

PHARMACODYNAMIE CELLULAIRE. — *Le problème de la spécificité chimique dans les différences génétiques de sensibilité gustative.* Note de MM. **PIERRE GAVAUDAN** et **MARCEL-PAUL SCHÜTZENBERGER**, transmise par M. Robert Courrier.

On discute d'une erreur de méthode constatée dans l'étude du problème de la spécificité chimique en relation avec les différences génétiques de sensibilité gustative. La nécessité de l'expression des seuils sensoriels en activités thermodynamiques est démontrée par des exemples.

On sait, surtout depuis les recherches systématiques de Fox, Snyder, Blakeslee et Salmon (¹), qu'il existe chez certains individus un affaiblissement caractéristique de la sensibilité gustative à des substances telles que la phénylthiourée. Ce fait a été l'objet d'assez nombreux travaux statistiques et génétiques. La classification en individus relativement sensibles (S) et non sensibles (NS) (*tasters* et *non-tasters* des auteurs anglo-américains) correspond à une distribution bimodale des seuils sensoriels aux substances sapides.

Les chercheurs ont tenté de déterminer s'il existait une relation entre l'insensibilité relative à la phénylthiourée et à d'autres substances de constitutions analogues ou différentes et se sont livrés rapidement à des considérations sur le rôle des modifications structurales.

Sans discuter ici les résultats et les problèmes statistiques ou génétiques, nous nous bornerons à des remarques d'ordre méthodologique susceptibles d'amener une révision de quelques conclusions et en particulier de certaines de celles récemment tirées par Harris et Kalmus (¹).

Jusqu'à présent les auteurs ont toujours exprimé les seuils en concentrations, de façon incorrecte, en faisant abstraction des données énergétiques fondamentales que l'on doit connaître lorsque l'on cherche les relations entre l'intensité ou le mécanisme d'un phénomène toxique et la structure moléculaire.

Nous avons montré avec Poussel et Schützenberger (²) que l'on devait introduire la notion d'activité thermodynamique dans l'étude de la gustation comme dans celle de tout problème pharmacodynamique. Pour la sensation amère il paraît exister au moins deux classes d'excitants ou de mécanismes d'excitation : les substances *indifférentes* du type des narcotiques indifférents d'Overton agissent *physiquement* à des valeurs d'activité comprises entre environ 0,01 et l'unité; les substances du type *chimique* ou *spécifique* agissent à

(¹) Voir H. HARRIS et H. KALMUS, *Ann. of Eugenics*, 15, part. I, 1949, p. 32-45.

(²) P. GAVAUDAN, H. POUSSEL et M. P. SCHÜTZENBERGER, *Comptes rendus*, 224, 1947, p. 1525-1527; 226, 1948, p. 751-752.

des valeurs de l'ordre des millièmes ou inférieures. On ignore si cette distinction correspond à des mécanismes différents pour un même type de récepteur ou à des récepteurs différents.

En l'absence de données complètes sur les hydrosolubilités ⁽³⁾ nous ne pouvons transformer en activités thermodynamiques qu'une partie des résultats de Harris et Kalmus, mais les exemples cités suffisent à notre démonstration.

L'urée, sans phénomène bimodal, possède un seuil unique de 0,007. La thiourée possède deux seuils, de 0,002 (S) et 0,04 (NS) et de même la phénylthiourée avec 0,001 (S) et 0,17 (NS). Le seuil de l'urée est intermédiaire entre les seuils des substances spécifiques et indifférentes, mais toutefois plus voisin de celui de ces dernières. La thiourée et la phénylthiourée ont nettement deux seuils correspondant pour les non sensibles (NS) à un phénomène de type physique et pour les sensibles (S) à un phénomène de type spécifique. Il est évident qu'une même substance peut agir selon les deux mécanismes. Bien que ne pouvant calculer les activités pour toutes les substances étudiées par Harris et Kalmus, on peut penser, d'après la valeur des rapports NS/S exprimés en concentrations, que les mêmes remarques s'appliqueraient à l'acétylthiourée et à la thioglyoxaline (NS/N = 77 et 55). Enfin Harris et Kalmus ont conclu que l'introduction d'un groupe phényl dans la thiourée abaisse fortement le seuil à la fois pour les S et NS. Mais en réalité l'addition d'un phényl à la thiourée modifie à peine le seuil pour les S (de 0,002 à 0,001 et le relève pour les NS (de 0,04 à 0,17).

Ces faits pourraient s'expliquer ainsi :

- 1° la phénylthiourée agit aussi comme toxique spécifique;
- 2° quand la toxicité physique est en jeu il est de règle que les substances les moins solubles agissent à l'activité la plus élevée, et c'est ce qui explique la montée de l'activité du seuil par addition d'un phényl donnant un composé moins soluble, conclusion opposée à celle de Harris et Kalmus.

Ces seuls exemples suffisent à montrer l'erreur de méthode dont sont actuellement entachées les recherches des généticiens et psycho-physiologistes préoccupés des relations entre la valeur des seuils sensoriels gustatifs et la constitution moléculaire.

⁽³⁾ HODGMAN, *Handbuch of Chem. and Phys.*, 30^e édit., 1948.