

GALLICA BIOLOGICA ACTA

VOLUME 1
FASCICULE 2
AVRIL-JUIN 1948

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard Saint-Germain - PARIS

GALLICA BIOLOGICA ACTA

publiés sous la direction de P. Gavaudan
*Directeur du Service de Biologie
des Services Chimiques de l'Etat*

VOL. 1 FASC. 2 JUIN 1948

S O M M A I R E

Articles originaux.

- S. Bazin** : Etude de la pénétration de diverses substances chimiques dans le système vacuolaire de « Chara » p. 107
- P. Gavaudan et H. Poussel** : Remarques sur les théories de la cancérisation chimique p. 111
- H. Poussel** : Sur les mécanismes des actions toxiques de l'hexachlorocyclohexane γ p. 114
- P. Gavaudan, H. Vogel et G. Debraux** : Etudes des propriétés rhizogènes de la β lactone de l'acide β isopropylmalonique p. 120
- G. Brebion et P. Gavaudan** : Etude de la photosynthèse des plantes aériennes par la méthode de Warburg p. 124
- G. Debraux** : Recherches sur les feuilles isolées en survie. p. 131
- G. Debraux et P. Gavaudan** : Recherches sur la prophylaxie du mildiou de la vigne par les composés organiques p. 138
- P. Gavaudan, G. Brebion, H. Poussel et M. P. Schutzenberger** : Etude pharmacodynamique des chimiorécepteurs de l'olfaction; (1) Principes et méthodes d'une étude thermodynamique de l'olfaction p. 147
- P. Gavaudan, H. Poussel et M. P. Schützenberger** : Etude pharmacodynamique des chimiorécepteurs de l'olfaction; (2) L'étude thermodynamique des séries homologues et les théories de l'olfaction p. 167
- N. Koboziëff et N. A. Pomriaskinsky-Koboziëff** : Possibilité de sélection sur l'anomalie de l'oreille externe chez la souris. p. 184
- M. Schutzenberger** : Remarques sur les relations aléatoires d'ordre p. 187

Revue générale.

- P. Gavaudan** : Echanges de matériaux figurés entre noyau et cytoplasme..... p. 205
-

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard Saint-Germain - PARIS

Étude pharmacodynamique des chimiorécepteurs de l'olfaction.

(I) *Principes et méthodes d'une étude thermodynamique de l'olfaction*

par P. GAUUDAN, G. BREBION, H. PUSSEL
et M. P. SCHÜTZENBERGER.

Dans ce travail, après un exposé critique concernant les méthodes utilisées jusqu'à présent pour étudier le mécanisme de l'olfaction et exprimer des seuils, on propose de donner une meilleure définition physique des conditions de déclenchement de la sensation olfactive en utilisant la notion d'activité thermodynamique. On propose d'exprimer les seuils de sensation en fonction de l'activité thermodynamique des vapeurs odorantes et on décrit des méthodes propres à déterminer directement les seuils en fonction de l'activité.

I. Examen des méthodes olfactométriques anciennes basées sur l'expression de la concentration des substances odorantes en poids ou sur des unités olfactives arbitraires.

Nous avons précédemment étudié les mécanismes de la narcose (1 et 2) et de l'excitation sapide en appliquant la notion d'activité thermodynamique (3 et 4). Nous avons considéré le problème de l'excitation gustative comme un problème pharmacodynamique normal susceptible d'être étudié par les méthodes classiques. Nous essayerons d'appliquer les mêmes principes à l'étude du mécanisme de l'olfaction. Ce mécanisme est encore à l'heure actuelle complètement obscur les hypothèses proposées sont nombreuses mais elles doivent faire l'objet d'un contrôle sévère, car les données sur les-

quelles elles reposent ont été établies dans des conditions expérimentales qui ne nous renseignent pas exactement sur l'état physique du système étudié.

Depuis ZWAARDEMAKER (5) et PASSY (6), les pionniers des études sur l'olfaction, on a l'habitude en physiologie des sensations d'exprimer les seuils olfactifs en poids de substance ou en M.g./l.

Nous ne reviendrons que très rapidement sur les diverses méthodes olfactométriques qui ont été utilisées jusqu'à présent.

Elles ont en général utilisé les principes suivants :

1° *Méthode de PASSY* (6). Dilution d'une quantité connue des substances odorantes dans l'alcool permettant d'obtenir par évaporation une concentration connue dans un volume d'air donné.

PASSY utilisait une bouteille d'un litre ; dans diverses variantes de cette méthode les auteurs ont employé des caissons de grande capacité permettant au sujet de respirer plus normalement.

2° *Méthode de ZWAARDEMAKER*. Cette méthode est elle-même inspirée de celle imaginée par REUTER (7). En principe on fait passer l'air inspiré sur une surface variable recouverte de substance odorante. Pratiquement on utilise deux tubes coulissant l'un dans l'autre et la mesure olfactométrique s'effectue par appréciation de la longueur sur laquelle l'air inspiré a lèché la surface odorante. Se basant sur les résultats obtenus avec des olfactomètres basés sur le principe, ZWAARDEMAKER a établi une notion d'« olfactie » qui n'a qu'une valeur purement relative et empirique et paraît n'avoir ni signification physiologique ni sens physique.

3° Divers osmoscopes à dilution ont été décrits ; notamment celui de BACH (8) qui comprend une série de flacons reliés par des tubulures ; l'appareil permet de diluer la vapeur contenue dans un premier récipient. Il faut citer également l'appareil de HOFFMAN et KOHLRAUSCH (9), basé sur le principe suivant. L'appareil comprend un réservoir de vapeur saturante et des burettes à mercure permettant de prélever une quantité donnée de cette vapeur de la diluer et de la faire respirer au sujet.

Connaissant la température, la pression de vapeur satu-

rante et le poids moléculaire de la substance, les auteurs calculaient les concentrations seuils en gr/L. L'appareil est certainement un des plus précis qui ait été proposé mais les résultats sont exprimés en concentrations en gr./L. Cet appareil a été perfectionné par MORIMURA (10) par addition de burettes supplémentaires et dispositifs thermostatiques, mais l'utilisation est la même.

II. Olfactométrie basée sur la notion d'activité thermodynamique de la vapeur odorante.

Dans toutes ces recherches les seuils olfactifs ont été exprimés en poids de substance ou en fraction de molécule-gramme par litre. L'olfactométrie, qui est à la base des recherches sur l'olfaction est donc elle-même fondée, comme on va le voir sur un principe inexact, qui ne peut servir à établir des comparaisons valables entre les seuils et la constitution chimique des substances. C'est là peut-être, une des causes qui ont empêché de pénétrer le mécanisme de l'olfaction jusqu'à présent.

En effet, lorsque l'on compare les seuils de deux alcools homologues de la série aliphatique, l'alcool méthylique et l'alcool octylique, par exemple, on indique simplement le poids de substance dans l'atmosphère ; mais ces alcools ont des tensions de vapeur très différentes, celle de l'alcool méthylique est de 95 mm. de mercure et celle de l'alcool octylique de quelques dixièmes de millimètre. Il en résulte que dans les deux cas l'état physique pourra être tout à fait différent comme nous le montrerons plus loin. On se trouve avec les deux alcools, aux concentrations données (en poids) à des distances très différentes de la tension de vapeur saturante. Cela revient

à dire que les rapports $\frac{p}{p^0}$, où p est la pression de vapeur partielle et p^0 la tension de vapeur saturante sont très différents.

Ces rapports $\frac{p}{p^0}$ ne sont autre chose que l'activité thermodynamique du système, que l'on représente par :

$$a = \frac{p}{p^0}$$

La valeur de ce rapport correspond à la tendance que

manifeste la substance à sortir de la phase gazeuse où elle se trouve. L'activité est une valeur relative. Celle de la pression de vapeur saturante est égale à l'unité. Nous ne reviendrons pas ici sur les notions de thermodynamique qui conduisent à cette valeur et qui ont fait l'objet d'exposés antérieurs (1 et 2) destinés aux biologistes.

Nous avons complètement renoncé dans cette étude à exprimer les seuils de sensation olfactive en fonction de concentrations en poids ou de fractions de molécule-gramme par litre d'atmosphère inspirée. Les seuils ont été exprimés en activités thermodynamiques. C'est la seule façon de comparer l'activité physiologique des substances odorantes en se plaçant dans les mêmes conditions physiques.

Nous avons étudié et mis en œuvre plusieurs méthodes :

1° Méthode activométrique basée sur le principe de l'olfactomètre de Hoffman et Kohlrausch.

On a vu que HOFFMAN et KOHLRAUSCH se sont servis d'un appareil leur permettant de diluer une quantité connue de vapeur saturante et de calculer à partir de cette dilution une concentration en poids.

Il est évident que cet appareil indique, en principe, directement l'activité de l'atmosphère conditionnée de cette façon. En vertu de la loi de Mariotte un volume donné de vapeur saturante amené à un second volume connu fournit une activité proportionnelle au rapport des volumes choisis.

Nous avons d'abord entrepris des déterminations de seuils avec un olfactomètre de HOFFMAN et KOHLRAUSCH dont le récipient de dilution était constitué par une burette de 100 cm³ et dont le récipient de mesure de vapeur saturante était une burette de 5 cm graduée au 1/100^e. Un volume de vapeur saturante, par exemple 0,1 cm³, était mesuré et introduit dans le récipient dilueur par la manœuvre des ampoules à mercure. Ces dernières, ainsi que les robinets de communication étaient manœuvrés de telle façon que la vapeur saturante était admise sous un léger vide réalisé dans le récipient de dilution ; on obtenait ainsi une légère détente créant une turbulence permettant le mélange. En effet, un des inconvénients de cet appareil est la fréquente médiocrité du mélange de la vapeur saturante avec l'air. Le second inconvénient réside dans la très faible quantité d'air à la disposition du sujet (100 cm³).

Pour remédier à ce dernier inconvénient nous avons construit un second appareil équipé avec une burette de dilution de 1.000 cm³ de capacité construite en verre épais. Pour éviter la manipulation d'une quinzaine de kilogs de mercure contenu dans un gros récipient destiné à être alternativement abaissé et remonté, le déplacement du métal était assuré par l'artifice suivant : l'extrémité inférieure de la burette de dilution était en relation avec un récipient pouvant être mis sous pression au moyen d'une bouteille à air comprimé. La montée du mercure dans la burette s'effectuait sous l'action de la pression de l'air, la descente se réalisait par détente au moyen d'un robinet. En outre, la burette était munie vers son extrémité inférieure et supérieure de deux canalisations reliées à une petite pompe en verre aspirante et foulante munie d'une soupape en verre ; ce dispositif était destiné à obtenir un mélange homogène de la dilution avant le refoulement vers les narines du sujet. Le sujet avait ainsi à sa disposition un litre de dilution de vapeur odorante ; ce volume pouvait être refoulé en un temps variable car on pouvait régler à volonté la vitesse d'ascension du mercure en agissant sur un robinet de commande reliant le pot de mercure sous pression à la burette de dilution. Malgré tous les perfectionnements qu'il comportait par rapport à l'appareil de HOFFMAN et KOHLRAUSCH cet appareil a été abandonné, car l'inconvénient commun des appareils de ce type est l'impossibilité d'étudier les phénomènes de fatigue ou de compensation des odeurs, d'une part, et la difficulté technique de la parfaite désodorisation lorsque l'on change de substance, d'autre part. L'appareil comportait une circulation d'air chaud permettant un lavage des canalisations, mais il était nécessaire de nettoyer périodiquement le mercure. En outre, l'adsorption par le mercure et par les parois en verre dans les conditions d'emploi constituait une cause d'erreurs dans la mesure des seuils.

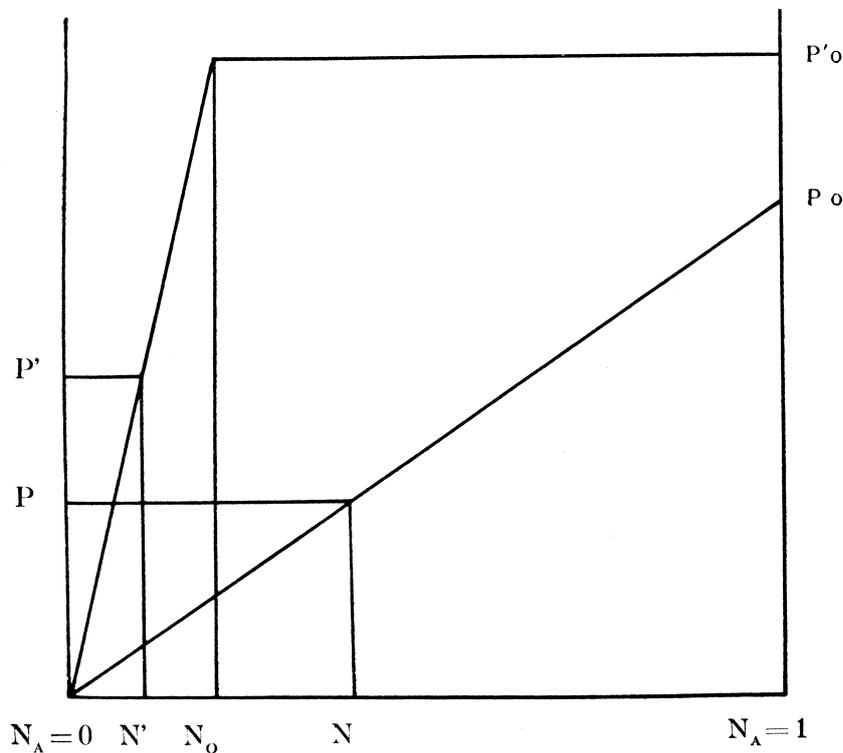
2° *Méthode activométrique basée sur l'obtention d'une valeur d'activité thermodynamique connue dans l'atmosphère en fonction d'une valeur d'activité thermodynamique connue en solution.*

a) *Principe de la méthode.*

Les résultats obtenus avec le précédent appareil n'étaient pas proportionnels aux difficultés considérables rencontrées

dans sa manipulation, nous nous sommes tournés vers une autre méthode beaucoup plus simple, dont la mise en œuvre est très facile et qui fournit des résultats rapides permettant d'orienter les recherches.

Le principe de la méthode est le suivant. Lorsqu'un liquide volatil pur est en équilibre avec sa vapeur dans une enceinte fermée l'activité dans les deux phases est égale à l'unité. C'est la définition de l'activité thermodynamique. Dans les deux phases le corps est à l'état pur, sous deux états différents, mais ses tendances à sortir de chaque phase pour pénétrer dans l'autre sont les mêmes. Si l'on désigne par p et p_0 les tensions de vapeur partielle et saturante, comme $p = p_0$ on aura nécessairement $p/p_0 = 1$. Si l'on considère le liquide pur, non mélangé à un solvant quelconque, sa concentration moléculaire désignée par N est égale à 1. L'activité est dans ce cas $a = N = 1$. Considérons maintenant le même liquide A miscible en toutes proportions avec un solvant B, le mélange cons-



tituant une solution idéale. La valeur de la tension de vapeur en fonction de la concentration moléculaire obéit à la loi des solutions idéales :

$$p = N \times p_0$$

La pression partielle est égale au produit de la concentration moléculaire par la pression de vapeur saturante. Lorsqu'il s'agit d'une substance non miscible en toutes proportions la loi des solutions idéales ne s'applique plus.

La droite représentant la variation de pression en fonction de la concentration possède une pente très différente parce qu'on atteint la pression p_0 pour une concentration moléculaire $N' = N_0$ plus petite que $N = 1$. La valeur de N_0 correspond à la solubilité du corps dans le solvant. La valeur p' de la tension de vapeur partielle n'est plus donnée par la précédente égalité ; la pression de vapeur augmente relativement plus vite, si bien qu'on a :

$$p' = k \times N' p_0$$

Il est également possible de représenter tout ceci d'une autre façon en fonction de l'activité thermodynamique.

Quand les substances sont miscibles en toutes proportions on a :

$$a = \frac{p}{p_0} = N$$

L'activité est égale à la concentration moléculaire.

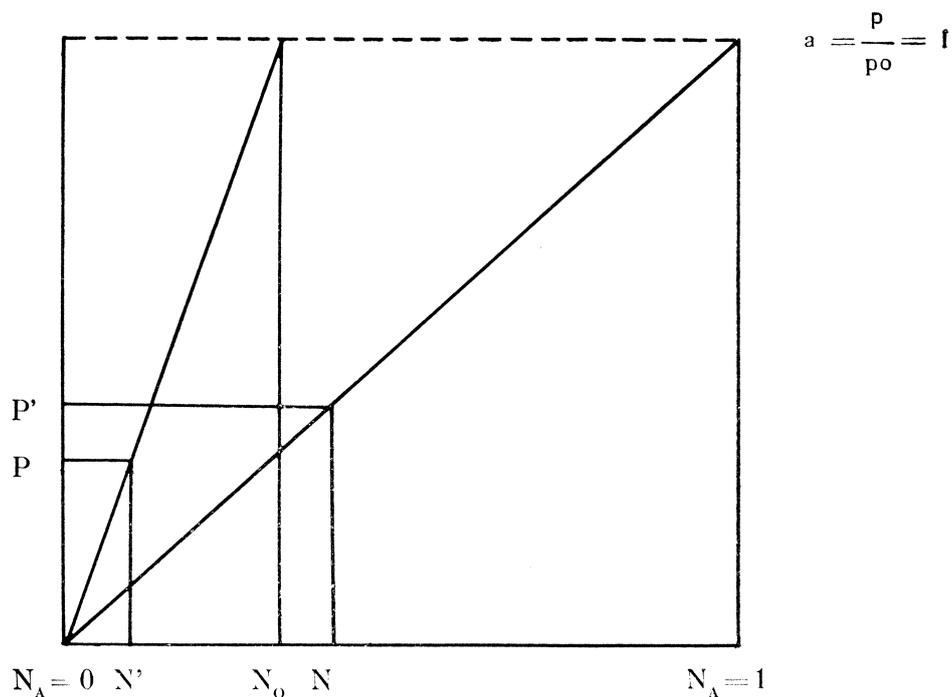
Quand les substances ne sont pas miscibles en toutes proportions on a :

$$\frac{p'}{p_0} = N' \times k$$

Ici l'activité n'est plus égale à la concentration moléculaire mais à cette dernière multipliée par un coefficient que l'on représente par γ et qui est le coefficient d'activité. Nous admettrons, bien que sans nul doute ceci ne soit qu'une approximation, que la valeur de γ correspond à l'inverse de la solubilité N_0 de la substance ou que

l'activité de la solution peut être représentée par $a = \frac{N'}{N_0}$. En réalité il faudrait connaître la courbe réelle des tensions de vapeur en fonction des concentrations moléculaires. Mais pré-

cisement pour les substances que nous allons étudier, comme pour celles que nous avons étudiées dans le cas de la narcose ou de l'excitation-sapide, ces valeurs de pression partielle ne sont pas connues et souvent nous ne possédons pas les valeurs des tensions de vapeur saturante. Nous supposerons donc qu'aux concentrations très faibles auxquelles nous avons affaire les solutions se comportent d'une façon suffisamment idéale. Nous n'avons d'ailleurs pratiquement pas l'embaras



du choix et se refuser à cette hypothèse c'est, pour le moment, renoncer à toute possibilité d'étude.

Dans quelques rares cas il sera possible de connaître commodément avec certitude la tension de vapeur de diverses solutions lorsque la valeur du coefficient d'activité sera connue et encore, à condition de se trouver dans le domaine des solutions diluées ; ce sera le cas des alcools, par exemple, dont les coefficients d'activité ont été mesurés expérimentalement. En principe, en vertu de ce qui précède nous admet-

trons qu'il nous suffira de disposer d'une solution d'activité thermodynamique connue dans une enceinte close pour connaître l'activité de la vapeur au-dessus de cette solution au moment où l'équilibre est atteint. Pratiquement on préparera des solutions qui seront des dilutions de titre connu par rapport à la solution saturante que l'on laissera se mettre en équilibre avec l'atmosphère dans un récipient clos. Le sujet respirera la vapeur ainsi obtenue et l'on mesurera ainsi des seuils olfactifs exprimés en activité thermodynamique à partir des solutions aqueuses des substances.

Mais auparavant il importe de se prémunir d'une cause d'erreur qui peut porter sur le détitrage de la solution dans certaines conditions. Tout d'abord, le volume de l'atmosphère surplombant la solution doit évidemment ne pas être trop considérable par rapport à la masse de substance contenue dans un volume donné de solution. On peut facilement apprécier l'erreur commise dans des conditions déterminées de rapports entre les volumes des phases au moment de l'établissement de l'équilibre. Si l'on place dans un récipient clos de deux litres, par exemple, un volume de un litre de solution à une activité de 0,01, l'activité de la vapeur et de la solution ne seront plus de 0,01 mais de $0,01 - x$ après établissement de l'équilibre. Cette diminution d'activité est proportionnelle à la quantité de substance susceptible de passer dans la phase gazeuse quand l'équilibre s'établit. Elle est proportionnelle aux volumes en présence et au coefficient de solubilité de la vapeur. On pourra calculer ainsi l'erreur que l'on commet lorsqu'on pense avoir dans l'atmosphère une activité de 0,01, par exemple, en partant d'une solution à cette activité pour des volumes égaux de vapeur et de solution.

Soit une solution d'alcool d'un volume d'un litre surmontée par un volume d'atmosphère de un litre. Pour que la vapeur soit à l'activité 0,01 il faut que la pression partielle p soit : $p_0 \times 0,01$.

On calculera le poids de substance contenue dans un litre de vapeur à cette pression, N étant la concentration en molécule gramme.

$$p(20^\circ) = \frac{22.400 \times 293 \times 760 \times N}{273 \times 1.000} = \frac{4.988.032 \times N}{273}$$

en arrondissant le numérateur on aura :

$$N = \frac{p \times 273}{5.000.000}$$

et la quantité Q_a en poids par litre d'air, le poids moléculaire de la substance étant M sera :

$$Q_a = \frac{p \times 273}{5.000.000} \times M = 0,000055 \times p \times M$$

D'autre part l'activité 0,01 de l'alcool dans l'eau sera atteinte quand la solution contiendra un poids donné par le raisonnement suivant :

l'activité est :

$$a = N \gamma$$

où N est égal au quotient du nombre de molécules m d'alcool par le nombre total de molécules d'alcool et de molécules d'eau $m + m'$ par litre de mélange. On peut négliger m au dénominateur et la valeur de m' est environ 55.

on aura donc :

$$a = 0,01 = \frac{m \times \gamma}{55}$$

$$\text{D'où } \frac{0,55}{\gamma} = m$$

le poids moléculaire étant M la quantité Q_c dans l'eau sera :

$$Q_c = \frac{0,55 \times M}{\gamma}$$

On connaît ainsi les quantités Q_a et Q_c de substance nécessaires pour produire une même activité 0,01 dans les phases vapeur et liquide. Le coefficient de détitrage lorsque l'on mettra en équilibre des volumes égaux d'air et de solution sera :

$$D = 1/ \frac{Q_c}{Q_a}$$

Nous avons calculé les indices de détitrage pour quelques alcools aliphatiques utilisés dans nos déterminations de seuils. Il est nécessaire de faire une remarque au sujet de l'alcool octylique. N'ayant pas trouvé dans la bibliographie la valeur de la tension de vapeur de ce corps à 20° nous avons dû l'extrapoler en admettant qu'en gros les tensions de vapeur des

alcools de la série aliphatique obéissent à la règle de TRAUBE. Dans ce cas le coefficient moyen $p_o n / p_o n + 1$ est égal à 3. De façon à être certains de ne pas commettre d'erreur grave par excès dans cette approximation nous avons calculé la pression de vapeur de l'alcool octylique à partir de celle de l'alcool amylique en prenant un coefficient de 2 seulement, ce qui est certainement un minimum. Même dans ces conditions l'erreur de détitrage commise sur l'alcool octylique est négligeable.

Alcools	M	p_o	γ	$Q_e / l L$	$Q_a / l L$	$\frac{Q_e}{Ca}$ I / —
Méthyl	32	95	1,5	11,73	0,0016	1/7330
Ethyl	46	43	3,6	7,03	0,0009	1/7800
Propyl	60	14	14,4	2,29	0,0004	1/4872
Butyl	74	4,4	53	0,76	0,0001	1/4293
Amyl	88	2,8	214	0,22	0,00015	1/1692
Octyl	130	0,3	12300	0,005	0,00002	1/250

Indice de détitrage dans la série des alcools pour des phases liquide et vapeur de volumes égaux

Comme on le voit, l'établissement d'une phase vapeur aux dépens d'une phase liquide dans un système où le rapport des phases est égal à l'unité abaisse le titre de la phase liquide, et par conséquent l'activité du système entier, d'une valeur oscillant entre quelques centièmes et quelques millièmes. Etant donné que pratiquement on se contente de connaître l'activité dans les meilleures conditions à un dixième près de sa valeur l'erreur commise par le détitrage sera complètement négligée.

Pratiquement nous avons appliqué les principes précédents au moyen des deux méthodes suivantes :

b) *Méthode statique de l'éprouvette.*

Cette méthode est d'une très grande simplicité car de simples éprouvettes d'un litre de capacité et des solutions saturées de substances odorantes suffisent. On réalise dans des séries d'éprouvettes d'un litre de capacité une série de solutions dont l'activité est connue par simple dilution de la solution saturante à essayer. On utilise des éprouvettes non graduées jusqu'au sommet laissant entre le sommet et la graduation un volume de 100 à 150 cm³ occupé par l'atmosphère.

Dans ces conditions le détitrage est encore plus faible bien entendu que celui qui a été calculé précédemment pour des volumes égaux des deux phases. On ferme avec la paume de la main ou mieux avec un rodage (éprouvettes spéciales) l'éprouvette correspondant à l'activité thermodynamique qui doit faire l'objet de l'essai et on agite très vigoureusement de façon à émulsionner l'atmosphère de l'éprouvette avec le liquide et à réaliser l'équilibre entre les deux phases. On débouche ensuite brusquement l'éprouvette sous le nez du sujet qui perçoit une bouffée très fugace de l'odeur essayée. Le sujet a auparavant senti dans les mêmes conditions une éprouvette témoin ne renfermant que de l'eau. En général après un court apprentissage avec un parfum caractéristique (salicylate de méthyle, alcool octylique, etc.), on peut procéder à des déterminations de seuil. Le sujet caractérise souvent l'odeur de l'éprouvette contenant de l'eau avec les vocables d'odeur de mouillé, d'eau battue, de vase, et la considère comme « odeur nulle » vis-à-vis de la première valeur d'activité pour laquelle il perçoit une sensation nouvelle correspondant au parfum introduit dans la solution à essayer.

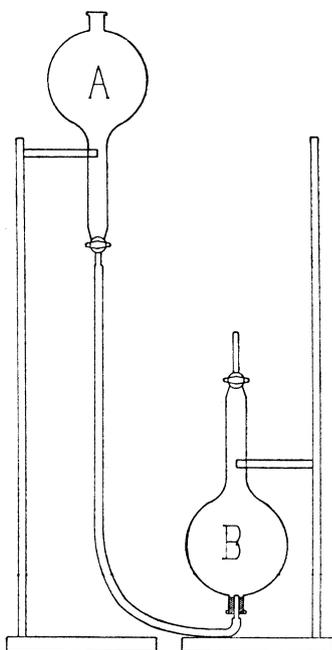
L'inconvénient de la méthode est de ne permettre qu'une sensation très fugace et de nécessiter une nouvelle manipulation si l'on veut faire sentir à nouveau l'odeur au sujet. Nous avons mis en œuvre une méthode semi-dynamique basée sur le même principe.

c) *Méthode semi-dynamique des deux ampoules à décantation.*

Alors que dans la précédente méthode la sensation ne peut être perçue que pendant un court instant (de l'ordre de la seconde), la seconde méthode permet d'insuffler vers les narines du sujet la vapeur odorante pendant une quinzaine de secondes de façon continue ou de pratiquer facilement plusieurs essais espacés de plus courte durée.

L'appareil comprend deux ampoules à décantation de 2 litres de capacité reliées entre elles par un tube de caoutchouc et remplies de solution odorante à la même activité thermodynamique. Les solutions sont obtenues, comme précédemment par dilution de solutions saturées ou de solutions titrées à une activité donnée à partir du coefficient d'activité, s'il

s'agit des alcools. Les ampoules sont fixées chacune à un support stable. L'ampoule B possède une orientation inverse de l'ampoule A, de telle façon que le sujet reçoive la vapeur odorante par le robinet de B. Cette disposition a de plus l'avantage d'éviter un freinage trop considérable du liquide venant de A, au niveau d'un second robinet et de conserver un déplacement de liquide assez rapide permettant une vi-

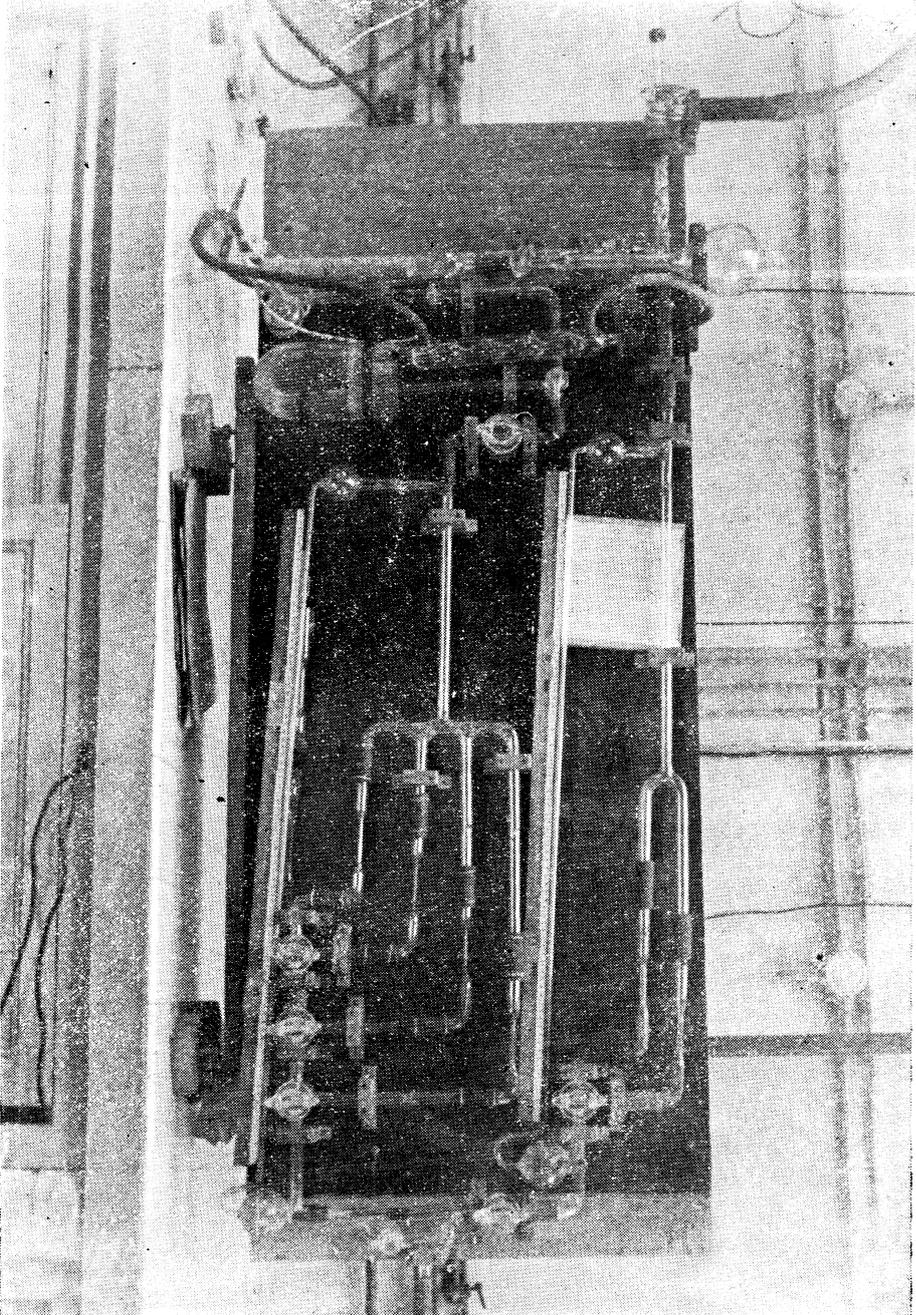


tesse d'insufflation relativement grande vers les narines du sujet. On amène le niveau du liquide à une graduation correspondant à un volume de 1 litre dans l'ampoule B qui sert d'échangeur entre l'atmosphère et le liquide, puis cette ampoule détachée de son support est agitée violemment, de façon à émulsionner l'atmosphère et le liquide et à réaliser rapidement l'équilibre des phases, comme dans la méthode de l'éprouvette. Puis l'ampoule B étant remise en place sur son support et son robinet ouvert, le sujet se met en position, une des narines placées au-dessus de ce robinet. Le robinet A est alors ouvert, ce qui permet le déplacement de la vapeur par le liquide venant de A par gravité. Cette méthode donne de bons résultats.

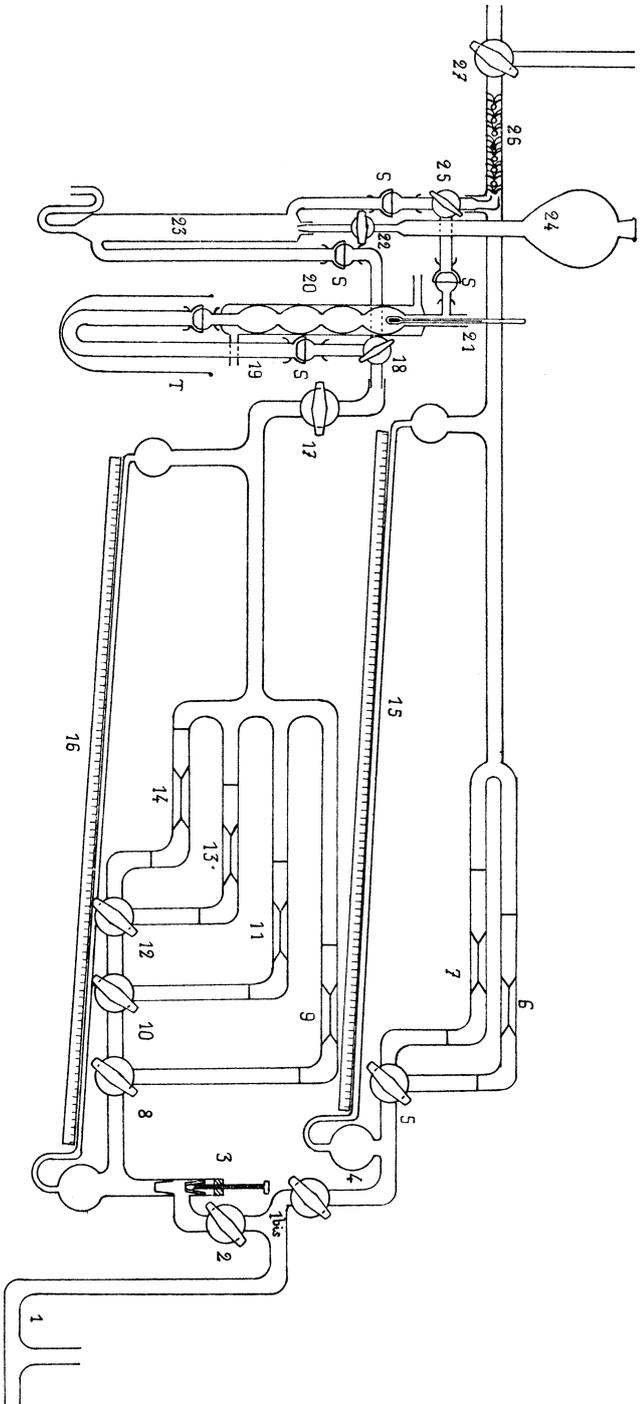
3° *Activomètre dynamique basé sur le principe du couplage de débitmètres assurant des débits de vapeur (saturante ou à une activité déjà connue) et d'air dans des rapports définis et variables à volonté.* (Photographie, schéma et légende pp. 161, 162, 163).

Nous avons réalisé un appareil permettant d'obtenir une activité connue, comme dans l'appareil statique dérivé de celui de HOFFMAN et KOHLRAUSCH, mais sous un débit constant. Le principe consiste à mélanger de façon continue des proportions connues de vapeur à la pression saturante ou à une pression partielle donnée et d'air pur.

L'appareil est constitué par une association de débitmètres à niveau de liquide permettant de contrôler à volonté dans certaines limites les débits d'air et de vapeurs odorantes. La source d'air est constituée par une turbine à air entraînée par un moteur électrique. Le courant d'air est partagé en 1 *bis* en deux parties. La plus grande partie du volume d'air total se dirige vers un débitmètre à grand débit pourvu de deux capillaires et d'un robinet à deux voies. Les débits peuvent varier dans de larges limites en utilisant les deux capillaires et la graduation du débitmètre. Une petite partie du volume d'air total peut être dirigée, grâce à un jeu de robinets vers une série de capillaires calibrés (9, 11, 13 et 14) en relation avec un second débitmètre ; un robinet et un pointeau (3) permettent de régler avec précision le débit dans cette partie de l'appareil. Les deux débitmètres ont été étalonnés en charge sur les deux séries de capillaires à grand et petit débit. Cet étalonnage a été effectué au moyen d'un gazomètre et d'une bouteille à air pour les capillaires à grand débit et pour les capillaires à faible débit de 8/10^e de mm. et 5/10^e de mm. Les capillaires à très faible débit de 1/10^e de mm. et 5/100^e de mm. ont été étalonnés par déplacement d'un index mobile dans un tube gradué. Une abaque a été ensuite construite pour les diverses combinaisons de capillaires à grand et petit débit en portant en coordonnées les graduations des débitmètres et les volumes débités. En pratique, dans ces essais on n'a utilisé que le capillaire à grand débit de 0,5 à 6 l. minute fonctionnant constamment sous un débit de 5.000 cm³ par minute. On a établi au moyen de l'abaque un tableau permettant d'obtenir directement en fonction de la graduation du débitmètre à petits débits l'activité pour les différents capillaires. Les divers ca-



Réalisation du débitmètre-actinomètre.



*Schéma du débitmètre-actinomètre.
(Légende page 163)*

1. Arrivée d'air.
 - 1 bis. Bifurcation vers 6 et 7 ou vers 9, 11, 13, 14.
 2. Dérivation d'air destinée à être soit saturée de vapeur, soit portée à une activité thermodynamique initiale donnée.
 3. Robinet pointeau de réglage de débit de la dérivation d'air pur.
 4. Robinet de réglage de débit d'air pur (grand débit).
 5. Robinet permettant le passage de l'air par les capillaires 6 et 7.
 6. Capillaire pour débits de 0 l. 500 à 6 litres minute.
 7. Capillaire pour débits de 2 litres à 15 litres minute.
 8. Robinet permettant le passage de l'air vers le tube capillaire 9 ou vers 10.
 9. Capillaire de $8/10^6$ de $\frac{m}{m}$ pour débits de 50 à 700 c.c. min.
 10. Robinet permettant le passage de l'air vers le tube capillaire 11 ou vers 12.
 11. Capillaire de $5/10^6$ de $\frac{m}{m}$ pour débits de 10 à 150 c. c. min.
 12. Robinet permettant le passage de l'air vers les capillaires 13 ou 14.
 13. Capillaire de $1/10^6$ de $\frac{m}{m}$ pour débits de 0,5 à 12 c. c. min.
 14. Capillaire de $5/10^6$ de $\frac{m}{m}$ pour débits de 0,1 à 1,5 c. c. min.
 15. Réglette graduée indiquant les débits des capillaires 6 ou 7.
 16. Réglette graduée indiquant les débits des capillaires 9 - 11 - 13 et 14.
 17. Robinet commandant le passage ou l'arrêt de l'air destiné à être saturé ou porté à une activité thermodynamique initiale connue après réglage au débit voulu par 3 et lecture sur 16.
 18. Robinet commandant le passage de l'air à travers 19 ou 23.
 19. Tube saturateur en U contenant le corps pur étudié.
 20. Réfrigérant.
 21. Thermomètre.
 22. Robinet permettant l'écoulement d'une solution d'activité thermodynamique connue dans l'échangeur 23.
 23. Echangeur rempli aux 3/4 de pierre ponce et contenant la solution d'activité thermodynamique connue.
 24. Réserve de solution d'activité thermodynamique connue.
 25. Robinet d'arrivée de la vapeur saturante ou de la vapeur à une activité thermodynamique connue.
 26. Mélangeur de vapeurs et d'air.
 27. Robinet permettant de diriger l'air chargé de vapeur odorante à une activité thermodynamique donnée soit vers l'extérieur de la pièce, soit vers le sujet en expérience.
- S. Rodages sphériques.
T. Thermostat.

pillaires permettent ainsi de débiter par minute un nombre de centimètres cubes représentant une fraction connue du débit total de 5.000 cm³ d'air. Cet air ainsi débité par les petits capillaires peut passer par le jeu d'un robinet à trois voies (18) dans deux parties différentes de l'appareil destinées à obtenir soit un débit de la vapeur saturante (19) soit un débit d'une dilution déjà connue de vapeur saturante (13) ; les volumes débités dans l'un et l'autre cas sont destinés à être mélangés à l'air du débitmètre à grand débit grâce à un robinet à deux voies et à un gicleur capillaire commun débouchant dans le courant gazeux principal. On s'est assuré, au moyen d'hydrogène sulfuré et de papier à l'acétate de plomb, que le courant d'air principal n'entraîne pas, par effet de succion, les vapeurs se trouvant dans le circuit en amont du capillaire. Primitivement le débitmètre-activomètre était destiné à obtenir une activité donnée à partir de la vapeur saturante. Cette dernière est obtenue dans un tube en U (19) contenant un peu de ponce imbibée de liquide odorant et dont les parois sont recouvertes d'un dépôt, dans le cas d'un corps odorant solide. L'air arrive par la branche de droite à raison de quelques centimètres cubes par minute. De façon à faciliter la saturation le tube en U est contenu dans un récipient thermostatique à 50° et est surmonté d'un réfrigérant ramenant la température des vapeurs à 20° (20). Un thermomètre permet de contrôler cette température. Cette méthode est convenable pour obtenir des débits correspondant à des activités variant entre quelques dix millièmes et quelques centièmes. Cet appareil peut être utilisé avec succès dans divers travaux de pharmacodynamie et de toxicologie chaque fois que l'on doit maintenir des êtres vivants dans une atmosphère renouvelée d'une substance active à une concentration ou une activité connues. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point. Cet appareil est plus pratique que les appareils basés sur le principe de la distribution continue d'une substance par atomisation mécanique ou par vaporisation thermique directe de quantités mesurées pondéralement ou volumétriquement.

Mais dès nos premières études sur l'olfaction nous nous sommes rendus compte que l'appareil ainsi conçu ne pourrait nous rendre les services que nous en attendions, beaucoup de seuils olfactifs se trouvant dans le domaine inférieur aux dix-millièmes. Or au-dessous des dix-millièmes l'appareil devient

inutilisable. Le débit de capillaires de diamètre inférieur à $1/10^{\text{e}}$ de mm. ne pouvait demeurer constant ni être connu avec une précision suffisante ; de faibles variations thermiques suffisaient à provoquer de grosses erreurs. Il était possible de reprendre des dilutions de vapeurs saturantes correspondant à des activités de $1/1.000^{\text{e}}$ et de les diluer à nouveau dans la marge de $1/10.000^{\text{e}}$ à $1/1.000.000^{\text{e}}$ par le jeu d'un second appareil analogue à celui que nous venons de décrire. Mais nous avons toutefois renoncé à cette complication et nous sommes bornés à ajouter à notre appareil un dispositif permettant de diluer les vapeurs provenant d'une dilution aqueuse de la substance à une activité thermodynamique connue. Nous avons vu précédemment que l'activité d'une vapeur au-dessus d'un liquide représentant une certaine dilution de la solution saturée était proportionnelle en gros à la valeur de cette dilution. On fait donc passer dans un tube échangeur (23) contenant de la ponce imbibée de solution aqueuse odorante à une activité connue, l'air provenant du circuit du débitmètre à faibles débits. On obtient ainsi, à volonté, des dilutions du $1/10^{\text{e}}$, $1/100^{\text{e}}$ ou $1/1.000^{\text{e}}$ de l'activité établie dans le tube à ponce. Ce tube est pourvu à sa partie supérieure d'un réservoir (24) de solution que l'on peut faire ruisseler très lentement, dans les expériences de longue durée. Ce tube est porteur à sa partie inférieure d'un siphon permettant l'évacuation du trop plein de liquide sans modifier le régime gazeux. On peut ainsi obtenir des valeurs d'activité de $1/1.000.000^{\text{e}}$ par exemple et au-dessous. Nous avons vérifié que les résultats ainsi obtenus correspondaient avec ceux obtenus par la simple méthode de l'éprouvette.

Notons toutefois que l'activomètre dynamique permettra l'étude de la variation du seuil d'activité thermodynamique en fonction de la vitesse ainsi que celle d'autres problèmes inabordables par la méthode de l'éprouvette ou par celle des deux ampoules à décantation. Enfin l'activomètre dynamique peut être utilisé dans diverses recherches pharmacodynamiques où il est indispensable de soumettre des êtres vivants à l'action d'atmosphères renouvelées contenant des teneurs définies de substances volatiles. Nous reviendrons ultérieurement sur cette application particulière, notamment en ce qui concerne l'étude de certains insecticides.

On étudiera dans un travail suivant les premiers résultats de l'étude thermodynamique du déclenchement de la sensation olfactive.

*Laboratoire de Pharmacodynamie du Ministère
de la Santé Publique au Centre d'Etudes du Bouchet.*
Mai 1948.

BIBLIOGRAPHIE

- P. GAVAUDAN, M. DODE et H. POUSSEL : La toxicologie générale et la notion d'activité thermodynamique. *Memor. des Serv. Chim. de l'Etat*, 13, 1944, 384-423.
- M. DODE, P. GAVAUDAN et H. POUSSEL : Contribution à l'Etude de la narcose par les narcotiques indifférents. *Memor. des Serv. Chim. de l'Etat*, 32, 1946, 388-409.
- P. GAVAUDAN, M. P. SCHUTZENBERGER et H. POUSSEL : L'excitation des chimio-récepteurs de la langue par les substances du groupe des narcotiques indifférents et la règle thermodynamique de la narcose. *C. R. de l'Ac. des Sc.*, 224, 1947, 1525-1527.
- P. GAVAUDAN, H. POUSSEL et M. P. SCHUTZENBERGER : Le mécanisme physico-chimique de l'excitation sapide et la notion d'excitant indifférent. *C. R. de l'Ac. des Sc.*, 226, 1948, 751-752.
- H. ZWAARDEMAKER : *L'odorat*, Paris, 1925, 302 p.
- J. PASSY : *C. R. de la Soc. de Biol.*, 44, 1892, 84-88 et 239-243.
- C. REUTER : Demonstration eines speciall zu klinischen zwecken bestimmten Riechmessers. *Verhandl. d. Gesell. deut. Naturf. u. Aerzte*, 70, pt. 2., 311-313, Leipzig.
- BACH : *Gesundheits, Ing.*, 60, 1937, 222-225.
- HOFMAN et KOHLRAUSCH : *Bioch. Zeit.*, 156, 1925, 287.
- S. MORIMURA : Untersuchungen über den Geruchsinn. *The Tohoku Jour. of exper. Med.*, 22, 1933-1934, 417-448.