Enlarged → 115%

Revue de Stomatologie, Paris,
46, 1963, n° 4-5, pp. 207 à 218

Oligophrénie mongolienne et caries dentaires

par Ionel RAPAPORT
(New York)

Une enquête épidémiologique sur la distribution géographique du mongolisme infantile dans quelques États du Midwest américain nous a permis de montrer un parallélisme entre la fréquence de cette affection et la concentration du fluor dans l'eau de boisson.

1. — Au cours d'une première étape de cette enquête, nous avons calculé la prévalence du mongolisme dans des villes des États suivants : Wisconsin, Illinois, Idaho, Dakota du Nord, et Dakota du Sud. Nous avons compté dans ces statistiques tous les cas de mongolisme dont le diagnostic clinique avait été fait par les médecins des institutions de ces États. Les lieux de naissance de ces malades et les concentrations en fluor de l'eau de boisson nous furent fournis respectivement par l'administration de ces institutions et par les Départements de la Santé Publique de ces États. Les cas ont été groupés selon leurs villes de naissance; et le taux de l'affection, pour 100 000 habitants, dans chaque ville, devait constituer l'indice de prévalence. Nos statistiques ont porté sur 824 cas de mongolisme, et nous ont fourni une première indication sur le rôle possible du fluor dans l'étio-pathogénie du mongolisme (1).

On sait les critiques qui peuvent être formulées au sujet de l'utilisation de l'indice de prévalence dans l'étude de la distribution des maladies neuro-psychiatriques. En limitant le nombre des cas à ceux vivant dans les institutions et les hôpitaux, les malades vivant dans leurs familles échappent à une telle enquête. L'avantage, néanmoins, est d'éliminer les diagnostics douteux faits en dehors des institutions spécialisées.

2. — Au cours d'une deuxième étape de cette étude épidémiologique, nous avons limité notre enquête à un seul État, l'Illinois. Nous avons procédé au dépistage de tous les cas de mongolisme dont le diagnostic a été porté sur les certificats de naissance et de décès, ou dans les registres des institutions médico-pédagogiques spécialisées de l'État. Tous les cas de mongolisme, nés du 1er janvier 1950 au 31 décembre 1956, dont la résidence habituelle de la mère avant l'accouchement se trouvait dans les villes de 10 000 à 100 000 habitants, ont été inclus dans notre étude. Le dépouillement a été assuré par un calculateur automatique I.B.M. La fréquence du mongolisme a été calculée en rapportant le nombre de cas pour 100 000 naissances (tabl. I). L'âge maternel à la naissance de tous les mongoliens a été pris en considération (tabl. II). Ces statistiques confirment nos premières constatations et montrent une association

TABLEAU I

FRÉQUENCE DU MONGOLISME (ILLINOIS, U.S.A.)
VILLES DE 10 000 à 100 000
(du 1er janvier 1950 au 31 décembre 1956)

Villes Nombre total	Naissances Nombre total	Fluor (mg/l)	Cas de mongolisme	
			Nombre	p. 100 000
15	63 521	0,0	15	23,61
24	132 665	0,1–0,2	52	39,20
17	70 111	0,3–0,7	33	47,07
12	67 053	1,0–2,6	48	71,59

Signification statistique : X^2 : 16,29 $p < .001$

TABLEAU II

ROLE DE L'AGE MATERNEL (> 40 ANS) DANS LE MONGOLISME
VILLES DE 10 000 A 100 000 (ILLINOIS)
1950-1956

Fluor (mg/l)	Nombre total des cas de mongolisme	Age maternel (40 et plus)	
		Nombre des cas*	p. 100
0,0–0,2	67	16	23,9
0,3–2,6	81	9	11,1

(*) Nombre de cas dont l'âge maternel à la naissance du mongolien est de 40 ans ou plus.

statistique, plus significative encore, entre la fréquence du mongolisme et la teneur en fluor de l'eau de boisson.

Une association statistique n'est pas nécessairement une relation de cause à effet. Il importe de rechercher tout autre facteur pouvant être responsable d'une telle association.

Dans les régions où l'eau est riche en fluor, la population serait plus attentive à l'action toxique possible de cet élément, ce qui entraînerait un dépistage plus rigoureux du mongolisme. C'est pour cette raison que nous avons renversé le problème statistique, en essayant de voir la fréquence du mongolisme dans les villes où l'eau ne contient pas ou presque pas de fluor (0,0 à 0,2 mg/l), par rapport aux autres villes ayant une population similaire. Nous trouvons une fréquence réduite du mon-

TABLEAU III

Fréquence du mongolisme (Illinois, U.S.A.) Villes de 10 000 a 100 000 (du 1er janvier 1950 au 31 décembre 1956)			
Naissances Nombre total	Fluor (mg /l)	Cas de mongolisme	
		Nombre	p. 100 000
196 186	0,0–0,2	67	34,15
137 164	0,3–2,6	81	59,05
Signification statistique : X^2 : 11,53 $p < .001$			

golisme associée à l'absence du fluor, et la signification statistique de la différence est très élevée ($p < .001$) (tabl. III).

Un grand nombre de villes, dont l'eau est riche en fluor, ont une population

TABLEAU IV

Fréquence du mongolisme (Illinois, U.S.A.) Villes de 5 000 a 10 000 (du 1er janvier 1950 au 31 décembre 1956)			
Naissances Nombre total	Fluor (mg /l)	Cas de mongolisme	
		Nombre	p. 100 000
25 248	0,0–0,2	10	39,60
24 364	0,3–2,6	19	77,98

réduite, où le dépistage du mongolisme serait plus rigoureux que dans les grandes villes. C'est la raison pour laquelle nous avons continué notre enquête dans les villes de 5 000 à 10 000 habitants, du même État, en utilisant les mêmes procédés de dépistage et en comparant les villes dont l'eau est sans ou presque sans fluor (0,0 à 0,2 mg /l) avec les autres villes. Les conclusions sont du même ordre (tabl. IV).

Le dépistage de la totalité des cas de mongolisme n'est pas réalisable dans une telle enquête. Un travail récent en Angleterre (3) montre, en effet, que le diagnostic à la naissance n'est fait que dans 41 p. 100 des cas; à l'âge de six mois la proportion des cas dépistés monte à 74 p. 100. D'autre part, la mortalité relativement élevée au cours des premiers six mois élimine un bon nombre de cas avant que le diagnostic clinique soit fait. Toutefois, l'évaluation de la fréquence totale du mongolisme peut

être faite sur la base des données précédentes, en utilisant des coefficients de correction. Mais nous nous sommes abstenus, au cours de notre enquête, d'introduire de tels procédés de correction. Nous nous sommes limités uniquement à présenter les données brutes sorties des constatations cliniques, à savoir : diagnostic à la naissance, porté sur le certificat de naissance; diagnostic plus tardif dans les institutions spécialisées, porté sur les registres de ces institutions; diagnostic à l'occasion du décès du malade, porté sur le certificat de décès.

3. — Il importe, dans une telle étude, de tenir compte de l'apport en fluor du régime alimentaire, la plupart des aliments contenant de 0,2 à 0,3 milligrammes de fluor par kilogramme (4). Aux États-Unis, l'apport alimentaire en fluor est assez constant, et tient, du moins dans le Midwest, à des habitudes alimentaires semblables. Mais ces habitudes changent d'un pays à l'autre. En Angleterre, par exemple, où l'eau est pauvre en fluor, le thé, traditionnel dans ce pays, apporte de 0,4 à 0,6 milligrammes de fluor par jour (4).

Le fluor est quelquefois associé à une concentration minérale élevée de l'eau de boisson, et on peut se demander quel est le rôle des éléments minéraux dans la différence entre les effets mis sur le compte du fluor et observés d'une région à l'autre.

Nous avons considéré, à tour de rôle, la présence et la concentration, dans l'eau de boisson, du fer, du magnésium, du manganèse, et du calcium. A propos de chacun de ces éléments, nous avons calculé la fréquence du mongolisme dans les villes de 10 000 à 100 000 habitants de l'État d'Illinois, en groupant tous les cas nés du 1er janvier 1950 au 31 décembre 1956.

Les variations observées dans la fréquence du mongolisme, liées aux concentrations différentes de chacun de ces éléments, n'ont pas de signification statistique, et on peut conclure que, en dehors du fluor, les autres éléments trouvés dans l'eau de boisson — fer, magnésium, manganèse et calcium — ne semblent jouer aucun rôle dans l'étiopathogénie du mongolisme.

Une réserve s'impose, néanmoins, en ce qui concerne le calcium. Certes, les données, à ce sujet, n'ont pas de signification statistique; les différentes observées, en d'autres termes, peuvent être le résultat de la chance. Mais une tendance semble

TABLEAU V

FRÉQUENCE DU MONGOLISME (ILLINOIS)
VILLES DE 10 000 A 100 000
(1er janvier 1950 au 31 décembre 1956)

Naissances Nombre total	Calcium (mg/l)	Cas de mongolisme	
		Nombre	p. 100 000
70 642	0–30	29	41,05
131 991	30–60	48	36,37
40 126	70–130	12	29,91

se dessiner, suggérant une diminution de fréquence de l'affection lorsque la concentration du calcium s'élève (tabl. V).

Dès 1933, Velu (cf. 5) avait signalé que l'addition de phosphate de calcium dans la ration alimentaire retardait l'intoxication fluorée. Plus récemment Irving (6) et Shourie (7) ont insisté sur ce rôle protecteur du calcium à l'égard de la toxicité du fluor.

Les recherches expérimentales de Streffensen et ses collaborateurs (8) seraient à rapprocher de ces considérations. Ces auteurs ont montré, en étudiant les cassures « spontanées » des chromosomes, dans une culture de Tradescantia, que l'élimination du calcium du milieu de culture provoque une augmentation de la fréquence des cassures chromosomiques observées. Ces cassures sont, d'ailleurs, plus fréquentes au cours de la meïose. Le calcium semble maintenir la stabilité des chromosomes, alors que les agents chélateurs, et le fluor peut être considéré comme tel, ont comme effet une augmentation de fréquence des cassures. Mais des recherches nouvelles seraient nécessaires afin de préciser les mécanismes en jeu.

4. — L'anomalie génétique du mongolisme consiste en une trisomie portant sur le chromosome 21 (Lejeune, Turpin et Gautier, 9, 10). Plus récemment, d'autres anomalies de chromosomes ont été mises en évidence au cours de cette affection. Il en est ainsi des cassures chromosomiques, suivies de la réunion des fragments et aboutissant à des translocations concernant tout ou partie du chromosome 21 (11, 12). On sait que chez l'homme, comme chez la Drosophile, l'âge maternel semble jouer un rôle dans la fréquence des mécanismes de non-disjonction aboutissant à des trisomies comme celle du chromosome 21 dans le mongolisme.

Mais les cassures chromosomiques suivies de translocation s'observent plus fréquemment dans les cas où l'âge maternel ne semble pas être en cause. Si le fluor joue un rôle plus particulièrement dans ces cas, nous devrions observer, d'une part, un effet de l'âge maternel moins prononcé dans les cas de mongolisme provenant des régions riches en fluor, et, d'autre part, des effets du fluor plus sévères, ou bien, des effets portant sur les chromosomes autres que le 21.

Les statistiques sur la fréquence du mongolisme (Illinois) montrent, en effet, que l'âge maternel joue un rôle moindre dans les régions où la concentration fluorée de l'eau est plus élevée (tabl. II).

Mais c'est dans le Wisconsin que ce fait avait été mis en évidence tout d'abord. L'âge maternel moyen dans les cas de Green Bay et des alentours (où la concentration du fluor dans l'eau est de 1,2 à 2,8 mg/l) était de 29,81, comparé à 34,26, dans les régions de contrôle (où la concentration du fluor dans l'eau est au-dessous de 0 5 mg/l). Cette constatation a été présentée en 1956 (1).

Nous avons, d'autre part, comparé la morti-natalité des enfants prématurés dans la ville de Green Bay (où l'eau de boisson est riche en fluor) avec celle des villes de contrôle. Les données utilisées nous ont été fournies par le Département de la Santé Publique de l'État du Wisconsin, et portent sur la morti-natalité des enfants prématurés, du 1er janvier 1946 au 31 décembre 1955 (tabl. VI).

Quelles que soient les causes de la mort *in utero* que ces statistiques suggèrent, anomalies chromosomiques sévères, malformations incompatibles avec la vie fœtale,

TABLEAU VI

MORTI-NATALITÉ DES ENFANTS PRÉMATURÉS
WISCONSIN (U.S.A.)
VILLES DE 20 000 A 100 000
(du 1er janvier 1946 au 31 décembre 1955)

Naissances Nombre total	Fluor (mg/l)	Enfants prématurés mort-nés	
		Nombre	p. 100 000
15 515	> 2,0	152	98,0
119 350	< 1,0	925	77,5

Signification statistique : x^2 : 4,56 $p < .05$

etc., une plus grande morti-natalité des prématurés s'observe dans la région du Wisconsin où la concentration de l'eau en fluor dépasse le taux du fluor naturel ou artificiel des autres villes.

LES CARIES DENTAIRES

Dès le début de notre étude sur le développement physique des mongoliens dans les institutions du Wisconsin, nous avons été surpris de constater, chez ces sujets, une rareté paradoxale des caries dentaires. Cette constatation pourrait servir de confirmation aux faits statistiques montrant une association entre la fréquence du mongolisme et la concentration en fluor de l'eau de boisson. On sait, en effet, le rôle considérable joué par le fluor. dans la prévention des caries dentaires. Ce rôle s'exerce dès la vie intrautérine (13), et si mère et embryon se trouvent sous l'action du fluor, les dents de l'enfant devraient montrer l'effet de cette influence sous la forme d'une immunité aux caries dentaires.

1. — Afin d'éliminer le rôle du régime alimentaire, dont on sait l'importance dans la fréquence des caries dentaires (14), nous avons comparé, dans chacune des deux institutions du Wisconsin, un groupe de mongoliens à un groupe témoin d'enfants épileptiques. L'alimentation dans ces deux colonies est la même, mais l'eau de boisson à Chippewa Falls contient moins de 0,1 milligramme par litre, alors que l'eau potable d'Union Grove en contient 1 milligramme par litre.

L'examen dentaire a été effectué avec les chirurgiens dentistes de ces deux colonies, sous la surveillance du Dr McGrath (15). Dans la colonie de Chippewa Falls, sur 71 mongoliens et 35 épileptiques examinés, 39 des premiers (54,9 %) et 6 des derniers (17,1 %) étaient sans caries. Dans la colonie d'Union Grove, sur 51 mongoliens et 53 épileptiques examinés, 40 des premiers (78,4 %) et 30 des derniers (56,6 %) étaient sans caries.

Ces statistiques montrent la rareté des caries dentaires chez les mongoliens, comparés à des épileptiques du même âge, soumis à un même régime alimentaire. On constate également une moindre fréquence des caries dentaires à Union Grove, où la concentration en fluor de l'eau est de 1 milligramme par litre.

Cette méthode d'évaluation ne permet pas de faire une distinction entre sujets ayant une dent cariée et ceux en ayant plusieurs à la fois. C'est pourquoi, au cours d'une deuxième étude effectuée dans les mêmes institutions, nous avons utilisé la méthode, plus généralement employée, qui consiste à compter le nombre des dents cariées, par rapport à la totalité des dents dans un groupe donné, considérant, en d'autres termes, chaque dent comme une unité statistique (16).

TABLEAU VII

FRÉQUENCE DES CARIES DENTAIRES (dents perm., âge 10-20)
COLONIE DE CHIPPEWA FALLS (WISCONSIN)

Classification clinique	Cas	Caries	Total dental	Caries enfantines
Mongoliens, Q.I. < 20	8	3	121	0,38
Mongoliens, Q.I. > 20	19	20	356	1,37
Mongoliens, total	27	29	477	1,07
Épileptiques (contrôle)	33	174	889	5,27

Nous avons examiné un groupe de 27 mongoliens, âgés de 10 à 20 ans, se trouvant dans la colonie de Chippewa Falls. Sur un nombre total de 477 dents, 29 étaient cariées (soit 6,1 %). Le groupe témoin était formé de 33 épileptiques du même âge, ayant un nombre total de 889 dents dont 174 étaient cariées (soit 19,6 %). Si nous calculons le nombre de dents cariées par enfant, nous trouvons, pour les mongoliens et le groupe de contrôle, respectivement, les chiffres de 1,07 et 5,27. Ces chiffres nous renseignent sur le nombre des dents cariées, traitées ou absentes à la suite de la carie (tabl. VII).

Cette même méthode nous permet de comparer la fréquence des caries dentaires chez les mongoliens classifiés comme idiots (dont le quotient intellectuel est inférieur à 20) et ceux classifiés comme imbéciles (quotient intellectuel entre 20 et 50). Huit mongoliens idiots, ayant un nombre total de 121 dents, dont 3 cariées, soit 2,5 p. 100, ont été comparés à 19 mongoliens imbéciles, ayant un nombre total de 356 dents, dont 26 cariées, soit 7,3 p. 100. Les premiers ont 0,38 dent cariée par enfant, alors que les derniers en ont 1,37 par enfant.

Ces statistiques confirment l'impression clinique, assez frappante, d'une rareté de caries dentaires chez les mongoliens, en particulier ceux ayant un développement intellectuel très réduit.

L'absence congénitale des dents est fréquente chez les mongoliens (Benda et Nash, **17**, McMillan et Kashgarian, **18**); dans une telle étude, par conséquent, l'absence d'une dent au-delà de la période d'éruption doit être distinguée des dents absentes à la suite de la carie.

La rareté des caries dentaires chez les mongoliens, malgré son caractère paradoxal, constitue un fait n'ayant pas échappé à l'observation des cliniciens. Benda et Nash (**17**) ont noté ce fait au cours de leurs études sur le mongolisme dans une colonie de l'État de Massachusetts. Plus récemment, McMillan et Kashgarian (**18**) ont retrouvé ce fait en étudiant les anomalies dentaires des mongoliens d'une colonie de l'État de Michigan.

D'autres auteurs ont eu l'occasion de mentionner la rareté des caries dentaires chez les enfants oligophrènes, sans préciser la catégorie clinique de ces cas. Dans un travail récent, Toth et Szabo (**19**) en examinant un groupe mixte d'oligophrènes, ont fait une constatation du même ordre, en trouvant une rareté de caries dentaires plus accentuée chez les sujets classifiés comme idiots, par rapport aux sujets classifiés comme imbéciles. Il semble bien, d'une manière générale, que le nombre des caries, chez les oligophrènes, et chez les mongoliens en particulier, augmente avec leur niveau intellectuel.

2. — Nous avons entrepris, en 1958, une étude sur la teneur en fluor des dents des mongoliens internés à la colonie de Chippewa Falls (Wisconsin).

Le Dr McGrath, chirurgien-dentiste de cette colonie, a recueilli les dents de la première dentition spontanément tombées chez des enfants mongoliens et chez des enfants arriérés, non-mongoliens, constituant une série de contrôle. Ce matériel a été remis au Département de Chimie Biologique de l'Université du Wisconsin, où le Pr Paul Phillips et ses collaborateurs ont eu l'amabilité d'effectuer les analyses chimiques de 24 dents, prises au hasard, du lot des mongoliens, et de 24 dents, prises au hasard, des dents des témoins.

Les dents ont été lavées, séchées à une température de 105 °C, broyées séparément, et réduites en poudre fine à une température de 1 100 °C pendant cinq à six heures. Entre 100 et 200 milligrammes de cendres ont été utilisées pour la détermination de la teneur en fluor, selon la technique de Willard et Winter (**20**), modifiée (**21**). Dentine et émail n'ont pas été séparés. Les résultats ont été exprimés en milligrammes par kilogramme.

Il importe de noter que, malgré une littérature abondante sur le fluor et son action inhibitrice sur la carie dentaire, la détermination de la teneur en fluor des dents chez des individus normaux a fourni des résultats assez incertains. La variabilité des résultats est telle qu'il est difficile de savoir la teneur en fluor des dents normales. C'est entre 30 et 90 milligrammes par kilogramme que l'on peut estimer la teneur en fluor des dents, lorsque l'eau de boisson est pauvre en fluor (**22**). La teneur en fluor des dents est plus élevée si la concentration fluorée de l'eau est plus riche. Mais des différences sont observées d'une dent à l'autre chez le même individu, et d'un individu à l'autre dans une même région. La teneur en fluor des dents augmente, d'autre part, progressivement avec l'âge.

Notre étude concernant la concentration fluorée des dents des enfants internés

dans une colonie du Wisconsin, à Chippewa Falls, où l'eau de boisson contient moins de 0,1 milligramme de fluor par litre, nous a fourni les résultats suivants :

— dans la série des mongoliens, les dosages, par ordre de croissance, exprimés en milligramme par kilogramme sont les suivants : 56, 65, 67, 71, 72, 74, 75, 77, 81, 91, 92 (soit 11 dents); 103, 114, 114, 120, 122, 129, 141, 141, 157, 158, 167, 334, 342 (soit 13 dents ayant une concentration supérieure à 100 mg/kg);

— dans la série des témoins, les dosages, par ordre de croissance, sont les suivants : 34, 41, 51, 52, 56, 59, 60, 60, 61, 61, 62, 62, 65, 66, 72, 76, 82, 93; 113, 121, 129, 161, 166, 311 (soit 6 dents ayant une concentration supérieure à 100 mg/kg).

Treize dents de la série des mongoliens et 6 de la série de contrôle (sur 24 dans chaque série) ont une concentration fluorée supérieure à 100 milligrammes par kilogramme. La différence entre les deux séries a une signification statistique élevée ($p < .05$), nous permettant de conclure que les dents des mongoliens présentent une concentration en fluor plus élevée, d'une manière générale, que les dents de la série de contrôle.

Une étude ultérieure des dossiers des enfants nous a permis de voir que seules les deux dernières dents de la série des mongoliens appartenaient à un sujet né à Green Bay, où l'eau contenait un taux élevé en fluor (2,8 mg/l). Tous les autres enfants des deux séries étudiées sont nés dans des régions où l'eau de boisson ne contient pas plus de 0,1 milligramme de fluor par litre. Il ne nous a pas été possible de savoir la raison de la haute teneur en fluor de la dernière dent de la série de contrôle.

Les résultats des analyses montrent, par ailleurs, une très grande variation d'une dent à l'autre, chez le même individu, et d'un sujet à l'autre, dans le même groupe, bien que l'apport en fluor de l'eau et du régime alimentaire soit le même. Cette constatation va de pair avec l'observation courante de la variabilité de la fréquence des caries d'un enfant à l'autre, dans un même groupe et avec la variabilité, la présence, ou l'absence des caries, d'une dent à l'autre, chez le même individu.

Les variations dans la concentration fluorée des dents analysées, témoignent également des variations importantes dans le métabolisme du fluor d'un individu à l'autre, fait sur lequel Dechaume (**14**) insiste encore récemment.

Les inconnues du métabolisme du fluor, à l'état normal et à l'état pathologique, rendent l'interprétation des faits que nous venons d'exposer particulièrement difficile.

DISCUSSION

1. — Le rôle du fluor reste encore problématique. Un grand nombre de processus enzymatiques se trouvent inhibés par cet élément (**23**). Les enzymes qui nécessitent des cofacteurs comme le calcium, le magnésium, ou le manganèse, se montrent très sensibles à l'action du fluor. Warburg et Christian, dès 1942 (**24**), ont montré que l'énolase est inactivée ainsi par la formation d'un fluorophosphate de magnésium. En inactivant l'énolase, le fluor pourrait agir en inhibant le métabolisme des glucides du système nerveux, mais la place d'un tel processus biochimique dans la pathogénie des arriérations intellectuelles nécessiterait de nouvelles recherches.

Pour ce qui est plus particulièrement du mongolisme, l'aberration chromosomique en cause pourrait être le résultat d'une action du fluor en favorisant la non-disjonction du chromosome 21, provoquant la trisomie caractéristique de cette affection, ou plus directement en provoquant des cassures chromosomiques et des translocations secondaires, comme celle observées chez les mères relativement plus jeunes des mongoliens. La stabilité des chromosomes est maintenue, en effet, par des ions métalliques comme le calcium ou le magnésium, très sensibles à l'action des agents chélateurs.

Le fluor pourrait agir d'une autre manière encore dans l'étiopathogénie du mongolisme. Le métabolisme du tryotophane semble être, en effet, dévié au cours de cette affection (25), le chromosome surnuméraire ayant pour effet d'activer d'une part, et d'inhiber d'autre part, les processus enzymatiques impliqués dans ce métabolisme.

Les travaux que nous avons eu l'occasion de faire dans le Département de Génétique médicale de l'Université du Wisconsin nous ont permis de voir que l'apparition et la fréquence des tumeurs mélaniques, provoquées par le fluor chez la Drosophile, sont liées au métabolisme dévié du tryptophane. La fréquence de ces tumeurs, par ailleurs, augmente si les mouches sont âgées. Les voies métaboliques atteintes par le fluor, au cours de la vie embryonnaire, semblent être les mêmes que celles dont la déviation a été observée chez les mongoliens. Tout se passe comme si l'expressivité des gènes, contrôlant le métabolisme dévié du tryptophane, était augmentée par le fluor.

La notion d' « erreur innée du métabolisme », présentée initialement par Garrod (27), dans un nombre restreint d'affections génétiques, a été, depuis, considérablement étendue. Dans certains cas, les déviations du métabolisme génétiquement contrôlées, peuvent être reproduites par des agents extérieurs agissant précocement. Ce sont des « erreurs acquises » du métabolisme, superposables aux « erreurs innées », et Polonovski a insisté sur ces faits (28). Ce sont des « phénocopies » réalisées par des agents physiques et chimiques (Goldschmidt, 29) et plus particulièrement par des inhibiteurs enzymatiques chez la Drosophile (Rapoport, 30). Nous avons, dans plusieurs travaux antérieurs, rapproché « enzymopathies innées » et « enzymopathies acquises » (16) et essayé d'interpréter le mongolisme dans le cadre de ces notions (1).

Par ailleurs, facteurs génétiques et facteurs externes agissent de concert, renforçant respectivement leurs effets. Plusieurs travaux expérimentaux récents ont montré ainsi l'influence des facteurs génétiques dans la production de malformations congénitales par des substances chimiques, comme, par exemple, le trypan bleu (Gunberg, 33), la galactoflavine (Kalter et Warkany, 34) ou le 5-fluorouracile (Dagg, 35).

2. — Malgré le nombre considérable de travaux sur la prophylaxie de la carie par le fluor, le mode d'action de cet élément demeure discutable.

Une des actions biologiques du fluor étant celle d'augmenter la résistance de la dent envers la carie, on peut supposer que la différence entre dents vulnérables et dents résistantes réside dans l'incorporation et la concentration plus ou moins élevée de cet élément dans l'émail. L'étude, néanmoins, des concentrations fluorées des dents cariées et des dents intactes, a apporté des résultats contradictoires (22). D'autres facteurs, sans doute, rentrent en ligne de compte, comme la diète alimentaire et les prédispositions héréditaires. Miller et Phillips (36) ont mis en évidence le rôle

des graisses alimentaires en augmentant la toxicité du fluor. Le rôle, d'autre part, des facteurs génétiques dans la fréquence des caries a été démontré chez le rat (37), et il semble en être de même chez l'homme (38).

La concentration fluorée, plus ou moins élevée, des dents, pourrait être génétiquement contrôlée, selon l'hypothèse de Hunt et Goodman (38), bien que les différences observées d'une dent à l'autre ne soient pas en faveur d'un tel point de vue.

Des facteurs génétiques, propres au mongolisme, peuvent sans doute affecter le métabolisme du fluor chez ces sujets, en augmentant soit la capacité des tissus à incorporer le fluor, soit l'action toxique de cet élément. Les recherches récentes, dans le domaine de la pharmaco-génétique, ont montré, en effet, que la réponse de l'organisme à un grand nombre d'agents chimiques est génétiquement contrôlée (39). Un mécanisme biologique d'une telle nature pourrait expliquer l'immunité à la carie dentaire de ces sujets, dont l'ampleur est disproportionnée avec l'apport en fluor de l'alimentation de ces malades et de l'eau de boisson qu'ils utilisent.

TABLEAU VIII

CONCENTRATION FLUORÉE DES DENTS PROVISOIRES
COLONIE DE CHIPPEWA FALLS (WISCONSIN)

Classification clinique	Concentration en fluor	
	F > 100 mg/kg Nombre de dents	F < 100 mg/kg Nombre de dents
Mongoliens	13	11
Épileptiques (contrôle)	6	18

(Signification statistique : X^2 : 4,27 $p < .05$)

L'étude de la concentration fluorée des dents, d'une série de mongoliens et d'une série de contrôle, nous a montré des variations considérables dans chaque série. Il y a des différences quantitatives statistiquement significatives entre les deux séries, mais des valeurs élevées ont été trouvées dans la série de contrôle, et des valeurs basses dans la série des mongoliens. Cette constatation fait supposer que ces différences ne sont pas directement liées aux facteurs génétiques propres au mongolisme.

La diminution relative des caries dentaires chez les mongoliens demeure, en tout cas, comme une véritable signature biologique du fluor, témoin, par ailleurs, du rôle étio-pathogénique du fluor dans le mongolisme.

Ces considérations nous permettent de suggérer la recherche de ce témoin clinique de l'action du fluor, à savoir, la diminution relative des caries dentaires dans d'autres affections associées à la fluorose chronique. Lorsque le fluor agit à des doses relativement élevées, l'émail tacheté en est la marque, mais lorsque le fluor agit à des doses modérées, c'est la rareté des caries dentaires qu'il importe de rechercher, en utilisant, pour ce faire, des méthodes cliniques et statistiques appropriées.

RÉSUMÉ

Une enquête épidémiologique sur la fréquence du mongolisme dans quelques États du Midwest américain nous a permis de mettre en évidence les faits suivants :

1° un parallélisme entre la fréquence du mongolisme et la teneur en fluor de l'eau de boisson;

2° une rareté relative des caries dentaires chez les mongoliens;

3° une concentration en fluor des dents, relativement plus élevée chez les mongoliens;

4° l'apparition d'une grande fréquence de tumeurs mélaniques chez la Drosophile, sous l'action du fluor, ce qui traduit des modifications du métabolisme du tryptophane, similaires aux déviations métaboliques, génétiquement contrôlées, mises en évidence chez les mongoliens.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Rapaport (Ionel). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1956, **140**, 529.
(2) Rapaport (Ionel). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1959, **143**, 367.
(3) Zappella (M.) et Cowie (V.). — *J. Ment. Defic. Res.*, 1962, **6**, 82.
(4) McClure (F. J.). — *U.S. Public Health Repts.*, 1949, **64**, 1061.
(5) Velu (H.). — *Rev. path. gén. et comp.*, 1956, **56**, 390.
(6) Irving (J. I.). — *Nature*, 1946, **158**, 949.
(7) Shourie (K. L.). — *J. D. Res.*, 1948, **27**, 732.
(8) Steffensen (D.). — *In Brookhaven Symposia in Biology*, 1959, n° 12.
(9) Lejeune (J.), Gautier (M.) et Turpin (R.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1959, **248**, 1721.
(10) Lejeune (J.), Turpin (R.) et Gautier (M.). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1959, **143**, 256.
(11) Carter (C. O.), Hamerton (J. L.), Polani (P. E.), Gunlap (A.) et Weller (S. D.). — *Lancet*, 1960, **11**, 678.
(12) Hamerton (J. L.), Briggs (S. W.), Giannelli (F.), Carter (C. O.). — *Lancet*, 1961, **11**, 788.
(13) Feltman (R.) et Kosel (G.). — *Sciences*, 1955, **122**, 560.
(14) Dechaume (M.). — *Presse Médic.*, 1962, **70**, 1771.
(15) Rapaport (Ionel). — *Encéphale*, 1957, **46**, 468.
(16) Rapaport (Ionel). — *Ann. Dermat.*, 1960, **87**, 263.
(17) Benda (Cl.). — *Mongolism and Cretinism*, New York, 1949.
(18) McMillan (R. S.) et Kashgarian (M.). — *J. Amer. Dent Ass.*, 1961, **63**, 368.
(19) Toth (K.) et Szabo (I.). — *Acta Med. hung.*, 1961, **17**, 63.
(20) Willard (H. H.) et Winter (O. B.). — *Industr. Engin. Chem.*, (Anal. Ed.), 1933, **5**, 7.
(21) Alcoa Research Laboratory. — *Aluminium Res. Lab. Tech. Paper*, 1947, 914.
(22) McClure (F. J.) et Likins (R. C.). — *J. D. Res.*, 1951, **30**, 172.
(23) Borei (H.). — *Arkiv Kemi. Miner. Geol.*, 1945, **20** A, I.
(24) Warburg (V.) et Christian (W.). — *Biochem. Z.*, 1942, **310**, 389.
(25) Jerome (H.), Lejeune (J.) et Turpin (R.). — *C. R. Acad. Sc.*, 1960, **251**, 474.
(26) Rapaport (Ionel). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1961, **145**, 450.
(27) Garrod (A. E.). — *Inborn Errors of Metabolism*, 2e éd., London, 1923.
(28) Polonovski (M.). — *Pathologie Chimique*, 2 vol., Paris, 1952.
(29) Goldschmidt (R.). — *Physiologic al Genetics*, New York, 1938.
(30) Rapoport (J. A.). — *Amer. Nat.*, 1947, **81**, 30.
(31) Sang (J. H.) et McDonald (J. M.). — *J. Genet.*, 1954, **52**, 392.
(32) Bertschmann (M.). — *Z. Vererbungslehre*, 1955, **87**, 229.
(33) Gunberg (D. L.). — *Anat. Rec.*, 1958, **130**, 310.
(34) Kalter (H.) et Warkany (J.). — *J. Exper. Zool.*, 1957, **136**, 531.
(35) Dagg (C.). — *Roskoe B. Jackson Mem. Lab. Ann. Rep.*, 1958-1959, 19.
(36) Miller (R. F.) et Phillips (P.). — *J. Nutrition*, 1955, **56**, 447.
(37) Shaw (J. H.) et Griffiths (D.). — *Arch. Oral Biol.*, 1961, **3**, 247.
(38) Hunt (H. R.) et Goodman (H. O.). — *Intern. Dent. J.*, 1962, **12**, 306.
(39) Kallow (W.). — *Pharmacogenetics*, Philadelphia, 1962.