

L'excrétion urinaire de fluorures chez des habitants du canton de Vaud ingérant uniquement du sel fluoré comparée à celle d'habitants de communes limitrophes ingérant du sel non-fluoré

Georges Peters¹, Lise Peters-Haefeli¹, Thomas M. Marthaler², Jean Michod³, Maurice Joël⁴ et Alexandre Robert⁵, Institut de Pharmacologie de l'Université de Lausanne

Introduction

Dans le but d'enrayer la carie dentaire, le Conseil d'Etat du canton de Vaud a introduit, en 1968, la fluoration du sel alimentaire, à savoir du sel de table et du sel de boulangerie. L'adjonction de fluorures au sel alimentaire a été préférée à l'adjonction de fluorures à l'eau qui aurait entraîné des dépenses exagérées, au vu du fait qu'il existe, dans le canton, plus de cent réseaux indépendants d'approvisionnement d'eau. Le taux de fluoration du sel fourni par les salines cantonales a été d'abord, depuis mai 1968, de 100 mg de F⁻/kg de sel. Quelques contrôles ayant montré que ce taux était insuffisant pour assurer une fluoration d'un degré jugé nécessaire pour une prévention optimale de la carie dentaire, le taux a été élevé à 250 mg de fluorure par kg de sel, en juin 1969, et a été maintenu à ce niveau depuis cette date. Le fluorure est ajouté sous forme de KF au sel alimentaire, lors de sa préparation dans les salines cantonales de Bex. Il existe un monopole du sel dans le canton de Vaud.

Des contrôles relativement étendus de l'excrétion urinaire de fluorures dans la population vaudoise ont été faits en 1970 et résumés dans un rapport (8) dont quelques extraits ont été publiés (7).

L'excrétion urinaire ne pouvant être considérée comme le reflet fidèle de l'ingestion alimentaire de cet ion qu'au bout d'un temps variable dépassant souvent plusieurs mois et même une année, après un changement de l'apport alimentaire (références: voir 7), il a été décidé d'exécuter à nouveau des contrôles étendus de l'excrétion urinaire de différents échantillons de la population vaudoise en 1973 et en 1974, c'est-à-dire 4 à 5 ans après l'introduction de la fluoration des sels alimentaires au taux élevé pratiqué actuellement. A cette fin, des échantillons urinaires ont été obtenus entre décembre 1973 et mars 1974 dans six communes vaudoises et dans 2 communes limitrophes situées, l'une dans le canton de Neuchâtel et l'autre dans le canton de Fribourg. Dans ces cantons (et dans ces communes) du sel fluoré peut être acheté sur demande expressément formulée mais le sel alimentaire ordinaire consommé par la majorité de la population n'est pas fluoré et il n'y a pas de fluoration de l'eau du robinet.

En même temps, la fréquence et la gravité de la carie dentaire chez les enfants en âge de scolarité a été évaluée dans toutes ces communes par *Th. Marthaler* et collaborateurs. Les résultats de cette vérifica-

Dans le canton de Vaud la fluoration du sel alimentaire se fait à une concentration presque triple de celle des autres cantons. L'analyse de l'excrétion urinaire de fluorures indique qu'un taux de fluoration tel qu'il est utilisé dans le canton de Vaud ne présente pas de risque toxicologique décelable.

tion de l'efficacité de la fluoration du sel alimentaire seront publiés séparément [6].

Méthode

Des échantillons urinaires uniques, un échantillon par sujet, ont été recueillis dans des récipients en plastique et acheminés immédiatement aux laboratoires d'analyse. Les récipients en plastique n'ont pas libéré d'ions fluor lors d'un contact prolongé avec de l'eau ou de l'acide dilué, ni adsorbé du F⁻ lorsqu'ils ont été remplis de solution renfermant des fluorures. Dans le canton de Vaud, 42 échantillons d'urine ont été obtenus chez des élèves et du personnel de l'Ecole d'agriculture de (1110) Marcellin-sur-Morges, 99 échantillons chez des employés des Câbleries de Cossonay (1305 Cossonay), 97 échantillons chez des employés de Paillard S.A. à (1400) Yverdon, 70 échantillons chez des employés de l'usine Bobst à (1008) Prilly, 100 échantillons chez des élèves et du personnel de l'Ecole Granges-Verney à (1510) Moudon et 36 échantillons chez des employés de la firme Klausfelder S.A., à (1800) Vevey. Les communes limitrophes témoins ont été (2024) St-Aubin/NE où 20 échantillons d'urine ont été obtenus chez des employés de l'usine Le Castel et (1680) Romont/FR où 20 échantillons d'urine ont été obtenus chez des employés de la firme Electroverre.

Dans chaque échantillon d'urine, la concentration des ions fluor a été évaluée en mesurant l'activité ionique des fluorures par une électrode spécifique [3] après dilution avec une solution tampon destinée à établir une force ionique uniforme [2]. Les mesures ont été faites en admettant que la totalité du fluor urinaire se trouve sous forme de fluorures libres [11], par le laboratoire de la Kariesforschungsstation du Zahnärztlichen Institut der Universität, Zürich. Les concentrations de créatinine ont été mesurées par l'autoanalyzer de la Technicon Corporation (Tarrytown N.Y., U.S.A.) par le Laboratoire central du Centre hospitalier universitaire vaudois, à Lausanne, selon une méthode basée sur le principe de *Bonsnes* et *Tauski*.

Les excréctions de fluorures par période de 24 heures ont été calculées sous l'hypothèse que ni l'excrétion de créatinine, ni celle d'ions fluor ne varient au cours du nyctémère ou lors de variations du débit urinaire. La validité (restreinte) de ces hypothèses sera discutée ci-dessous (voir «Discussion»). Sur la base des investigations de *Rowe* [9] sur des sujets améri-

¹ Institut de pharmacologie de l'Université de Lausanne, CH-1011 Lausanne.

² Kariesforschungsstation, Abteilung für Kariologie und Parodontologie, Zahnärztliches Institut der Universität, CH-8028 Zürich.

³ Laboratoire central du Centre hospitalier universitaire vaudois, CH-1011 Lausanne.

⁴ Service de la santé publique du Département de l'intérieur et de la santé publique du canton de Vaud, CH-1003 Lausanne.

⁵ Médecin-dentiste, Président de la Commission du fluor du canton de Vaud, CH-1052 Le Mont-sur-Lausanne.

Table 1
Excrétion urinaire de créatinine chez des sujets américains normaux selon Rowe [9]

Classe d'âge Ans	Excrétion de créatinine en mg/24 heures Moyenne \pm SE	Nombre de sujets
< 20	2037 \pm 132	2
20-29	1877 \pm 33	60
30-39	1822 \pm 23	125
40-49	1716 \pm 18	194
50-59	1636 \pm 15	211
60-69	1504 \pm 18	161
70-79	1328 \pm 19	165
80-89	1158 \pm 33	32
> 89	916 \pm 154	5

SE: Erreur moyenne de la moyenne («standard error»)

cains, nous avons admis comme normales les excrétions de créatinine indiquées dans la table 1. Il est possible que l'excrétion de créatinine chez des sujets vivant en Suisse soit inférieure à ces valeurs. Si tel était le cas, les excrétions urinaires telles qu'elles sont présentées ici devraient être multipliées par un facteur inférieur à 1,0 (voir «Résultats» et «Discussion»). Une telle correction ne changerait cependant pas fondamentalement les données obtenues. Pour chaque échantillon urinaire, l'excrétion de fluorures en 24 heures a été calculée d'après la formule suivante:

Excrét. F⁻(mg)/24 h =

$[F^-] \text{ (mg/L = ppm)} \times \text{Excr. de créatinine (mg)/24 h}$
urine

$[\text{créatinine}] \text{ (mg/L)}$
urine

Toutes les données numériques indiquées dans la suite sont exprimées comme moyennes \pm erreurs moyennes des moyennes («standard error» = SE). Les droites de régression avec leurs limites de confiance ont été calculées et la signification des différences appréciée selon des méthodes statistiques conventionnelles [10].

Résultats

Les mesures de la concentration d'ions fluor dans l'urine par l'électrode spécifique, ont comporté une erreur analytique quelque peu plus grande que les déterminations de la créatinine. Pour 80 échantillons, la détermination de la concentration de fluorures a été faite en double (à l'insu de l'analyseur), l'erreur maximale moyenne a été calculée, en divisant pour chaque détermination double, la valeur plus grande par la valeur plus faible et en déduisant 1,0 du quotient obtenu. Pour ces 80 déterminations, l'erreur maximale a été de $32 \pm 11\%$. Cette valeur a été statistiquement et significativement différente de 0 ($p < 0,01$). Des déterminations doubles analogues n'ont pas été faites pour

la créatinine pour laquelle l'erreur moyenne de la détermination est de l'ordre de $\pm 3\%$.

Les concentrations de fluorures trouvées dans les échantillons urinaires, ainsi que les excrétions de fluorures par 24 h calculées pour les différentes communes vaudoises et non-vaudoises sont consignées dans la table 2. Dans cette table, les excrétions urinaires calculées sont données sous deux formes différentes: dans la première colonne, en admettant les excrétions urinaires de créatinine indiquées par Rowe pour des sujets normaux américains [9] et, dans la deuxième colonne, en admettant que les sujets aient excrété la créatinine à la même vitesse que des sujets hospitalisés à l'Hôpital cantonal de Glaris, étudiés par Marthaler [5].

Table 2
Concentration urinaire et excrétion par 24 heures d'ions fluor dans les urines de sujets vaudois et non-vaudois

Endroit de récolte d'échantillons urinaires	Nombre d'échan- tillons	Concentration urinaire d'ions fluor mg/l	Excrétion urinaire d'ions fluor mg/24 heures	«Valeur minimale» mg/24 heures
<i>Vaudois</i>				
Marcelin s/Morges	42	0,88 \pm 0,07	—	—
Cossonay	99	1,12 \pm 0,06	1,21 \pm 0,06	0,81 \pm 0,04
Yverdon	97	1,11 \pm 0,07	1,15 \pm 0,06	0,77 \pm 0,04
Prilly	70	1,23 \pm 0,08	1,30 \pm 0,08	0,87 \pm 0,05
Moudon	100	0,84 \pm 0,03	0,96 \pm 0,03	0,64 \pm 0,02
Vevey	36	1,24 \pm 0,11	—	—
Total Vaudois	444 (366)	1,06 \pm 0,03	1,14 \pm 0,03	0,76 \pm 0,02
<i>Non-Vaudois</i>				
St-Aubin NE	20	0,73 \pm 0,11	0,66 \pm 0,10	0,44 \pm 0,07
Romont FR	20	0,51 \pm 0,03	0,54 \pm 0,04	0,36 \pm 0,03
Total Non-Vaudois	40	0,62 \pm 0,06	0,60 \pm 0,05	0,40 \pm 0,04

Les excrétions urinaires par 24 heures ont été calculées sur la base des excrétions de créatinine pour les différentes classes d'âge trouvées par Rowe [9] (voir sous «Méthodes») en admettant que la vitesse de l'excrétion urinaire de créatinine reste inchangée pendant le nyctémère. Les valeurs minimales ont été calculées sur la base des excrétions en créatinine normales trouvées par Th. Marthaler et coll. chez des sujets hospitalisés à Glaris. Ces sujets ont excrété la créatinine à raison de, en moyenne, 66,7% des valeurs indiquées par Rowe.

Il apparaît d'abord que la concentration urinaire de fluorures, aussi bien que l'excrétion de fluorures par période de 24 h a été bien plus grande chez l'ensemble des sujets vaudois que chez l'ensemble des sujets non-vaudois. Les deux différences ont été statistiquement hautement significatives ($p < 0,001$). A l'intérieur du canton de Vaud, les échantillons obtenus à Cossonay, Yverdon, Prilly et Vevey ont montré à peu près la même concentration urinaire d'ions fluor, tandis que cette concentration a été plus basse dans les

échantillons obtenus à Marcelin-sur-Morges et à Moudon. De même, l'excrétion urinaire calculée de fluorures a été plus basse à Moudon qu'à Cossonay, Yverdon et Prilly. La variation des concentrations urinaires, autour de la moyenne de chaque endroit, a été à peu près la même dans toutes les communes, à l'exception de Moudon où elle a été particulièrement basse.

La concentration urinaire et l'excrétion de fluorures à St-Aubin (canton de Neuchâtel) et à Romont (canton de Fribourg) ont été étonnamment élevées pour des communes à concentrations basses de fluorures dans l'eau de boisson et dans lesquelles le sel normalement consommé n'a pas été fluoré.

Pour quelques communes, nous disposons également de chiffres indiquant la concentration urinaire de fluorures dans l'urine d'enfants fréquentant les écoles publiques, âgés de 7 à 15 ans, soumis simul-

tanément au contrôle dentaire [6]. Dans la table 3, ces concentrations sont comparées à celles trouvées dans les échantillons urinaires de la population adulte de l'enquête actuelle. Dans les communes vaudoises, une différence significative, bien que faible, a été observée entre les deux groupes de population étudiés à Moudon. Pour la localité de St-Aubin (canton de Neuchâtel), on est frappé par le fait que la concentration de fluorures dans l'urine des employés de l'usine Le Castel a été tout aussi élevée que celle des enfants fréquentant les écoles. Dans les écoles de St-Aubin, des comprimés de fluorures (Zymafluor®) avaient été distribués. A moins que ces comprimés aient été également consommés par des adultes, leur distribution ne peut pas être considérée comme la cause de l'excrétion relativement élevée de fluorures dans l'urine des habitants de cette commune neuchâteloise. Une comparaison des concentrations dans l'urine des élèves des écoles publiques âgés de 7 à 15 ans entre 1970 et 1974 (table 4) montre en outre que cette concentration avait fortement augmenté dans les quatre ans écoulés depuis 1970. Pendant la même période, la concentration de fluorures paraît avoir diminué dans des échantillons urinaires d'habitants de la commune de Romont (canton de Fribourg; table 4), mais est restée constante dans l'urine d'enfants fréquentant les écoles de Châtel-St-Denis, dans le canton de Fribourg. Ces variations dans des groupes en dehors du canton de Vaud représentent probablement les variations de la consommation de sel fluoré, soit acheté volontairement et intentionnellement, soit encore parvenu dans ces endroits à partir du canton de Vaud.

Dans le canton de Vaud, la concentration de fluorures dans les échantillons urinaires paraît avoir augmenté dans les communes pour lesquelles les chiffres sont disponibles pour 1970 et 1974 (table 4). Cette augmentation reflète, fort probablement, l'adaptation de l'excrétion urinaire à l'ingestion, après augmentation de l'apport, à partir de 1969. En outre, elle pour-

Table 3
Concentration d'ions fluor dans des échantillons urinaires obtenus dans différents secteurs de la population de quelques communes vaudoises et non vaudoises en 1974

Commune	Population	Nombre d'échantillons	Concentration urinaire de fluorures mg/l
<i>Vaudois</i>			
Yverdon	Employés Paillard SA	97	1,11 ± 0,07
	Ecoliers de 7 à 15 ans ¹	543	1,10 ± 0,03
Moudon	Ecoles Granges-Verney	100	0,84 ± 0,03
	Ecoliers de 7 à 15 ans ¹	112	1,00 ± 0,05
Vevey	Employés Klausfelder SA	36	1,24 ± 0,11
	Ecoliers de 7 à 15 ans ¹	161	1,01 ± 0,03
<i>Non-Vaudois</i>			
St-Aubin NE	Employés Usines Le Castel	20	0,73 ± 0,11
	Ecoliers de 7 à 15 ans ¹	152	0,63 ± 0,04

¹ Chiffres de Th. Marthaler obtenus en dehors de l'enquête actuelle [6]

Table 4
Changements de la concentration de fluorures dans des échantillons urinaires prélevés en 1970 et en 1974

Commune	1970		1974			
	Provenance des échantillons	Nombre	F ⁻ mg/l	Provenance des échantillons	Nombre	F ⁻ mg/l
<i>Vaudois</i>						
Moudon	Elèves écoles publ. ¹	139	0,76 ± 0,06	Ecoles Granges-Verney	100	0,84 ± 0,03
Grandson	Elèves écoles publ. ¹	176	0,80 ± 0,05	Elèves écoles publ. ²	170	1,15 ± 0,05
Vevey	Elèves écoles publ. ¹	149	0,59 ± 0,03	Employés Klausfelder SA	36	1,24 ± 0,11
<i>Non-Vaudois</i>						
St-Aubin NE	Elèves écoles publ. ¹	133	0,39 ± 0,03	Employés Usines Le Castel	20	0,73 ± 0,11
Romont FR	Elèves écoles publ. ¹	152	0,88 ± 0,06	Employés Usines Electroverre	20	0,51 ± 0,03
Châtel St-Denis FR	Elèves écoles publ. ¹	177	0,55 ± 0,02	Elèves écoles publ. ²	147	0,54 ± 0,03

¹ Chiffres de Robert et Peters [8].

² Chiffres de Th. Marthaler [5].

Tous les élèves des écoles publiques étaient âgés de 7 à 15 ans.

rait refléter une ingestion plus élevée dans la mesure dans laquelle, en 1970, des stocks de sel non fluoré peuvent encore s'être trouvés dans le commerce et avoir été utilisés dans les ménages, aussi bien qu'en boulangerie (table 4).

La transformation des valeurs de la concentration urinaire de fluorures en excréctions de 24 h sur la base de la concentration de la créatinine dans ces échantillons (table 2) pour les échantillons étudiés en 1974/75 a entraîné une diminution de la variation (c'est-à-dire des erreurs moyennes des moyennes) moindre (table 2) que pour les échantillons obtenus en 1970 [7].

Les données résumées dans la figure 1 confirment cependant qu'en rapportant les concentrations urinaires d'échantillons isolés en ions fluor à celles de la créatinine dans les mêmes échantillons, on diminue la variation des données primaires [7]. Chez les sujets vaudois de l'enquête actuelle, la concentration urinaire de fluorures a pu être exprimée comme fonction linéaire de la concentration des échantillons en créatinine, l'inclinaison de la droite de régression étant hautement significative (figure 1). Une corrélation semblable a

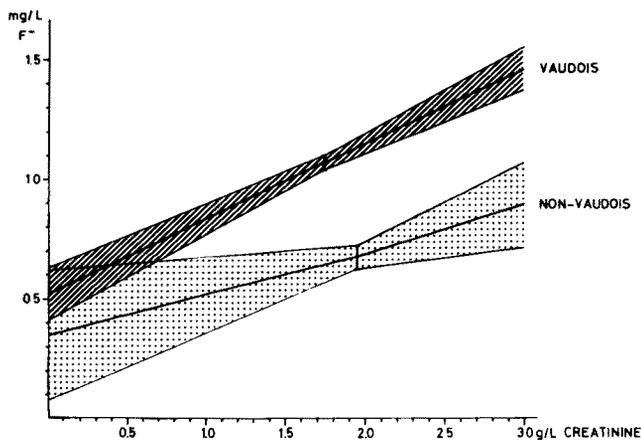


Figure 1
Concentration de fluorures dans des échantillons d'urine de sujets vaudois et non-vaudois représentée en fonction de la concentration de créatinine. Les droites représentent les droites de régression calculées d'après le principe des moindres carrés, les surfaces hachurées ou pointillées les limites de confiance («fiducial limits») à 95 %. Les équations des droites de régression ont été les suivantes:

Echantillons provenant de sujets vaudois:
 $GF_{24}^{-} (mg/l) = 0,527 + 0,309 [créatinine] (g/l); s_b = 0,046; P < 0,001$
 Echantillons provenant de sujets non vaudois:
 $GF_{24}^{-} (mg/l) = 0,353 + 0,167 [créatinine] (g/l); s_b = 0,111; P > 0,05$

paru exister chez les sujets non-vaudois à concentration urinaire moindre de fluor: la pente de la droite de régression ne s'est cependant pas statistiquement significativement distinguée de 0 (figure 1). La droite de régression significative concernant les sujets vaudois à ingestion et à excrétion urinaire plus élevées de fluorures a montré une inclinaison moindre que celle attendue pour le cas où l'excrétion de fluorures serait

indépendante du débit urinaire. L'excrétion urinaire de créatinine chez un sujet donné est, en effet, indépendante du débit urinaire: les variations de la concentration urinaire de créatinine sont donc inversement proportionnelles au débit urinaire. Le fait qu'avec une augmentation du débit urinaire (diminution de la concentration urinaire de créatinine), la concentration des ions fluor ne tombe pas dans la même mesure que celle de la créatinine indique l'accélération bien connue de l'excrétion de fluorures en fonction du débit urinaire (références: voir 7).

De même, le fait qu'avec un ralentissement du débit urinaire la concentration urinaire de fluorures augmente moins que celle de la créatinine exprime la diminution de l'excrétion urinaire de fluorures et la diminution du rapport de la clearance des fluorures à celle de la créatinine en oligurie (références: voir 7).

Pour les échantillons urinaires obtenus dans le canton de Vaud, il n'y a pas eu de différence due au sexe quant à la concentration urinaire d'ions fluor qui a été de $1,06 \pm 0,05$ mg/l pour 136 femmes et de $1,04 \pm 0,03$ mg/l pour 292 hommes.

Le but de la fluoration du sel ou de l'eau est d'assurer un apport de cet ion suffisant pour diminuer la fréquence de la carie dentaire des enfants et des adolescents, sans provoquer d'augmentation de la fréquence de l'émail tacheté; l'émail tacheté étant la seule manifestation pathologique connue d'un apport faiblement excessif d'ions fluor. Si on admet que la fréquence de l'émail tacheté peut augmenter à partir d'apports fluorés et d'excrétions urinaires qui correspondent à 2,5 mg par 24 h chez l'adulte, on peut conclure de nos chiffres que des excréctions urinaires correspondant à un tel apport exagéré ont été observées 8 fois, c'est-à-dire que la possibilité d'un apport excédentaire pourrait être envisagé chez 2,2 % des sujets observés dans le canton de Vaud. Si le même jugement était basé sur la présence d'une concentration urinaire d'ions fluor supérieure à 2 mg/l, on arriverait à une fréquence bien plus grande de l'apport excédentaire: nous avons observé de telles concentrations dans 18 échantillons, c'est-à-dire dans 4,9 % des échantillons. La divergence entre 4,9 % et 2,2 % indique que les concentrations d'ions fluor supérieures à 2 mg/l dans des échantillons d'urine isolés ont été, dans plus de la moitié des cas, l'expression d'une concentration osmotique urinaire élevée, c'est-à-dire d'une diminution du débit urinaire.

D'autre part, on peut admettre que l'apport fluoré est insuffisant pour assurer une protection optimale contre la carie dentaire s'il est inférieur à 0,8 mg par 24 h pour un sujet adulte, ce qui correspond à une excrétion urinaire inférieure à ce chiffre ou à une concentration urinaire d'ions fluor inférieure à environ 0,6 mg/l. Les données résumées dans la table 5 montrent, d'une part qu'un tel apport insuffisant de fluorures paraît avoir été présent chez à peu près 1/3 des sujets vaudois examinés et, d'autre part, que la fré-

Table 5
Fréquence d'excrétion urinaires «trop faibles» (par rapport au but prophylactique)

Commune	Nombre d'échant. avec urinaires [F ⁻] < 0,6 mg/l analysés	Echantillons		Excrétion urinaire calculée inférieure à 0,76 mg F/24 heures	
		Nombre	%	Nombre de sujets	%
<i>Vaudois</i>					
Marcelin s/Morges	42	17	40	—	—
Cossonay	99	14	14	13	13
Yverdon	97	18	19	23	24
Prilly	70	9	13	13	19
Moudon	100	14	14	24	24
Vevey	36	6	17	—	—
Vaudois: total	444 (366)	78	18	73	20
<i>Non-Vaudois</i>					
St-Aubin NE	20	12	60	14	70
Romont FR	20	13	65	18	90
Non-Vaudois: total	40	25	63	32	80

quence d'une excrétion urinaire trop faible d'ions fluor jugée par la concentration urinaire n'est pas plus grande que lorsque celle-ci est appréciée sur la base de l'excrétion d'ions fluor en 24 h, c'est-à-dire après correction par la concentration de créatinine. Par conséquent, la mesure des concentrations urinaires, sans mesure simultanée de la concentration de créatinine pourrait être suffisante pour reconnaître une posologie insuffisante du point de vue prophylactique du fluor alimentaire. Il paraît donc arriver rarement qu'un débit urinaire élevé à la suite d'une ingestion de grandes quantités de liquide entraîne une concentration basse des ions fluor dans l'urine, s'il n'y a pas en même temps un apport et une excrétion urinaire globale basses. Ce fait, à son tour, est probablement l'expression de l'accélération de l'excrétion urinaire d'ions fluor et de l'augmentation du rapport «clearance des fluorures/clearance de la créatinine» aux débits urinaires élevés. Comme le montrent les données chez les sujets non vaudois consignées dans la table 5, lors d'apports alimentaires de fluorures trop bas et irréguliers, la fréquence d'une posologie prophylactiquement insuffisante serait cependant probablement sous-estimée si on en basait le diagnostic seulement sur la présence d'une concentration très basse des fluorures dans l'urine.

Discussion

Il est bien établi qu'un apport alimentaire constant d'ions fluor conduit, chez l'animal d'expérience

aussi bien que chez l'homme normal, après une période d'adaptation variable pouvant s'étendre sur plusieurs mois, à un état d'équilibre dynamique dans lequel l'excrétion urinaire d'ions fluor devient égale à l'ingestion (références: voir 7). La méthode la plus fidèle pour apprécier la grandeur de l'ingestion d'ions fluor si ceux-ci sont ingérés comme composante de l'eau de boisson ou du sel alimentaire, est donc la mesure de l'excrétion urinaire dans des urines recueillies pour des périodes de 24 h, si possible pour plusieurs périodes successives. Lorsque la fluoration de l'eau et du sel est employée comme mesure prophylactique contre la carie dentaire à large échelle, il faut évidemment contrôler si les taux d'ingestion sont les taux désirables chez un nombre de sujets aussi grand que possible, afin d'obtenir un jugement sur les variations inter-individuelles de l'ingestion de fluorures. Des difficultés insurmontables s'opposent à l'analyse d'urines collectées pendant des périodes de 24 h à une échelle large. L'emploi de la méthode de la collection pour 24 h obligerait par conséquent, au choix d'échantillons de populations extrêmement petites qu'on pourrait difficilement choisir de façon telle qu'elles représentent, en effet, la population entière d'une région soumise à la prophylaxie fluorée. Même pour des groupes relativement petits, la collection d'urine sur 24 h devient souvent infidèle parce qu'elle n'est pas complète: de nombreux malades ou sujets normaux perdent de l'urine au cours des défécations ou d'autres occasions ou, encore, oublient de temps en temps d'uriner dans la bouteille qui leur est fournie. Même pour des collections d'urine de 24 h, on est donc généralement obligé de mesurer simultanément avec l'excrétion d'ions fluor (ou d'une autre substance dont l'excrétion doit être investiguée) une composante urinaire à excrétion assez constante et assez semblable chez tous les sujets normaux, telle que, par exemple, la créatinine, afin de s'assurer d'une collection complète de l'urine de 24 h.

Pour contrôler l'excrétion urinaire de fluorures dans des populations plus étendues, on est pratiquement obligé d'avoir recours à l'analyse d'échantillons urinaires isolés obtenus dans des circonstances qui ne sont pas toujours strictement homogènes. La concentration de fluorures dans de tels échantillons isolés dépendra d'un grand nombre de variables dont la plus importante est probablement la concentration totale de solutés dans l'urine qui, à son tour, est une fonction du débit urinaire. Lorsqu'un sujet, avant l'obtention d'un échantillon d'urine, a bu beaucoup d'eau ou d'autres boissons hypotoniques, son débit urinaire sera élevé et la concentration de tous les solutés urinaires, y compris celle du fluorure sera basse, même si l'apport fluoré est au niveau désiré. Lorsque, vice-versa, un sujet aura perdu de l'eau par exemple par la transpiration ou par le fait de ne pas avoir bu depuis un certain temps, la concentration urinaire de tous les solutés, y compris l'ion fluor sera élevée, même si l'ap-

port de ce dernier est faible. Pour corriger les variations de la concentration urinaire de fluorures dues à ce facteur, on a avantage de rapporter la concentration trouvée par analyse à celle d'un constituant urinaire dont l'excrétion est indépendante du débit urinaire. Parmi les constituants physiologiques de l'urine, la créatinine est celui qui remplit le mieux cette condition. Par conséquent, comme ceci est démontré entre autres dans la figure reproduite ci-dessus et dans les chiffres des tables, le quotient concentration urinaire de fluorure / concentration urinaire de créatinine (qu'il soit ou non multiplié par un facteur constant afin d'obtenir une évaluation de l'excrétion de fluorure par unité de temps) est une grandeur moins variable que la concentration urinaire de fluorures. Dans la mesure dans laquelle le recours à ce quotient élimine la variabilité des concentrations urinaires de fluorures due au changement du débit urinaire, ce quotient sera aussi un meilleur indicateur de l'excrétion de fluorures par unité de temps ou par période de 24 heures. Il y a cependant une limitation à cette constatation: comme on le sait par le résultat d'expériences sur l'animal (références: voir 7) et comme l'indique aussi la pente relativement faible de la droite de régression indiquant la dépendance de la concentration urinaire de fluorures de celle de la créatinine (figure 1 ci-dessus), l'excrétion urinaire d'ions fluor par unité de temps dépend dans une certaine mesure du débit urinaire. Elle sera accélérée lors de débits urinaires élevés: une augmentation du débit urinaire, par conséquent, conduit à une diminution de la concentration urinaire de fluorures à un niveau moins bas que celui qu'on devrait attendre par pure dilution.

Ainsi, les chiffres représentés par la figure 1 indiquent que, lors d'une augmentation du débit urinaire par un facteur de quatre entraînant une chute de la concentration urinaire de créatinine de 2,0 à 0,5 g/l, la concentration urinaire d'ions fluor ne tombe pas, comme on devrait s'y attendre en cas de dilution pure de 1,0 mg/l à 0,25 mg/l, mais seulement à 0,5 mg/l. Vice-versa, des diminutions du débit urinaire entraînent des augmentations de la concentration urinaire de fluorures moins grandes que celles de la concentration urinaire de créatinine.

Il s'ensuit que le rapport des concentrations urinaires de fluorures et de créatinine dans des échantillons isolés d'urine n'est une mesure fidèle de l'excrétion de fluorures par période de 24 h que dans la mesure où le débit urinaire pendant la période de formation de l'échantillon recueilli correspond au débit urinaire moyen d'une période de 24 h. Tel sera rarement le cas pour un échantillon isolé donné, mais on peut espérer que pour des collectifs de sujets, les variations du débit urinaire pendant la période de formation des échantillons recueillis se distribuent de façon plus ou moins normale (gaussienne) autour des moyennes de 24 h.

Une autre difficulté de l'évaluation de l'excrétion

urinaire de fluorures par 24 h sur la base du rapport concentration de fluorures/concentration de créatinine dans un échantillon isolé provient d'incertitudes sur l'excrétion normale de la créatinine et sur ses variations nyctémérales.

Les calculs des excrétions par 24 heures présentés sous «Résultats» ont été basés sur les valeurs d'excrétion totale de créatinine par période de 24 h trouvées par Rowe [9] pour des populations habitant la côte atlantique des Etats-Unis parce que les chiffres de Rowe résument les investigations les plus étendues de l'excrétion de créatinine dans différents groupes d'âges publiées jusqu'alors. L'excrétion totale de créatinine dépend cependant aussi d'une série d'autres facteurs que l'âge des sujets, par exemple de leur mode d'alimentation, de leur activité physique, etc. Il serait, par conséquent, parfaitement possible que l'excrétion normale de créatinine par période de 24 h pour des personnes vivant en Suisse soit différente de celle de sujets vivant sur la côte atlantique des Etats-Unis. Quelques données recueillies chez des sujets hospitalisés à l'Hôpital cantonal de Glaris [5] ainsi qu'à l'Hôpital cantonal vaudois de Lausanne (table 6) suggèrent, en effet, que l'excrétion urinaire de créatinine par période de 24 h chez ces sujets suisses a été inférieure aux excrétions trouvées par Rowe, aux Etats-Unis, les Suisses excréant, en moyenne, 66,7 % des quantités de créatinine attendues sur la base des valeurs de Rowe [9]. Il est naturellement concevable (bien que très peu probable) que ces écarts soient dus à des collections urinaires moins complètes chez les sujets suisses décrits dans la table 6, par rapport aux sujets investigués par Rowe [9]. Si tel n'est pas le cas, il convient de multiplier les valeurs d'excrétion de fluorures par 24 h, calculées sur la base des excrétions de créatinine indiquées par Rowe par le facteur 0,667. Des valeurs d'excrétion «minimales» d'ions fluor par pério-

Table 6
Excrétion de créatinine dans l'urine de 24 heures chez des sujets hospitalisés à Glaris (et à Lausanne) exprimée comme fonction de l'excrétion attendue d'après les observations de Rowe [9] faites aux Etats-Unis

Classe d'âge	Nombre de sujets	Excrétion de créatinine par période de 24 heures (g/24 h) attendue d'après Rowe [8]	Excrétion de créatinine trouvée: % de la valeur attendue d'après Rowe [8]
20-29	2	1,88	91
30-39	1	1,82	75
40-49	7	1,72	65
50-59	8	1,64	77
60-69	12	1,50	65
70-79	5	1,33	66
80-89	1	1,16	60
20-89	39		66,7

Th. Marthaler [5]

de de 24 h calculées sur la base de cette correction sont indiquées dans les tables, sous «Résultats».

Les données recueillies par Marthaler suggèrent, en outre, qu'il pourrait y avoir des variations assez considérables de l'excrétion de créatinine chez un même sujet d'un jour à l'autre. Ainsi, un malade hospitalisé à Glaris et âgé de 33 ans a excrété au cours de 12 journées consécutives entre 0,611 et 1,009 gr de créatinine. L'excrétion attendue chez ce malade, sur la base des valeurs de Rowe [9] aurait été de 1,82 gr; son excrétion urinaire moyenne de créatinine pour cette période de 12 jours a donc été de 41,9 % de l'excrétion attendue.

Finalement, le calcul d'excrétion de fluorures par 24 heures sur la base de la mesure simultanée de la concentration en créatinine d'un échantillon isolé est basé sur l'hypothèse qu'il n'y a pas de variation nycthémerale considérable de l'excrétion urinaire de créatinine. C'est là une hypothèse généralement admise dans les études toxicologiques qui auraient cependant besoin d'être vérifiée pour les populations étudiées par rapport à l'excrétion de substances exogènes. Sous ce rapport, il faut éviter de confondre l'excrétion urinaire de créatinine par unité de temps avec la clearance de la créatinine endogène qui est un indicateur (pas toujours fidèle) de la filtration glomérulaire. Il y a des variations nycthémerales considérables de la filtration glomérulaire et de la clearance de la créatinine endogène chez les animaux expérimentaux aussi bien que chez l'homme. La clearance de la créatinine endogène est généralement plus élevée pendant la période d'activité (jour pour l'homme) que pendant la période de repos (nuit pour l'homme) (références: voir 1). Ces variations de l'aptitude rénale d'excréter la créatinine paraissent cependant être compensées d'une façon efficace par des changements secondaires de la concentration plasmatique de cette substance: lorsque, par exemple, la filtration glomérulaire et la clearance de la créatinine endogène tombent à la moitié de leur valeur normale, ceci entraîne une augmentation de la concentration plasmatique au double et, comme résultat de cette augmentation, le maintien d'une excrétion urinaire de créatinine constante par unité de temps. Des considérations analogues s'appliquent aux diminutions de la clearance de la créatinine endogène dues à des maladies rénales: pour autant que la créatininémie de tels malades soit à peu près constante (bien qu'élévée), leur excrétion urinaire de créatinine est la même que celle d'un sujet normal ingérant un régime comparable. Lorsqu'une insuffisance rénale très avancée conduit à une diminution de l'excrétion urinaire de créatinine par unité de temps, ceci se manifeste par l'absence d'une créatininémie constante: la créatininémie montera alors continuellement.

Ces considérations ont une importance particulière pour l'étude de l'excrétion urinaire des fluorures, parce qu'il a été trouvé chez des sujets consommant une eau pauvre en fluorures et ingérant, par conséquent, de

faibles quantités d'ions fluor qu'une diminution de la clearance de la créatinine endogène consécutive à une insuffisance rénale, conduit à une diminution considérable de l'excrétion rénale d'ions fluor [4]. L'évaluation de l'excrétion quotidienne de fluorures, à partir d'un échantillon isolé chez de tels sujets, devrait en principe être aussi valable que chez le sujet normal, l'excrétion urinaire de créatinine (à l'encontre de la clearance endogène) étant généralement normale lors d'insuffisance rénale légère ou de gravité moyenne. Dans cette situation, l'excrétion urinaire paraît cependant cesser d'être égale à l'ingestion alimentaire: l'équilibre dynamique entre ingestion et excrétion urinaire qui, chez l'homme normal, s'établit au bout de quelques mois chez des insuffisants rénaux ou bien ne s'établit pas du tout ou bien s'établit après une période considérablement plus longue. Dans les conditions d'un apport alimentaire en fluorures faible [4] ou moyen (références: voir 7), l'insuffisance rénale n'entraîne d'ailleurs pas d'augmentation de la concentration plasmatique de fluorures, l'excédent non excrété par les reins étant probablement déposé dans le squelette.

La présence d'insuffisances rénales dans des populations dont on désire évaluer l'ingestion d'ions fluor en mesurant leur excrétion urinaire falsifierait donc les résultats. Il convient d'espérer qu'il n'y a pas d'autres anomalies plus fréquentes, mais indépendantes de l'insuffisance rénale classique qui pourraient diminuer chez des sujets apparemment normaux la clearance rénale des fluorures et s'opposer à l'établissement de l'équilibre entre ingestion et excrétion urinaire.

Lorsqu'on veut évaluer l'ingestion de fluorures donnés prophylactiquement en calculant l'excrétion par 24 h, sur la base d'échantillons uniques, il faut prendre en considération la possibilité qu'il puisse y avoir des variations diurnes de l'excrétion des fluorures. Ainsi, il a été trouvé en 1970 [8] chez 418 sujets hospitalisés dans le canton de Vaud que la concentration de fluorures dans des échantillons urinaires isolés obtenus le matin a été en moyenne de 0,77 mg/l et, dans des échantillons du soir, de 0,97 mg/l. Cette différence n'a statistiquement été que peu significative ($p \sim 0,05$). Il est en outre possible que les différences des concentrations aient été dues à des différences d'hydratation des sujets, la concentration en créatinine n'ayant pas été mesurée simultanément. Néanmoins, il est possible que des variations diurnes de l'excrétion de fluorures existent. Lors de l'adjonction de fluorures au sel ou à l'eau, ces variations diurnes pourraient être en rapport avec les heures d'ingestion maximales, soit de sel, soit encore d'eau.

Sous réserve de toutes ces sources d'erreur concevables, les excrétions urinaires de fluorures rapportées ci-dessus sous «Résultats» indiquent que l'adjonction de fluorures au sel alimentaire à un taux de 250 mg F/kg de sel résultent en une ingestion de fluorures suffisante pour une protection optimale contre la carie

dentaire chez à peu près $\frac{4}{5}$ des sujets exposés. Chez presque $\frac{1}{5}$ des sujets ingérant le sel fluoré, les taux d'excrétion urinaire ont cependant indiqué une ingestion trop basse pour assurer une prophylaxie optimale contre la carie dentaire. D'autre part, une excrétion un peu trop élevée par rapport au but poursuivi mais encore bien inférieure à des taux pouvant être associés à des intoxications chroniques par le fluor n'a été observée que chez 2 % des sujets ingérant le sel fluoré. On pourrait, par conséquent, envisager une légère augmentation du taux de la fluoration du sel alimentaire pour obtenir un apport optimal chez tous ceux qui ingèrent ce sel. Une telle augmentation, par exemple à un taux de 300 mg F⁻/kg de sel ne pourrait cependant être envisagée sans qu'on ait établi au préalable si l'ingestion insuffisante résultant en une excrétion urinaire trop basse chez $\frac{1}{5}$ des sujets étudiés dans la présente série a été un trait constant de ces individus ou si elle a été simplement due au hasard d'une journée. En outre, il convient de souligner que l'effet d'une mesure prophylactique contre la carie dentaire doit être jugé, non par rapport à l'atteinte d'un taux «satisfaisant» ou «non satisfaisant» d'excrétion urinaire, mais par rapport à la protection contre la carie dentaire observée chez des enfants et des adolescents. Le contrôle des excrétions urinaires a pour but principal d'éviter des surdosages potentiellement toxiques. Sous ce rapport, la présente étude conduit à la conclusion que la fluoration du sel alimentaire au taux indiqué ne présente pas de risque toxicologique décelable.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier tous ceux qui les ont aidés dans la récolte et la distribution aux laboratoires des échantillons urinaires. Ils remercient particulièrement le Dr. F. Kesselring, de l'Hôpital cantonal de Glaris, qui a bien voulu recueillir consciencieusement des échantillons d'urine de 24 heures chez ses malades. Nous remercions surtout tous les sujets volontaires qui ont prêté leur concours à cette étude.

Résumé

En 1974, la concentration de fluorures dans des échantillons urinaires isolés obtenus chez 444 sujets habitant le canton de Vaud (sel alimentaire fluoré à 250 mg F⁻/kg) a été de $1,06 \pm 0,03$ mg/l, celle de 40 sujets habitant une commune du canton de Neuchâtel et une commune du canton de Fribourg (sel normal non-fluoré) a été de $0,62 \pm 0,06$ mg/l. L'excrétion urinaire de fluorures par 24 h calculée sur la base de la concentration urinaire de la créatinine sous certaines hypothèses chez 366 sujets vaudois a été de l'ordre de $1,14$ mg/24 h (au moins de $0,76 \pm 0,02$ mg/24 h); chez 40 sujets non-vaudois de $0,60 \pm 0,05$ (au moins de $0,40 \pm 0,04$ mg/24 h). La concentration urinaire de fluorures a pu être exprimée comme régression linéaire sur la concentration urinaire de créatinine: la pente de la ligne de régression a été plus faible que celle attendue pour le cas où la concentration urinaire de fluorures varierait simplement en fonction de la concentration des solutés urinaires. Des excrétions urinaires calculées de fluorures supérieures à 2,5 mg/24 h ont été observées chez à peu près 2 % des sujets vaudois étudiés, tandis que des excrétions urinaires inférieures à 0,8 mg/24 h ont été trouvées chez 18 % de ces personnes. L'adjonction de fluorures au sel alimentaire au taux indiqué devrait

assurer une prophylaxie très efficace contre la carie dentaire des enfants et des adolescents.

Zusammenfassung

Fluoraurausscheidung im Urin bei Fluoridierung des Kochsalzes

Im Kanton Waadt ist alles zum Salzen von menschlichen Nahrungsmitteln verwendete Kochsalz seit 1969 auf 250 mg/kg fluoridiert. Die Fluor Aufnahme der Bevölkerung wurde durch Messungen der Fluoraurausscheidung im Urin in den Jahren 1970 und 1974 ermittelt. Die vorliegende Studie zeigt die Resultate der Ermittlung von 1974, in welcher der Urinfluorgehalt von im Kanton Waadt wohnhaften Personen mit demjenigen einer kleineren Anzahl von Personen, die in kleinen Ortschaften nahe der Kantonsgrenze leben, verglichen wurde. In diesen Ortschaften war weder alles Kochsalz noch das Wasser fluoridiert. Die Fluoridkonzentration in 444 Urin-einzelproben von im Kanton Waadt wohnhaften Erwachsenen belief sich auf $1,06 \pm 0,3$ mg/l; bei 40 Personen, die in benachbarten Gemeinden leben, betrug sie $0,62 \pm 0,06$ mg/l. Die Messung der Fluoraurausscheidung in 24 Stunden wurde gleichzeitig mit der Auswertung der Kreatininausscheidung vorgenommen unter der Annahme von konstanter Kreatinin- und Fluoridurausscheidung innerhalb 24-Stunden-Perioden. Die errechnete Fluoridurausscheidung von 366 im Kanton Waadt lebenden Personen lag bei $1,14 \pm 0,03$ mg/24 Std., diejenige von 40 ausserhalb des Kantons lebenden Personen bei $0,60 \pm 0,05$ mg/24 Std., wenn die 24-Stunden-Kreatininausscheidungswerte von Rowe [9] als Basis benützt wurden. Einige wenige gewonnene Daten lassen vermuten, dass die durchschnittliche Kreatininausscheidung im Urin normaler Personen nur 67 % der in den USA von Rowe gemessenen Werte betrug. Die unter dieser Annahme berechneten Gesamtfluoraurausscheidungen betrugen $0,76 \pm 0,02$ mg/24 Std. bei den innerhalb, $0,40 \pm 0,04$ mg/24 Std. bei den ausserhalb des Kantons Waadt lebenden Probanden. Die im Urin von Erwachsenen gefundenen Fluorkonzentrationen unterschieden sich in dieser Studie nicht signifikant von den bei 7-15-jährigen Schulkindern der gleichen Gemeinden gemessenen. Es zeigte sich, dass die Urinkonzentration der im Kanton Waadt lebenden Probanden sich seit 1970 erhöht hatte. Diese Tatsache zeigt, dass ein Ausgleich zwischen Urinaufnahme und Urinausscheidung im Jahre 1970 noch nicht erreicht war. In 366 Urinproben von im Jahre 1974 im Kanton Waadt lebenden Personen konnte die Urinfluorkonzentration als linear abhängig von der Kreatininkonzentration aufgezeigt werden. Die Neigung der Regressionsgeraden war kleiner als 1, was eine verstärkte Fluoraurausscheidung bei hohem Urinvolumen und eine verminderte bei geringem Urinvolumen aufzeigt. Die vorliegende Studie ergab Schwankungen in der renalen Kreatininausscheidung pro Tag. Die Urinfluoraurausscheidung überstieg 2,5 mg/24 Std. bei ungefähr 2 % der im Kanton Waadt lebenden Personen, war jedoch kleiner als 0,8 mg/24 Std. bei ungefähr 18 %. Es wurde der Schluss gezogen, dass die Salzfluoridierung in der angewendeten Konzentration eine wirkungsvolle Massnahme zur Kariesprävention darstellt, aber keinerlei Risiko einer Intoxikation in sich birgt.

Summary

Urinary fluoride excretion in communities with and without fluoridation of household and bakery salt.

In the Swiss canton of Vaud (512 000 inhabitants) the salt available for human consumption has been fluoridated since 1969 by adding 250 mg F⁻ per kg of salt. The urinary excretion of fluoride has been investigated in large samples of the population in 1970 and in 1974. The present study reports the results of the 1974 study, in which the urinary fluoride excretion of persons living in the canton of Vaud was compared to that of a smaller sample of people living in small townships across the border of the canton, in which neither edible salt nor water are fluoridated. The concentration of fluoride in 444 single samples of urine from adult persons living in the canton of Vaud was $1,06 \pm 0,03$ mg/l, in 40 subjects living two townships across the border $0,62 \pm 0,06$ mg/l. The excretion of fluoride per 24 hrs has been evaluated by measuring simultaneously the creatinine concentration in the urine samples

under the assumption of constant creatinine and fluoride excretion within 24 hour periods. The calculated fluoride excretion in 366 subjects living in the canton of Vaud was 1.14 ± 0.03 mg/24 hrs, that of 40 subjects living outside of the canton 0.60 ± 0.05 mg/24 hrs when the figure inserted for the excretion of creatinine within 24 hrs was taken from a study of Rowe [9]. A few data reported suggest that the mean excretion of creatinine in the urine of normal subjects living in Switzerland was only 67% of that measured in the U.S. by Rowe. Total fluoride excretions calculated under this assumption were 0.76 ± 0.02 mg/24 hrs for persons living in Vaud vs. 0.40 ± 0.04 mg/24 hrs in the subjects living outside of Vaud. The concentrations of fluoride found in the urine of the adult subjects of the present study did not differ significantly from those found in school children aged 7–15 living in the same communities. Concentrations of fluoride in urine appear to have increased since 1970 in subjects living in the canton of Vaud. This fact may indicate that a steady state equality between intake and urinary excretion of fluoride had not yet been reached in 1970. In 366 urine samples of subjects living in Vaud in 1974, the concentration of fluoride in urine could be represented as a linear regression on the concentration of creatinine. The slope of this regression was smaller than unity indicating an enhanced fluoride excretion at higher rates of urine flow and a depressed excretion at low rates of urine flow. The occurrence of diurnal variations in the urinary excretion of fluoride or of creatinine could not be excluded in the present study. The urinary excretion of fluoride exceeded 2.5 mg/24 hr in approximately 2% of the subjects living in the canton of Vaud but was smaller than 0.8 mg/24 hr in approximately 18%. It was concluded that fluoridation of salt at the level indicated should be an effective measure for the prevention of dental caries. It was, furthermore, concluded that salt fluoridation at the level indicated does not present any risk of toxicity.

Bibliographie

[1] H. Brunner, G. Kuschinsky, O. Münchow, G. Peters: Der Tag-Nacht-Rhythmus der Diurese, Elektrolytausscheidung und

- Clearance des echten endogenen Kreatinins bei der Ratte. Arch. exp. Pathol. u. Pharmacol. 229, 482–494 (1956).
- [2] M. S. Frant, J. W. Ross: Use of a total ionic strength adjustment buffer for electrode determination of fluoride in water supplies. Analyt. Chem. 40, 1169–1171 (1968).
- [3] L. L. Hall, F. A. Smith, O. M. De Lopez, D. E. Gardner: Direct potentiometric determination of total ionic fluoride in biological fluids. Clin. Chem. 18, 1455–1458 (1972).
- [4] H. C. Kuo, J. W. Stamm: The relationship of creatinine clearance to serum fluoride concentration and urinary fluoride excretion in man. Arch. oral Biol. 20, 235–238 (1975).
- [5] T. M. Marthaler: Communication personnelle (1975).
- [6] T. M. Marthaler, Ph. de Crousaz, R. Meyer, B. Regolati, A. Robert: Der Kariesbefall im Kanton Waadt nach Umstellung von der Tablettenfluoridierung auf die Salzfluoridierung. Soz. Prävméd. 20, 255–261 (1975).
- [7] G. Peters: Fluor et fonctions rénales. Méd. Hyg. (Genève) 29, 1534–1537 (1971).
- [8] A. Robert, G. Peters: Contrôle de la fluoration de sel alimentaire dans le canton de Vaud. Rapport adressé au Dr. M. Cève, médecin cantonal, janvier (1971).
- [9] J. W. Rowe, National Institute of Child Health and Human Development, Gerontology Research Center, Baltimore City Hospitals, Baltimore, Md. 21224, Etats-Unis: Communication personnelle (1973).
- [10] G. W. Snedecor, W. G. Cochran: Statistical Methods, 6th Edition. Iowa State University Press, Ames, Iowa (1967).
- [11] D. R. Taves: Evidence that there are two forms of fluoride in human serum. Nature (London), 217, 1050–1051 (1968).

Adresse de l'auteur

Prof. Georges Peters, Institut de Pharmacologie de l'Université de Lausanne, 21, rue de Bugnon, 1005 Lausanne.