxin. Hoppe-Seylers Z. **245**, 58 (1936); Über den Antagonismus zwischen Fluor und Thyrosin. Hoppe-Seylers Z. **245**, 58 (1937). – *Litzka, G.*: Über den Einfluß einer kernfluorierten Aminosäure (Fluortyrosin) auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Z. exper. Med. **99**, 518 (1936); Allgemeine biologische Wirkungen einer kernfluorierten Aminosäure (Fluortyrosin). Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **183**, 427 (1936); Die antithyreotische Wirkung des Fluortyrosins. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **183**, 436 (1936); Die experimentellen Grundlagen der Behandlung des Morbus Basedow und der Hyperthyreose mittels Fluortyrosin. Dtsch. med. Wschr. **63**, 1037 (1937). – *Loumçous*: Proc. exper. Biol. and Med. **31**, 895 (1934). – *Lührs*: (cité par *H. J. Schmidt*). – *Massler, M.*, et *Schour, I.*: Relation of endemic dental fluorosis to malnutrition. J. amer. dent. Assoc. **44**, 156 (2/1952). – *Maumene, E.*: Expérience pour déterminer l'action des fluorures sur l'économie animale. C. r. Acad. Sci. Paris **39**, 538 (1854); Recherches expérimentales sur les causes du goître. C. r. Acad. Sci. Paris **62**, 381 (1866). – *May, W.*: Die Behandlung der Hyperthyreosen mit Fluortyrosin. Dtsch. med. Wschr. **68**, 7, 164 (1942); Die Behandlung der Hyperthyreosen einschließlich des schweren genuinen Morbus Basedow mit Fluor. Klin. Wschr. **1937** I, 562; Die Basedowsche Krankheit, Iod und Fluor. Edit. Cantor, Aulendorf i/Württ. 1950; Antagonismus zwischen Iod und Fluor im Organismus. Kl. Wschr. **1935**, 22, 790. – *May, W.*, et *Schwarz, E.*: Die Basedow-Behandlung mit Fluor. Vorläufige Mitteilung. Ftschr. Med. **50**, 563 (1932). – *Pandit*: Indian J. Med. Res. **28**, 517 (1940). – *Phillips, English et Hart*: J. Nutrition **10**, 399 (1935). – *Phillips*: Amer. J. Physiol. **113**, 441 (1933). – *Phillips, P. H.*: Effects of sodium fluoride administration upon basal metabolic rate of experimental animals; further studies. Amer. J. Physiol. **117**, 155 (1936). – *Phillips, P. H.*, *English, E. H.*, et *Hart, E. B.*: The influence of sodium fluoride upon the basal metabolism of the rat under several experimental conditions. Amer. J. Physiol. **113**, 441 (1935). – *Phillips, P. H.*, et *Chang*: J. biol. Chem. (Am.) **105**, 405 (1934). – *Phillips, P. H.*, et *Lamb*: Arch. Path. **17**, 169 (1934). – *Phillips, P. H.*, et *Stare*: J. biol. Chem. (Am.) **104**, 351

(1934). – *Phillips, English et Hart*: Influence of sodium fluoride on basal metabolism. The Amer. J. Physiol. **113**, 441 (1935). – *Phillips, Stare et Elvehjem*: Amer. J. Physiol. **106**, 41 (1934). – *Pighini, G.*: Il gozzo endemico e la sua etiologia. In: Funzioni e disfunzioni tiroidee. Publ. Inst. sierot. Milano **1923**, 41. – *Raveno*: J. Michigan med. Soc. **33**, 359 (1934). – *Roholm, K.*: Fluorvergiftung. Erg. inn. Med. **57**, 822 (1939). – *Schmidt*: Neue Erkenntnisse über das Fluorproblem. Dtsch. zahnärztl. Wschr. **1952**, 5, 285. – *Schmidt, H. J.*: Der Fluorstoffwechsel. Dtsch. dent. Z. **1952**, Nr. 6; Fluormedikation und Blut. Med. Mschr. **1952**, 7, 429; Zahnärztl. Rdsch. **1952**, H. 5. – *Seevers, M. H., et Braun, H. A.*: Effect of Sodium fluoride upon experimental thyroid poisoning. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **33**, 228 (1935). – *Senarclens, F. de*: Contribution à l'étude de l'ostéopathie fluorique. Thèse Genève 1941, No 1731 (Impr. B. Schwabe, Bâle). – *Steyn, D. G.*: Fluorine and endemic goitre. S. afr. med. J. **22**, 525 (1948). – *Stormont, R. T., Kozelka, F. L., et Seevers*: The iodine content of the thyroid following chronic fluoride administration. J. Pharmacol. (Am.) **57**, 143 (1936). – *Suner-Sarava*: J. dent. Res. (Am.) **1952**, 493. – *Tolle, C., et Maynard, L. A.*: A study of phosphatic limestone as a mineral supplement. Bull. Cornell agricult. exper. Stat. **1931**, 530. – *Truhaut, R.*: Les fluoroses. Edit. Sedes, Paris 1948. – *Wilson, D. C.*: Fluorine in the etiology of endemic goitre. Lancet **1**, 211, Feb. 15 (1941). – *Wilson, R. H., et Eds, F. de*: The synergistic action of thyroid on fluorine toxicity. Endocrinology **26**, 851 (1940).

Diskussion:

Gordonoff: Da mich Prof. *Held* aufgefordert hat, mich zu äußern, bin ich gezwungen, das Wort zu ergreifen, und ich tue es gerne, denn ich kann meiner Genugtuung Ausdruck verleihen, daß der Vorredner entgegen seinen früheren Ansichten zugibt, daß die von Doz. Dr. *Minder* und mir geäußerte Ansicht über das Vorhandensein eines Jod-Fluor-Antagonismus in gewissen Grenzen zu Recht besteht. Ich kann Ihnen in der Kurve, die ich projiziere, zeigen, daß mit der Zunahme der Fluormenge, die wir den Ratten verabreichen, die Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse für das Jod stetig abnimmt. Sie sehen diese Abnahme schon bei den kleinsten Fluormengen, so daß der Antagonismus nicht nur bei großen Fluordosen, sondern auch bei kleinen vorhanden ist. In der Kurve sehen Sie das Resultat von ca. 300 Rattenversuchen. Dieser Antagonismus berechtigt uns, auf die Gefahr hinzuweisen, die bei einer allgemeinen Fluorierung des Trinkwassers, gerade unter den schweizerischen Verhältnissen, vorhanden ist. Es müssen, bevor die allgemeine Wasserfluorierung beschlossen wird, gerade diese Verhältnisse genauer studiert werden, wobei das Tierexperiment hier in erster Linie in Frage kommt.

Gestatten Sie mir, Ihnen noch eine Kurve zu projizieren, die ich einer Arbeit von *Driak* entnehme, wonach trotz der großen Fluormenge im Zahn sich dennoch ein Cariesprozeß entwickeln kann. Prof. *Held* hat recht, wenn er sagt, daß die Verhältnisse hier sehr verworren sind. Die meisten Forscher arbeiten mit verschiedenen Methoden, es werden allenthalben verschiedene Normen aufgestellt, um so mehr müssen wir in der Schweiz das Problem gemeinsam einer näheren Prüfung unterziehen, bevor Schlüsse für die Gesamtbevölkerung gezogen werden.