

INFLUENCE DU CONTEXTE ALIMENTAIRE SUR LA GRAVITE DE LA FLUOROSE: CAS PARTICULIER DU TAUX PROTEIQUE DE LA RATION. ETUDE EXPERIMENTALE SUR LE RAT.

par B. AZOUT *, J. ABRAHAM et J. J. LEGER

INTRODUCTION.

Les effets directs d'un excès de fluor sur l'aspect des os et en particulier des dents ont été décrits dans notre précédente publication (AZOUT et ABRAHAM (2)). Ils s'accompagnent, évidemment d'une modification de leur structure et de leur composition, avec en particulier une augmentation largement démontrée de la teneur en fluor des dents.

Nous avons pu nous-mêmes le vérifier: l'analyse d'une dent d'un malade donne un taux de 63,5 mg pour 100 gr alors que le taux normal est de 2 mg. Parallèlement dès 1933 KICK et coll. (6), montraient que dans le cas d'excès de fluor, les teneurs en cendres, phosphore et calcium, étaient normales, mais que celles du magnésium et de fluor étaient augmentées alors que celles des carbonates diminuaient.

D'autres organes sont également touchés: lésions hépatiques (VELU et ZOTTNER (23)) chez le mouton, néphrites chez le porc, KICK et coll. (6), altération de la thyroïde et des surrénales du rat, PHILLIPS et LAMB (12). Certaines modifications métaboliques ont été aussi décrites: augmentation des phosphatases, en particulier la phosphatase alcaline plasmatique chez la vache, PHILLIPS (11), chez le poulet, MOTZOK et BRANION (10), chez le rat, PORTELA (13, 14), diminution de la cholinestérase chez le rat, PORTELA (13).

Les interactions entre thyroïde et fluor ne sont pas évidentes, puisque selon FELLEBERG (4), l'incidence du goître est faible quand le taux de fluor de l'eau de boisson est bas, mais quand l'incidence est élevée, le taux de fluor peut être aussi haut que bas; de son côté, JENTZER (5), montre que l'inhibition par le fluor, de l'incorporation d'I 131 par la thyroïde du lapin, est rapidement levée par supplémentation du régime en Iode.

* Institut National Agronomique, Département de Technologie et de Nutrition - El Harrach - Alger.

Sur le plan vitaminique, on a signalé des carences en B₁₂ chez le bétail atteint de fluorose, elles ont été expliquées par le fait que les ions fluosiliciques détruisent les actinomycètes synthétisant cette vitamine, aussi bien dans le sol que dans le rumen des bovins, SAHASHI et coll. (16).

L'impact d'un excès de fluor sur le métabolisme animal est donc encore mal connu. Sa résultante constante est une diminution de l'appétit et des ingérés des animaux atteints de fluorose qui présentent tous, secondairement à cette intoxication, tous les signes de la malnutrition globale.

C'est évidemment l'aspect prévention ou traitement des fluoroses qui a été le plus étudié; nous emprunterons à la monographie du National Research Council (N.° 824, 1960): « The fluorosis problem in livestock production », l'essentiel de nos commentaires. On ne connaît, certes, aucun produit susceptible de prévenir complètement les effets de l'ingestion d'un excès de fluor par les animaux domestiques, et nous pourrions ajouter pour les hommes, néanmoins plusieurs produits en diminuent plus ou moins la gravité. Les sels d'aluminium apparaissent comme les plus efficaces (sulfates, chlorure, aluminate de calcium), aussi bien pour le rat que pour les ruminants. Les quantités à utiliser sont importantes, de l'ordre de 100 à 500 fois le fluor présent dans l'eau et les aliments: l'halogène est ainsi en grande partie insolubilisé et éliminé par les fèces, ce qui diminue d'autant son action néfaste.

Certains ont envisagé d'appliquer cette thérapeutique aux enfants des zones à fluorose; les sels de calcium et de magnésium seuls ou associés se sont avérés partiellement efficaces aussi bien pour le rat et les bovins, SUTTIE et coll. (20), que pour l'homme, en diminuant la disponibilité du fluor (STILLINGS et coll. (18)).

La sensibilité propre de chaque espèce animale interfère avec l'interprétation des résultats: en effet selon les normes du N.C.R., le seuil de toxicité se situe entre 30 et 50 ppm pour la vache laitière, 40 à 50 pour le boeuf, 70 à 100 pour le mouton, 150 à 300 pour le poulet et 300 à 400 pour le dindon, WEIDMANN et WEATHEREL (25), ont étendu de telles comparaisons au lapin et au chat; la nature chimique du sel de fluor utilisé est aussi à considérer.

Les doses ci-dessus se rapportent à du fluorure de sodium qui est toujours décrit comme présentant la plus grande toxicité. D'une manière générale, elle est à peu près deux fois moindre quand le fluor est apporté par des phosphates minéraux, et très faible dans le cas du phosphate alumino-calcique, RICO et LORGUE (15). Notons enfin que le mode d'administration à son importance: selon WEDLLE et MUHLER (24), à quantité égale ingérée par le rat, le fluor dissous dans l'eau se dépose beaucoup plus dans la carcasse que s'il est mélangé aux aliments. Les conditions d'élevage peuvent également intervenir: selon ALLCROFT et coll. (1). Les bovins maintenus à l'étable

sont plus sensibles à une même dose d'halogène que ceux vivants au pâturage, mais il est bien évident qu'il faudrait tenir compte de la valeur alimentaire des ingérés de chacun des lots pour interpréter ces résultats sur le plan métabolique.

Il arrive également que le contexte alimentaire accroisse la toxicité du fluor, STOOKEY et MUHLER (21), ont montré que chez le rat, la présence de molybdène en augmentait la rétention dans la carcasse; selon SUMMERS et coll. (19), l'addition de 6 % de lipides à un régime contenant 385 ppm de fluor en accroît la toxicité apparente pour le poulet: ingérés et gain de poids sont abaissés sans que l'indice de consommation soit modifié; pour MILLER et PHILLIPS (9), SIEVERT et PHILLIPS (17), en présence de doses très élevées de fluor (de l'ordre de 800 ppm), le rat recevant un régime normal (5 % de lipides), ingère davantage que celui auquel on a alloué 15 % de lipides, la nature des graisses ne semble pas être en cause ni les mécanismes d'acétylisation reliés au métabolisme des lipides, mais leur interaction avec le fluor dans la vidange stomacale a été évoqué par Mc GOWN et SUTTIE (20). Par contre, il ne semble pas que l'on se soit penché sur le problème des interactions entre la teneur en protéines des régimes et la toxicité du fluor. Or, il peut être d'un grand intérêt en ce qui concerne le sud-Est algérien, où la couverture du besoin protéique est souvent le facteur limitant de l'état nutritionnel des populations locales.

EXPERIMENTATION ANIMALE.

Notre but a donc été d'étudier l'influence du taux protéique d'une ration, par ailleurs équilibrée, sur la croissance, les ingérés et la survie de rats en croissance, soumis à des doses variables de fluor, ainsi que les possibilités de récupération ultérieure des survivants quand cesse, cet empoisonnement par l'halogène, sans que soit modifié l'apport azoté de leur alimentation respective.

1) MATERIEL ET METHODE.

a) *Animaux et conditions d'élevage.*

Notre expérience a été effectuée sur des rats blancs de souche Sprague Dawley (élevage des Oncins, France), dans une animalerie maintenue à température constante ($23^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}$) et à l'hygrométrie contrôlée (humidité relative $55\% \pm 3$), avec une alternance régulière de 12 heures de lumière et de 12 heures d'obscurité.

Les animaux ont été logés en cage individuelle, avec fond grillagé et abreuvés avec de l'eau de ville offerte dans les biberons.

b) *Régimes alimentaires.*

La composition des régimes est donnée dans le tableau 1. Selon leur teneur en protides de caséine ($N \times 6,25$), ils se répartissent en trois groupes. Ceux à 10 % sont hypoprotéiques, en effet l'apport azoté est quantitativement insuffisant, puisque les normes N.R.C. prévoient un minimum de 13 % de protéines équilibrées pour le rat en croissance; de plus il est qualitativement déficient en acides aminés soufrés, on sait qu'à 10% de protides de caséine, la méthionine est le facteur limitant. Le régime à 20% est considéré comme normal par la plupart des auteurs cela est confirmé par le fait qu'à ce taux la supplémentation par les acides soufrés est sans effet. Le régime à 50% est nettement hyperprotéique, mais il est démontré qu'il permet une croissance analogue au régime normal.

L'extra-fluor est apporté sous forme de fluorure de sodium, comme il est précisé au bas du tableau 1.

Les aliments sont distribués sous forme de farine dans des mangeoires en acier inoxydable (AZOUT, 1977 (3)), qui évitent pratiquement tout gaspillage. Les quantités ingérées sont déterminées deux fois par semaine par différence entre l'allocation et les refus.

c) *Déroulement de l'expérience.*

Trois jours après le sevrage, on constitue 10 lots de 8 rats de poids moyen semblable. Les variations pondérales sont déterminées chaque fois que la nourriture est pesée.

TABLEAU 1 - *Régimes utilisés (en g par kilo).*

	% Protéines		
	10	20	50
Caseine lactique	120	240	600
Saccharose	100	100	100
Amidon	630	510	180
Huile arachide	80	80	80
Mélange vitaminique (a)	10	10	10
Cellulose	20	20	20
Mélange salin (b)	40	40	40

La première partie de l'essai à durée 35 jours, à ce moment, sans modifier le taux protéique de leur ration, on supprime l'addition de fluor pour les rats survivants afin de déterminer, sur une période de deux semaines, leur aptitude à récupérer sur le plan pondéral (pendant cette séquence les ingérés n'ont pas été mesurés). Dans la mesure du possible, les animaux ont été observés quotidiennement afin de noter la mortalité.

a) *Mélange vitaminique complet NBC par kilogramme.* En g: vitamine A (concentration 200.000 UI/g) 4,5; vitamine D (concentration 400.000 UI/g) 0,25; tocophénol 5°; inositol 5,0 - choline 75,0; ménadione 2,25; acide paraaminobenzoïque 5,0; niacine 4,5; riboflavine 1,0; pyridoxine 1,0; thiamine 1,0 panthothénate de Ca 3,0; en mg: biotine 20; acide folique 90; vitamine B₁₂ 1,35; q.s. 1000 g dextrose.

b) *Mélange salin selon WESSON:* En gramme p. 100: carbonate de calcium 21,000; sulfate de cuivre (5 H₂O) 0,039, phosphate de fer 0,470;

TABLEAU 2 - Rats survivants au 35^{ème} jour d'expérience durée de survie moyenne au cours de l'essai, pour les lots dont la mortalité à été de 100 %.

Régime	Nombre initial de Rats	Nombre final de Rats	% Rats survivant	Durée de survie en jour
<i>Protéines 10 %</i>				
Fluor 10 ppm (Témoin)	8	8	100	
100 ppm	8	8	100	
500 ppm	8	8	100	
1000 ppm	8	0	0	15,6
2000 ppm	8	0	0	6,6
<i>Protéines 20 %</i>				
Fluor 10 ppm (Témoin)	8	8	100	
100 ppm	8	8	100	
500 ppm	8	8	100	
1000 ppm	8	0	0	24,4
2000 ppm	8	0	0	7,0
<i>Protéines 50 %</i>				
Fluor 10 ppm (Témoin)	8	8	100	
100 ppm	8	8	100	
500 ppm	8	8	100	
1000 ppm	8	6	75	
2000 ppm	8	0	0	6,8

TABLEAU 3 - Influence de la teneur en fluor du régime en fonction de sa teneur en protéine chez le rat blanc en croissance (durée de l'essai: 35 jours).

	N.b. animaux au départ	DP total 9/Rat	DP relatif témoin sans fluor = 100	Mortalité fin expérience	Ingrés totaux g/Rat	Ingrés relatifs témoins sans fluor = 100	Indice de consommation	Indice de cons. relatifs témoins = 100	Fluor ingéré en 35 jours (mg)
<i>Protéines 10 %</i>									
Fluor 10 ppm (Témoin)	8	174,0±4,3	100	0	563,8±15,8	100	3,24	100	6
100 ppm	8	172,3±6,2	99	0	566,0±17,1	100	3,28	101	57
500 ppm	8	28,5±3,4	16	0	189,5± 4,7	34	6,65	203	95
1000 ppm	8			100%					
2000 ppm	8			100%					
<i>Protéines 20 %</i>									
Fluor 10 ppm (Témoin)	8	230,0±3,6	100	0	549,5± 6,9	100	2,39	100	5
100 ppm	8	227,4±4,1	99	0	548,3± 7,6	100	2,41	101	55
500 ppm	8	87,4±5,7	38	0	255,5± 8,1	46	2,92	122	128
1000 ppm	8			100%					
2000 ppm	8			100%					
<i>Protéines 50 %</i>									
Fluor 10 ppm (Témoin)	8	223,1±3,8	100	0	496,0± 9,3	100	2,22	100	5
100 ppm	8	219,7±4,0	98	0	501,1± 9,8	101	2,28	103	50
500 ppm	8	119,9±3,1	54	0	295,6± 5,9	60	2,47	111	148
1000 ppm	8	27,7±4,9	12	25%	146,7± 7,7	30	5,30	239	146
2000 ppm	8			100%					

sulfate de manganèse 0,020; sulfate de magnésium 9,000; sulfate de potassium et d'aluminium 0,009; chlorure de potassium 12,000; phosphate monopotassique 31,000; jodure de potassium 0,005; chlorure de sodium 10,500; fluorure de sodium 0,057; phosphate tricalcique 14,900.

Contenant en particulier 14,2% de calcium (donc 560 mg % g aliment).

Le fluor a été apporté sous forme de fluorure de sodium (NaF contenant 45,24% d'ion fluorure). En tenant compte du fait que le mélange salin introduit 10 ppm de F, on a ajouté 199 mg de NaF pour les régimes a 100 ppm, 1083 mg pour ceux à 2188 mg pour ceux a 1000 ppm et 4399 mg pour ceux à 2000 ppm, les doses utilisées ont été soigneusement homogénéisées avec le mélange salin avant leur incorporation.

2) RESULTATS ET DISCUSSION.

a) *Mortalité.*

Le tableau 2 rapporte la mortalité des animaux des différents lots après les 35 jours de la première partie de l'essai.

Elle est nulle pour tous les régimes contenant 10, 100, ou 500 ppm de fluor. Aux taux de 10 et 20 % de protéines, il n'y a aucun survivant à 1000 et 2000 ppm, il en va de même à 50 % de protéines et 2000 ppm de fluor. Par contre, 6 animaux sur 8, survivent avec cette ration hyperprotéique, quand on ne lui a ajouté que 1000 ppm de fluor.

Pour les lots dont tous les rats étaient morts au 35ème jour, nous avons calculé la durée moyenne de survie (temps de survie individuelle divisée par le nombre de rats au départ). La valeur de ce paramètre montre que les animaux recevant 10 % de protéines résistent moins longtemps à 1000 ppm de fluor que ceux bénéficiant du régime à 20% de protéine (15, 6 jours contre 24, 4 jours). Par contre, la dose de 2000 ppm est également mortelle pour tous les lots dont les rats ne survivent en moyenne que 7 jours quel que soit le taux azoté.

TABLEAU 4 - *Durée de « récupération » du retard pondéral chez les rats survivants (par rapport aux témoins de leur groupe), après cessation du régime fluoré.*

Régime	Retard pondéral (g)	Durée récup. (j)	Initial	Final	Total 21 j.	Jour
<i>Protéines 10 %</i>						
Fluor 100 ppm	1,7	0				
500 ppm	145,5		79,1	173,8	94,2	4,49
<i>Protéines 20 %</i>						
Fluor 100 ppm	2,6	0				
500 ppm	142,6		137,6	253,5	115,9	5,50
<i>Protéines 50 %</i>						
Fluor 100 ppm	3,4	0				
500 ppm	103,2		169,5	272,3	102,8	4,90
1000 ppm	195,6		77,2	203,2	126,0	6,0
; Extrapol nb. jour						
	32,4	25,9	21,1	32,6		

b) Ingérés et évolution pondérale.

Dans le tableau 3 sont rapportés le gain de poids, les ingérés et l'indice de consommation de 7 lots dont tous ou partie des animaux avaient supporté les 35 jours de régime. Ces données sont exprimées en valeur absolue et également en valeur relative en donnant la valeur arbitraire de 100 au témoin de chaque taux protéique expérimenté.

Pour ces témoins, l'effet de la teneur en azote de leur alimentation est normal, le régime à 10 % de protéines se montre insuffisant pour assurer une croissance maximale du rat malgré une augmentation des ingérés statistiquement significative par rapport aux deux autres lots, l'indice de consommation (nourriture ingérée divisée par le gain de poids), est de fait plus élevé.

Ces résultats concordent parfaitement avec ceux qu'avait déjà observé un des auteurs (AZOUT (3)). A l'inverse, le régime hyperprotéique ne provoque pas de modification de la croissance par rapport à celle du régime considéré comme équilibré (20 %), mais on observe une amélioration de l'indice de consommation découlant d'une moindre ingestion de nourriture pour un même gain de poids.

La dose de 100 ppm de fluor est, dans nos conditions expérimentales, sans action sur les paramètres que nous avons retenus: à l'intérieur de chaque groupe de régimes les différences avec le témoin, ne sont jamais significatives.

A 500 ppm par contre, il y a systématiquement un effet nocif très net tant sur le gain de poids que sur les ingérés ou le rendement de la nourriture, mais il est important de noter que la toxicité de cette dose s'atténue avec l'augmentation du taux protéique. Ainsi, le rapport d'augmentation pondérale entre expérimentaux et témoins du groupe correspondant est de 16 % pour les hypoprotéiques, de 38 % pour les normaux et de 54 % pour les hyperprotéiques, les 2 autres critères utilisés font apparaître une évolution semblable.

A 1000 ppm, les seuls survivants se retrouvent dans le groupe à 50 % et leurs performances sont semblables à celles des animaux du groupe 10 % - 500 ppm.

c) Aspect microscopique des dents.

Au 35ème jour, tous les animaux recevant 500 ou 100 ppm de fluor, souffrent d'anomalies caractéristiques des incisives: elles sont blanches au lieu de jaunes, longues, fines et très souvent écartées, cependant cette observation a été trop sommaire pour pouvoir quantifier le phénomène.

d) *Possibilité de récupération après 35 jours d'intoxication au fluor.*

A la fin de la période expérimentale que nous venons de décrire, tous les animaux survivants ont été réalimentés pendant 3 semaines avec le régime qu'ils consommaient préalablement mais dont on avait supprimé l'apport d'extra-fluor. Chacun des 3 groupes n'en recevait donc plus que 10 ppm apportés par les sels minéraux des régimes. La reprise de poids a été immédiate et importante comme le montre le tableau 4 et elle a été du même ordre pour tous les 7 lots. La vitesse de croissance la plus importante a été celle des rats les plus atteints, c'est-à-dire ceux qui recevaient préalablement 50 % de protéines et 1000 ppm de fluor.

Il est à noter cependant que l'état des incisives n'a pas paru s'améliorer par rapport à ce qu'il était au 35^{ème} jour avant la suppression du toxique.

CONCLUSION.

Dans nos conditions expérimentales, à savoir: rat en croissance, durée de l'essai relativement courte (5 semaines), l'ingestion d'un aliment apportant 100 ppm de fluor est sans effet sur la vitesse de croissance et sur les ingérés des animaux. Par contre à 500 ppm, l'effet toxique est évident bien qu'il n'entraîne aucune mortalité. Dès 1931, Mc CLURE et MITCHELL (7), avaient déjà situé entre 300 et 600 ppm la zone de toxicité du fluor pour le rat blanc. Le rôle « protecteur » de l'accroissement du taux protéique, le retard pondéral par rapport au témoin du groupe diminue et les quantités de nourriture ingérée, donc de fluor, augmentent, passant de 95 à 128, puis 148 mg en 35 jours. Dans ces conditions le lot hyper-protéique reçoit 50% de plus que le lot hypoprotéique et cependant son gain de poids est 4 fois plus important; le régime normal se situe sensiblement à midistance entre les précédents. A 1000 ppm, cette constatation est encore renforcée: les trois quarts des rats à 50 % de protéines survivent alors que ceux des autres lots sont morts en moyenne au bout de 15, 6 jours pour les 10 % et de 24, 4 jours pour les 20 %. Cette action « protectrice » du taux protéique à néanmoins des limites puisque à la plus forte dose (2000 ppm) l'effet létal du fluor est le même; les animaux ne survivent en moyenne qu'une semaine.

Il est largement démontré, UNDERWOOD (22), que l'animal réagissait immédiatement à des doses élevées de fluor en limitant ses ingérés, au point de manifester en plus des signes de fluorose, toutes les caractéristiques d'une très forte malnutrition. Il apparaît donc dans nos résultats que la diminution de l'apport azoté, aggrave cet état de fait alors que son élévation y remédie largement jusqu'à une teneur comprise entre 100 et 2000 ppm.

Il serait intéressant de voir, ce qu'il en est, chez l'enfant pour le quel il pourrait être souhaitable de diminuer sensiblement le taux de lipides et d'augmenter celui du calcium voire même de magnesium et de dépasser largement les normes protéiques.

La simultanéité entre l'apport excessif de fluor et la réduction de l'appétit apparaît à l'évidence dans les lots à mortalité totale: les animaux qui survivent le plus longtemps sont ceux qui ont accepté de consommer leur nourriture pendant un certain laps de temps, et par ailleurs les 2 rats qui sont morts dans le lot sont ceux qui dès la deuxième semaine ont diminué leurs ingérés d'au moins 50 % par rapport aux survivants. Ce sont là des données difficiles à chiffrer en moyenne, puisque la mortalité s'est échelonnée sur un certain de temps.

L'effet sur l'appétit est encore confirmé par l'observation de la deuxième partie expérimentale, celle de la récupération: bien que nous n'ayons pas mesuré les ingérés, la reprise immédiate et importante et la croissance montre clairement que le jour même où les régimes n'ont plus été empoisonnés par les doses massives de fluor le frein à la consommation de nourriture a été aussitôt supprimé; toutes les séquelles de cet empoisonnement n'en ont pas pour autant disparu puisque l'essai n'a pas été poursuivi assez longtemps pour savoir si la denture redeviendrait normale.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ALLCROFT R., BURNS K. N. and HERBERT C. N., 1965 - *Fluorosis in cattle*. Anim. Disease Surv., Report N° 2, Ministère of Agriculture, London.
- (2) AZOUT B. et ABRAHAM J., 1978 - *Existence et causes des fluoroses dans la région d'El Oued*. « Ann. Inst. Nat. Agro. », Alger, Vol. VIII, n. 3, pag. 5-12.
- (3) AZOUT B., SAINTAURIN M. A. et ABRAHAM J., 1977 - *Effet de la malnutrition protéique sur le développement du rat. Possibilités de récupération*. « Ann. Inst. Nat. Agro. », Alger, Vol. VII, n. 2, 5-38
- (4) FELLENSBERG T., 1938 - *Besteht ein Zusammenhang zwischen Fluorgehalt des Trinkwassers und kropf. (Is there a relation between the fluorine content of drinking water and goitre)*. « Mitt. Gab. Lebensmittel. Hyg. », 29, 276-290.
- (5) JENTZER A., 1959 - *Effet du fluor et du fluor-iode sur la teneur en iode de la thyroïde de lapins. Dosage de la teneur en iode organique de la thyroïde, autographies d'hypophysés. Iode 131*. « Bull. Schweiz. Akad. Wiss. », 15, 412-422.
- (6) KICK CH., BETHKE R. M. and EDGINGTON B. H., 1933 - *Effect of fluorine on the nutrition of swine, with special reference to bone and tooth composition*. « J. Agric. Res. », 46, 1023-1037.
- (7) MC CLURE F. J. and MITCHELL H. H., 1931 - *The effect of fluorine on the calcium metabolism of albino rats and the composition of the bones*. « J. Biol. Chem. », 90, 297-320.

- (8) MC GOWN E. L. and SUTTIE J. W., 1974 - *Influence of fat and fluoride on gastric emptying of rats.* « J. Nutrit. », 104, 909-915.
- (9) MILLER R. F. and PHILLIPS P. H., 1955 - *The enhancement of the toxicity of sodium in the rat by high dietary fat.* « J. Nutrit. », 56, 447-454.
- (10) MOTZOK I. and BRANION H. D., 1958 - *Influence of fluorine on phosphatase activities of plasma and tissues of chicks.* « Poultry Sci. », 37, 1469-1471.
- (11) PHILLIPS P. H., 1932 - *Plasma phosphatase in dairy cows suffering from fluorosis.* « Science », 76, 239-240.
- (12) PHILLIPS P. H. and LAMB A. R., 1934 - *Histology of certain organs and teeth in chronic toxicosis due to fluorine.* « Arch. Pathl. », 17, 169-176.
- (13) PORTELA M. L. P. M. DE and SANAHUJA J. C., 1972 - *Biochemical effects of prolonged ingestion of fluorine by rats.* « Arch. Latinoamer. Nutr. », 22, 291-308.
- (14) PORTELA M. L. P. M. DE and SANAHUJA J. C., 1974 - *Biochemical changes post-partum in rats caused by prolonged fluoride intake.* « Arch. Latinoamer. Nutr. », 24, 115-129.
- (15) RICO A. G. et LORGUE G., 1968 - *Contribution à l'étude de la fluorse chez le rat.* « Rev. Med. Vét. », 119, 107-114.
- (16) SAHASI Y., IWAMOTO K., MIKATA M., NAKAYAMA A., SAKAI H., TAKAHASHI J., HAYASHI J., SENO N., AKATSUKA T., MIKI T., HARASHIMA K., and MATSUMOTO R., 1953 - *Biosynthesis of vitamin B12 in various organisme I.* « Biochem. Tokyo », 40, 227-244.
- (17) SIEVERT A. H. and PHILLIPS P. H., 1959 - *Metabolic studies on the sodium fluoride-fed rat.* « J. Nutrit. », 109-120.
- (18) STILLINGS B. R., LAGALLY H. R., ZOOK E. and ZIPKIN I., 1973 - *Further studies on the availability of the fluoride in fish protein concentrate.* « J. Nutrit. », 103, 26-35.
- (19) SUMMERS J. D., SLINGER S. J., MOTZOK I. and ASHTON G. C., 1960 - *Interrelationships between phosphorus, fluoride and fat in chick diets.* « Poultry Sci. », 39, 664-671.
- (20) SUTTIE J. W., MILLER R. F. and PHILLIPS P. H., 1957 - *Studies of the effects of dietary NaF on dairy cows. I - The physiological effects and developmental symptoms of fluorosis.* « J. Nutrit. », 63, 211-223.
- (21) STOOKEY G. K. and MUHLER J. C., 1959 - *Effect of molybdenum on fluoride retention in the rat.* « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 101, 379-380.
- (22) UNDERWOOD E. J., 1962 - *Trace elements in human and animal nutrition.* 2ème édition, Academic Press, New York-London, 429 p.
- (23) VELU H. et ZOTTNER G., 1932 - *Lésions hépatiques de la fluorse et de l'intoxication par les eaux phosphatées.* « C. R. Soc., Biol. », 109, 354-355.
- (24) WEDDLER D. A. and MUHLER J. C., 1954 - *The effects of inorganic salts on fluorine storage in the rat.* « J. Nutrit. », 54, 437-444.
- (25) WEIDMANN S. M. and WEATHEREL J. A., 1959 - *The uptake and distribution of fluorine in bones.* « J. Pathol. Bactériol. », 78, 233-241, 243, 255.

Nous remercions Mme M. A. DE SAINTAURIN pour la part active qu'elle a prise à la compilation de la bibliographie à la correction du manuscrit.