

L'existence de ces attributs vasculaires, à notre avis, constitue une donnée de première importance. Qui commande aux vaso-moteurs influence, en effet, les œdèmes, les épanchements, les stases, la régularité de la circulation, la formation des sucs glandulaires, etc. Je sais bien qu'on a nié la réalité de ces attributs; toutefois, il me sera bien permis de remarquer que les noms de Morat, d'Arloing, de Gley, en pareille matière, dans des questions aussi spéciales, ont une certaine autorité. Or, ces auteurs admettent pleinement que les substances d'origine bacillaire actionnent la contraction des capillaires; la pathologie fournit, d'ailleurs, une foule de preuves proclamant la réalité du fait. — Il est juste, d'autre part, de remarquer que ces expérimentateurs ont fait de ces problèmes de vaso-motricité un objet de recherches sans cesse reprises par eux; il s'agit là d'un domaine qu'ils ont maintes fois exploré. Si donc, sur le terrain de la physiologie, nous commettons une erreur, nous aurons du moins l'excuse de nous tromper en bonne compagnie, puisque les physiologistes sont avec nous. — S'il s'agissait de chimiotaxie, je comprendrais les hésitations; j'admettrais même des préférences en faveur de l'opinion de Massart et Bordet; la manière de voir de ces savants, dans ces études de chimiotaxie, pèse, à juste titre, d'un grand poids. Mais, d'un commun accord, laissons la chimie aux chimistes, la botanique aux botanistes, l'histologie aux histologistes, la médecine aux médecins. — Il faut savoir combien sont délicates les tentatives ayant pour but d'interroger la circulation des plus petits vaisseaux; il faut connaître quelle ingéniosité ont exigée de la part des Chauveau, des Marey, des François-Franck, etc., les appareils destinés à ces travaux! Du reste, puisque le débat pendant est d'essence de physiologie pure, je demande qu'on le soumette à des physiologistes; si l'on en découvre un, un seul, qui soutienne qu'il convient de procéder suivant la méthode de nos contradicteurs, non d'après la nôtre, je me déclare vaincu<sup>(1)</sup>.

Si j'insiste sur ce point, c'est que ces actions vaso-motrices sont de première importance; avec des capillaires élargis, dilatés, les plasmas, les humeurs germicides, les cellules, les leucocytes phagocytaires, sortent plus aisément; avec des capillaires rétrécis, contractés, les moyens de défense sont réduits; la protection est moins efficace. D'autre part, ces congestions ou ces anémies locales changent la constitution des milieux, des terrains, partant influencent notablement l'infection.

Qu'il s'agisse des effets locaux ou des troubles généraux, c'est, en partie, à la faveur de ces effets vaso-moteurs que la tuberculine, que la maléine provoquent ces réactions qui n'ont pas, je l'ai montré avec le professeur Bouchard — Arloing l'a également placé en lumière — la spécificité que l'on supposait, que l'on suppose encore. — Assurément, dans la foule de ces composés, on découvre des sécrétions spéciales, c'est-à-dire

cellule peut être modifiée dans sa physiologie, sans l'être dans son anatomie. Tous les jours, du reste, on voit diminuer ces désordres sans lésions.

<sup>(1)</sup> Voy. *Revue générale des sciences*, janvier 1895. — Les toxines, mécanisme de leur action. CHARRIN.

des sécrétions dérivant toujours du même agent, engendrant les mêmes symptômes, les mêmes lésions, étant seules capables de les faire naître; mais il ne faut pas entendre ce terme dans un sens trop étroit, trop absolu.

Quoi qu'il en soit, qu'il s'agisse de ces propriétés ou d'attributs moins particuliers, il demeure établi que ces propriétés des sécrétions bactériennes permettent à ces sécrétions d'agir sur l'histologie des tissus, sur la teneur des plasmas, sur le fonctionnement des organes, sur la nutrition; il demeure établi que ces propriétés peuvent agir sur l'anatomie, la chimie, la physiologie de l'économie. — Les connaissances concernant l'analyse de ces produits bactériens, nous le rappelons, sont trop sommaires, du moins pour le moment, pour que l'on puisse appliquer à leur étude les lois de Rabuteau, de Richet, de Poluta, de Mendeleef, etc., lois relatives au poids moléculaire, au poids atomique, au rôle de l'introduction des groupes hydroxyle, amidogène, des radicaux alcooliques ou autres, etc., lois relatives à l'action sur la contraction de la substance active, à la condensation de cette substance, etc. — Il importe, du reste, de voir, à cet égard, quelles sont les notions que nous possédons sur la structure, sur la composition de ces produits.

## CHAPITRE X<sup>(1)</sup>

### LES SÉCRÉTIONS MICROBIENNES — LEURS PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

HISTORIQUE. — PRODUITS PUTRIDES. — PTOMAINES. — SÉCRÉTIONS MICROBIENNES ALCALOÏDIQUES, ALBUMOSIQUES.

#### PREMIÈRE PARTIE

Propriétés générales des toxines ou sécrétions des ferments figurés. — Historique. — Produits de la putréfaction. — Ptomaines. — Travaux de Gaspard, Panum, Selmi, Gautier, etc. — Origine des sécrétions microbiennes. — Procédés suivis par les bactéries pour métamorphoser la matière.

#### DEUXIÈME PARTIE

Toxines microbiennes alcaloïdiques. — Extraction. — Propriétés générales. — Toxines alcaloïdiques de la putréfaction. — Toxines alcaloïdiques des microbes pathogènes. — Toxines microbiennes albumosiques. — Extraction. — Propriétés générales.

#### I

Propriétés générales des toxines microbiennes. — HISTORIQUE. — La découverte des substances toxiques formées de toutes pièces aux dépens des matières putréfiées ou virulentes est bien antérieure à la microbio-

<sup>(1)</sup> Pour la rédaction de ce chapitre, on a fait appel à la haute compétence de M. le professeur HUGOUNENQ, qui a bien voulu accepter.

logie. Dès le commencement de ce siècle, en 1822, Gaspard et Stick constataient que les extraits cadavériques pouvaient donner la mort, quand on les injectait sous la peau d'un animal. Ces observations furent confirmées par plusieurs expérimentateurs (Magendie, Darcet, Sédillot); elles ne dépassèrent cependant pas le domaine de la physiologie proprement dite. Aucun de ces savants n'avait songé à isoler chimiquement les substances toxiques dont il avait étudié les effets sur l'organisme, les connaissances chimiques étaient alors trop élémentaires, les procédés d'investigation trop primitifs.

Bien que les travaux de Panum, publiés<sup>(1)</sup> en 1856, n'aient pas abouti à des résultats beaucoup plus précis que ceux de ses devanciers, le mémoire du savant danois marque cependant un progrès important sur les recherches antérieures. Le premier, Panum essaya de séparer sommairement les produits toxiques formés au cours de la putréfaction et fut conduit à admettre que, si les matières putréfiées cédaient à l'alcool une partie de leurs éléments toxiques, une autre portion était au contraire insolubilisée par ce dissolvant. Nous verrons par la suite que cette observation remarquable a été le point de départ d'un grand nombre de découvertes, et qu'elle peut servir de guide dans cet ordre d'investigations.

Encore aujourd'hui, et malgré les progrès accomplis depuis quarante ans, quand il s'agit de déterminer la nature des poisons bactériens, beaucoup d'expérimentateurs s'en tiennent à l'expérience de Panum. C'est d'ailleurs un bon critère pour une classification naturelle des toxines microbiennes qui sera développée ultérieurement. Pendant plus de dix ans, de 1856 à 1868, au moment même où Pasteur constituait les bases scientifiques de la bactériologie par ses travaux mémorables sur les fermentations, la physiologie n'ajouta rien de nouveau aux résultats acquis par la génération précédente. Ce n'est pas que les observations, les mémoires, les thèses aient fait défaut pendant cette période. En 1864 et 1865, Weber<sup>(2)</sup> publiait quelques recherches; en 1866, Hemmer<sup>(3)</sup>, Schweninger<sup>(4)</sup>, W. de Raison<sup>(5)</sup>, Dupré et Bence Jones<sup>(6)</sup>, Hager<sup>(7)</sup>, l'année suivante Müller<sup>(8)</sup>, Weidenbaum<sup>(9)</sup>, Schmitz<sup>(10)</sup>, multipliaient les

<sup>(1)</sup> PANUM, *Virchow's Arch.*, t. XXVII, XXVIII et XXIX, et *Annales de chimie et de phys.*, 5<sup>e</sup> série, t. IX, p. 550.

<sup>(2)</sup> WEBER, *Deutsche Klinik*, 1864, 48-51; 1865, 2-8.

<sup>(3)</sup> HEMMER, *Experimentale Studien über die Wirkung faulender Stücke an den thierischen Organen*. München, 1866.

<sup>(4)</sup> SCHWENINGER, *Ueber die Wirk. faul. org. Subst.* München, 1866.

<sup>(5)</sup> W. DE RAISON, *Notes expér. relativ. à la conn. de l'int. putride. Thèse inaug.* Dorpat, 1866.

<sup>(6)</sup> DUPRÉ et BENCE-JONES, *Pharm. Centralhalle*, XVI, 10, et *Zeitschrift für Chemie und Pharm.*, 1866.

<sup>(7)</sup> HAGER, *Pharm. Centralhalle*, XVI, 8, 1866.

<sup>(8)</sup> MUELLER, *Étude expér. sur une cause de maladie ou de mort. Le poison dit putride contenu dans les matières putrescentes. Thèse inaug.* Munich, 1867.

<sup>(9)</sup> WEIDENBAUM, *Ét. expér. sur l'isol. du pois. putr. Thèse inaug.* Dorpat, 1867.

<sup>(10)</sup> SCHMITZ, *Sur la question du pois. putr. Thèse inaug.* Dorpat, 1868.

tentatives pour isoler les poisons putrides; ils ne réussissaient qu'à confirmer les observations de leurs devanciers, n'apportant eux-mêmes ni un fait nouveau, ni une idée nouvelle.

Par contre, Bergmann<sup>(1)</sup> isola, en 1868, de la levure de bière putréfiée, un corps azoté cristallin qu'il étudia, en collaboration avec Schmieberg<sup>(2)</sup> et auquel les deux savants donnèrent le nom de *sepsine*. Quelque temps après, Zuelzer et Sonnenschein<sup>(3)</sup> isolaient du produit de la putréfaction une substance azotée dont l'action physiologique était comparable à celle de l'atropine. Rörsch et Fassbender<sup>(4)</sup>, puis Schwanert<sup>(5)</sup>, extrayaient d'un cadavre en putréfaction un corps amorphe voisin de la digitaline, tandis que Dupré et Bence Jones en retiraient une substance fluorescente en solution sulfurique qui, en raison même de ce dichroïsme, fut rapprochée de la quinine et désignée sous le nom de *quinoidine animale*.

C'était là un premier pas dans la voie de la différenciation chimique des poisons putrides. Gautier devait aller plus loin et montrer que la putréfaction des albumines entraînait la formation de corps azotés, nettement alcaloïdiques et dont l'apparition était constante au cours des fermentations putréfactives subies par des matières protéiques<sup>(6)</sup>. De ce chef, la genèse des toxines n'avait plus l'intérêt d'un fait isolé, elle prenait l'importance d'une loi chimique d'ordre général; néanmoins, il fallut la consécration, toujours retentissante, des applications toxicologiques pour attirer l'attention du public médical sur la portée de ces nouvelles conquêtes. Quand le médecin-légiste italien Selmi<sup>(7)</sup> eut donné la démonstration que l'estomac et les tissus des sujets ayant succombé à une mort naturelle, contenaient des substances de tous points identiques avec les alcaloïdes végétaux, l'étude des *ptomaines* passa au premier plan de l'actualité; les travaux se multiplièrent, et c'est à cette date qu'il faut rapporter les recherches de Brouardel et Boutmy<sup>(8)</sup>, Gianetti et Corona<sup>(9)</sup>, Spica<sup>(10)</sup>, Pouchet<sup>(11)</sup>, Ogston<sup>(12)</sup>, Koch<sup>(13)</sup>, Guareschi et Mosso<sup>(14)</sup>, Morelle<sup>(15)</sup>, Bouchard<sup>(16)</sup>, Lépine et Aubert<sup>(17)</sup>, R. Würtz, Villiers<sup>(18)</sup>,

<sup>(1)</sup> BERGMANN, *D. putr. Gift u. d. putr. Inf.* Dorpat, 1868.

<sup>(2)</sup> BERGMANN u. SCHMIEBERG, *Centralblatt f. d. med. Wissensch.*, 52, 1868.

<sup>(3)</sup> ZUELZER u. SONNENSCHN, *Berl. klin. Wochenschr.*, 12, 1869.

<sup>(4)</sup> RÖRSCH u. FASSENDER, *Ber. der deutschen chem. Gesell.*, 1864, 1869.

<sup>(5)</sup> SCHWANERT, *Ber. der deutschen chem. Gesell.*, 141, 1869.

<sup>(6)</sup> GAUTIER, *Chimie appliquée à la physiol., à la pathol. et à l'hygiène*. Paris, Savy, 1874.

<sup>(7)</sup> SELMI, *Acad. di Bologna*, janvier 1872.

<sup>(8)</sup> BROUARDEL et BOUTMY, *Ann. d'hyg. et de méd. lég.*, 5<sup>e</sup> série, t. IV, p. 555, 1880.

<sup>(9)</sup> GIANETTI et CORONA, *S. alcal. cadaver o ptom. del Selmi*. Bologne, 1880.

<sup>(10)</sup> SPICA, *Gaz. chim. ital.*, p. 492, 1880.

<sup>(11)</sup> POUCHET, *Thèses de Paris*, 1880.

<sup>(12)</sup> OGSTON, *Brit. med. Journ.*, 1881.

<sup>(13)</sup> KOCH, *Mittheil. aus dem kais. Gesundheitsamt*, t. I.

<sup>(14)</sup> GUARESCHI et MOSSO, *Arch. ital. di biol.*, 1882.

<sup>(15)</sup> MORELLE, *Thèses de Paris*, 1886.

<sup>(16)</sup> BOUCHARD, *Bull. de la Soc. de biol.*, p. 665, 1884.

<sup>(17)</sup> LÉPINE et AUBERT, *Comptes rendus*, juillet 1885.

<sup>(18)</sup> VILLIERS, *Comptes rendus*, 1884.

Marino Zuco <sup>(1)</sup>, Böcklisch <sup>(2)</sup>, Moriggia <sup>(3)</sup>, Capitan et Charrin <sup>(4)</sup>.

Ces auteurs avaient étendu le champ des recherches ouvert par Selmi et Gautier : aucun d'entre eux cependant n'avait appliqué dans toute leur rigueur les méthodes précises de la chimie générale. L'existence des alcaloïdes bactériens toxiques ou *ptomaines* était irrévocablement démontrée ; leur analogie chimique, bien mise en évidence, leur action sur l'organisme étudiée et approfondie. Il était réservé à Gautier et Étard <sup>(5)</sup>, à Nencki <sup>(6)</sup>, à Brieger, à Ladenburg, à Echsner de Coninck, à Griffiths <sup>(7)</sup> et à quelques autres savants, d'isoler ces bases putréfactives, d'en faire l'analyse élémentaire, d'en déterminer la formule, quelquefois même d'en effectuer la synthèse, en un mot, de donner à l'histoire des ptomaines la précision et la rigueur qu'on impose à bon droit aux données classiques de la chimie pure.

Jusqu'à présent, les auteurs qui ont attaché leur nom à l'étude des ptomaines s'étaient peu préoccupés des conditions biologiques de leur formation. S'adressant à des produits putrides, c'est-à-dire envahis par des microorganismes de toute espèce, ils n'avaient vu dans l'histoire des bases putréfactives qu'un chapitre nouveau de la chimie organique. Cependant, des découvertes d'une importance capitale modifiaient l'orientation des sciences biologiques, la microbiologie s'était constituée, et les travaux de Pasteur, d'abord ignorés ou méconnus d'un grand nombre de médecins, avaient fini, après quelque résistance, par recueillir des adhésions de plus en plus nombreuses, et enfin par bouleverser la pathologie de l'étiologie à la thérapeutique, de fond en comble par conséquent, entraînant la médecine dans une révolution telle qu'elle n'en a jamais connu de pareille.

« Combien ne seraient pas nombreuses les occasions où les germes, s'ils existaient dans l'économie, pourraient se multiplier ? Vraisemblablement, avec de pareils hôtes, la vie deviendrait promptement impossible ; témoin le cortège de maladies que beaucoup des meilleurs esprits sont portés aujourd'hui à attribuer à des développements parasitaires de cette nature. Des médecins très autorisés s'accordent maintenant à penser que les questions de contagion et d'infection trouveront, dans une étude approfondie des ferments, des solutions aux obscurités qu'elles soulèvent <sup>(8)</sup>. »

<sup>(1)</sup> MARINO ZUCO, *Ber. der deutsch. chem. Gesell.*, p. 1045, 1884.

<sup>(2)</sup> BÖCKLISCH, *Ber. der deutsch. chem. Gesell.*, p. 86 et 1922, 1885.

<sup>(3)</sup> MORIGGIA, Expériences de physiotoxicologie sur l'hydrate de triméthylammonium et le chlorhydrate de triméthylamine. Rome, 1885.

<sup>(4)</sup> CAPITAN et CHARRIN, *Bull. de la Soc. de biol.*, p. 862, 1882.

<sup>(5)</sup> GAUTIER et ÉTARD, *Comptes rendus*, 1885.

<sup>(6)</sup> NENCKI, *Journ. für prakt. Chem.*, t. XXVI, 1882.

<sup>(7)</sup> Les recherches d'Echsner de Coninck et celles de Griffiths figurent aux *Comptes rendus*. Brieger a publié ses travaux dans plusieurs brochures éditées par Hirschwald à Berlin. Les recherches de Ladenburg ont paru dans les *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*.

<sup>(8)</sup> PASTEUR, *Études sur la bière*, p. 40 et 41. Paris, Gauthier-Villars, 1876.

L'auteur de ces lignes ne se doutait sans doute pas de la prodigieuse et rapide fortune qui, deux ou trois ans après, devait être celle des doctrines pastoriennes. Par contre, il exprimait la crainte que plusieurs ne fussent tentés d'étendre outre mesure les faits acquis par lui, et pour prévenir les enthousiasmes irréfléchis et les négations systématiques, il réclamait le contrôle de l'expérience <sup>(1)</sup>.

Cette réserve n'était pas inutile ; car, au début, les découvertes de Pasteur ne furent pas toujours bien interprétées, même par ceux qui se réclamaient le plus volontiers de ses doctrines. Le microbe fut seul visé. Considéré comme la cause première et unique de la maladie, il devint l'objet des préoccupations exclusives et le sujet d'études où rien ne laissait voir que l'être monocellulaire évoluait dans un milieu chimique et qu'il y provoquait des modifications profondes susceptibles d'entraîner à leur suite la maladie et la mort.

Le triomphe des idées de Pasteur marque un recul, ou tout au moins un temps d'arrêt, dans l'étude des toxines microbiennes. Bien qu'elle fût née dans un laboratoire de chimie, la bactériologie, à ses débuts, fut exclusivement morphologique, et il ne fallut rien moins que le travail classique de Guignard et Charrin sur le polymorphisme du bacille pyocyanique pour démontrer l'inanité de la morphologie bactériologique.

En même temps, une pléiade d'expérimentateurs, Chauveau, Bouchard, Charrin, Brieger, Arloing et beaucoup d'autres à leur suite, travaillaient par toutes leurs découvertes à montrer le rôle de plus en plus important des produits solubles fabriqués par les microorganismes au cours de ces fermentations. Ils établissaient sur des preuves irréfutables que les milieux de culture où des microbes avaient vécu et s'étaient multipliés, possédaient, en l'absence de tout germe, des propriétés toxiques qui leur appartenaient en propre, et qui devaient être rattachées à des substances purement chimiques, résidus de l'activité cellulaire des microorganismes. La théorie des produits solubles, constituée peu à peu, gagnait rapidement d'importance ; des faits nombreux l'ont si solidement établie qu'elle est aujourd'hui universellement admise. La microbiologie semble avoir pris à son compte le vieil adage des alchimistes : *Corpora non agunt nisi soluta*.

Il n'est plus guère de mémoire consacré à une bactérie quelconque où une place, quelquefois considérable, ne soit faite à l'étude des matériaux de sécrétion ; la description des formes perd en importance ce que gagne l'étude des produits sécrétés. Il serait trop long d'énumérer ici tous les auteurs qui ont contribué à faire entrer la science dans cette phase nouvelle, si riche de promesses, et déjà si féconde en résultats acquis ; ces recherches trouveront leur place naturelle aux chapitres suivants.

Mais ce qui a été exposé de cet historique suffit à montrer par quelles alternatives est passée la science avant de se constituer telle qu'elle est

<sup>(1)</sup> PASTEUR, *Loc. cit.*

actuellement. Ce qui s'en dégage, c'est l'appréciation beaucoup plus exacte aujourd'hui qu'autrefois du rôle des microbes : ce ne sont plus des agents indépendants pour ainsi dire du milieu où ils se développent ; on admettrait plus volontiers qu'ils n'exercent presque jamais d'action directe sur l'organisme où ils s'implantent. C'est par l'intermédiaire de leurs produits solubles qu'ils agissent, c'est en modifiant le milieu intérieur qu'ils provoquent des phénomènes pathologiques d'ordre toxique ; le mérite de Bouchard et de son école est d'avoir montré toute l'importance, ou mieux la prépondérance de ce facteur dans le problème pathogénique. Le rôle ainsi compris des microorganismes rentre bien dans le cadre des idées pastoriennes, telles que Pasteur lui-même les exprimait si nettement dans le passage cité plus haut. Les maladies infectieuses reconnaissent pour cause des procès fermentatifs où interviennent par conséquent un ferment et un milieu de culture. Nous n'avons pas à nous occuper des ferments ; il nous reste à exposer les notions actuellement acquises sur la chimie de ces fermentations, sur la genèse, la nature et les propriétés des toxines qui en proviennent.

ORIGINE. — Nous comprendrons le terme de *toxine* dans le sens le plus large, appliquant cette dénomination à toutes les substances chimiques qui, formées au cours des fermentations microbiennes, sont susceptibles d'influencer l'organisme à titre d'agents toxiques ou phlogogènes, quel que soit d'ailleurs le mécanisme de leur action.

Ce qui groupe en un ensemble bien homogène ces produits de nature, et de propriétés si diverses, c'est leur origine : l'activité chimique des ferments. Mais cette activité ne peut s'exercer que dans un milieu où le microorganisme trouve, indépendamment des conditions physiques favorables à son développement, des substances alimentaires, un milieu de culture. De même que l'alcool, l'acide carbonique, la glycérine, l'acide succinique sont les produits de la fermentation du glucose sous l'influence de la levure de bière, de même que certains ferments peuvent fabriquer de l'acide lactique aux dépens de la lactose, de même aussi les microbes pathogènes vivant dans un bouillon approprié, provoquent dans ce bouillon des modifications chimiques plus ou moins profondes, qui n'ont d'autre but que la nutrition ou la protection du microbe, mais qui ont fréquemment pour résultat la mise en liberté de composés nocifs, de toxines. Une variation notable de la composition chimique du milieu entraîne la plupart du temps une modification, qualitative ou quantitative, de l'élaboration des toxines. Les exemples qui le prouvent sont innombrables : l'*Orchiocoque* cultivé sur une solution aqueuse de peptone produit une substance phlogogène qui détermine la fonte purulente du testicule, ainsi que l'ont établi Hugoumenq et Éraud. Transporté sur une solution aqueuse d'asparagine ou d'urée, le microbe vit péniblement, mais ne fabrique plus le composé phlogogène. La production des toxines est donc étroitement liée à la composition chimique du milieu extérieur.

Ce serait une erreur grave de ne considérer, dans la genèse de ces

produits solubles, d'autre élément que le milieu chimique : un autre facteur intervient, c'est le microbe. On développera autre part, avec toute l'importance que comporte un pareil sujet, le rôle qui appartient en propre à l'élément cellulaire. Il est impossible de ne pas signaler en passant l'influence du microbe sur la chimie de ces fermentations. Non seulement l'espèce microbienne détermine des phénomènes chimiques qui, toutes conditions égales d'ailleurs, lui appartiennent et, dans une certaine mesure, la caractérisent ; mais avec la même espèce on peut obtenir des fermentations différentes, suivant que la semence sera récente ou ancienne, qu'elle aura été exposée ou soustraite à l'action de la chaleur ou de l'oxygène, qu'elle se sera développée antérieurement dans tel ou tel milieu.

La levure dont les générations ont vécu depuis des siècles sur les grands crus bourguignons, transportée sur les raisins du Midi, y provoque une fermentation toujours identique dans ses grands traits, mais pourtant assez spéciale pour que le vin du Midi, ainsi obtenu, présente jusqu'à un certain point le bouquet des vins de la Côte-d'Or. On sait que la viticulture cherche actuellement à tirer parti de cette observation curieuse, guidée par les travaux de Rietsch et Jacquemin.

La médecine a fait de même : à la suite des découvertes de Toussaint, Chauveau, Pasteur, elle a utilisé l'action de la chaleur, de l'oxygène, des agents déshydratants pour modifier les propriétés fermentatives de certains microbes ; elle a même réussi, dans cette voie féconde, à transformer en agents de vaccination des microorganismes pathogènes. Rien ne montre mieux que ces exemples le rôle important de ce second facteur, du microbe, dans la genèse des toxines<sup>(1)</sup>.

Il est impossible de ne pas rapprocher ces données scientifiques de phénomènes qui, pour être d'un autre ordre, n'en ont pas moins quelques points de ressemblance avec ceux de la fermentation, nous voulons parler des phénomènes explosifs. Ceux-ci comportent également deux éléments, la matière explosible et l'amorce qui détermine la décomposition de l'explosif. Cette décomposition variera d'ailleurs, non seulement suivant la masse et la composition chimique de la matière explosible, mais encore, et dans une large mesure, suivant la nature de l'agent excitateur. Tel explosif, enflammé avec une allumette, subira une combustion tranquille et sans danger. Excité par la déflagration du fulminate de mercure, il produira une explosion épouvantable, susceptible de détruire un édifice ou un navire cuirassé.

Toutefois, l'analogie n'est pas absolument complète. Dans le phénomène explosif, la matière explosible est endothermique<sup>(2)</sup>, c'est-à-dire formée avec absorption de chaleur, elle représente une réserve d'énergie potentielle considérable que la déflagration de l'amorce transforme presque

(1) On ne lira pas sans intérêt, dans le *Bulletin de l'Académie de médecine*, la discussion sur les ptomaines et les microbes qui a marqué l'année 1886.

(2) Ou décomposable exothermiquement. (Voy. BERTHELOT, *Mécan. chim.*, t. II, p. 52 et suiv.)

instantanément en énergie effective et agissante. Le rôle de l'amorce ne dure qu'un instant, il est comparable au léger effort qu'exige l'ébranlement d'une pile d'objets plus ou moins lourds, dressés les uns sur les autres et maintenus à l'état d'équilibre instable.

Dans les procès fermentatifs, la matière fermentescible en se décomposant dégage bien de la chaleur comme le corps explosif (c'est là un fait d'observation vulgaire pour la fermentation alcoolique); mais la décomposition n'est ni brusque, ni instantanée; elle est, en outre, sous la dépendance étroite d'une action continue, se développe, augmente, décroît et s'arrête avec elle : cette action est celle du ferment.

Au fond, les deux ordres de phénomènes se ressemblent beaucoup; ils ne diffèrent que par le mécanisme de l'agent qui met en œuvre l'énergie potentielle accumulée dans la matière première, fermentescible ou explosible.

Si l'on peut se faire une idée de l'allure générale et mécanique du phénomène, il est beaucoup plus difficile de préciser les réactions chimiques qui aboutissent à la formation des toxines microbiennes. La plupart d'entre elles contenant de l'azote et se rapprochant beaucoup des alcaloïdes ou des matières protéiques, dérivent le plus souvent des albumines ou des substances quaternaires complexes, voisines des albumines. Comme il est aujourd'hui pleinement démontré que le mode de décomposition des corps protéiques est l'hydrolyse, la dissection moléculaire par fixation d'eau, il faut attribuer à l'hydratation progressive des albumines la formation des toxines microbiennes. Un exemple fera mieux comprendre ce mode de décomposition admis par tous les chimistes.

Depuis les beaux travaux de P. Schützenberger, on s'accorde à considérer les albumines comme des dérivés extrêmement complexes de l'urée

$$\text{CO} \begin{cases} \text{AzH}^2 \\ \text{AzH}^2 \end{cases} \text{ et de l'oxamide } \begin{matrix} \text{CO} \cdot \text{AzH}^2 \\ \text{CO} \cdot \text{AzH}^2 \end{matrix}$$

Sur ces squelettes moléculaires viennent se greffer des copules formés d'acides amidés, *dileucéines*, *glucoprotéines*, reliés les uns aux autres et substitués par des chaînes latérales. L'édifice ainsi constitué pourrait être représenté schématiquement par une formule à chaînons ramifiés, nombreux et enchevêtrés. Or, sous l'influence des alcalis, des microorganismes et de leurs diastases, comme aussi des cellules vivantes de l'économie, de l'eau se fixe sur ces albumines, des copules se détachent du noyau moléculaire, et deviennent libres; alors prennent naissance les peptones, les acides aminés analogues à la leucine, les bases pyrroliques ou hydro-pyrroliques, véritables alcaloïdes que nous retrouvons, sous le nom de ptomaines, dans les produits de la putréfaction.

Il faut ajouter que les microbes pathogènes poursuivent rarement jusqu'à cette dissection ultime l'hydratation des matières protéiques : le plus souvent, et c'est là ce qui rend difficile l'étude de leurs actions chimiques, ils se bornent à imprimer aux albumines nutritives des modifications

très légères, presque insensibles aux réactifs, et que trahit seule l'action physiologique. Les toxines de cet ordre forment un groupe bien distinct, chimiquement très voisin des peptones; il comprend des substances azotées, neutres, amorphes, solubles dans l'eau et l'alcool aqueux, insolubles dans l'alcool absolu, l'éther, le chloroforme. Ces composés présentent les réactions du biuret, et celle d'Adamkewics; le réactif de Millon les colore en rouge, l'acide azotique les teint en jaune; ce sont les toxines albumosiques.

Quand la décomposition des albumines a été plus profonde, des corps de constitution plus simple se sont formés; plusieurs cristallisent; la plupart sont bien définis : ce sont des composés azotés, basiques, huileux ou cristallins, plus solubles dans l'alcool et les dissolvants organiques que dans l'eau, formant des sels avec les acides, précipitables par l'iodure de potassium ioduré, les iodures doubles, l'acide picrique, le sublimé, les acides phosphotungstique et phosphomolybdique, etc., etc. Telles sont les toxines microbiennes alcaloïdiques fréquemment désignées sous le nom de ptomaines<sup>(1)</sup>. Leur histoire fera l'objet du chapitre suivant.

## II

**Toxines microbiennes alcaloïdiques.** — EXTRACTION. — Nous décrivons successivement les procédés qui permettent d'extraire les alcaloïdes microbiens des bouillons de culture, tissus ou liquides de l'économie, produits d'excrétion, etc., avant de passer à l'étude de leurs propriétés générales et à l'histoire des toxines les plus importantes.

A. — Une première méthode très simple, qui n'est guère applicable qu'aux liquides physiquement homogènes tels que le bouillon, l'urine, consiste à alcaliniser la matière par la potasse et à l'épuiser ensuite par de l'éther. L'éther, décanté soigneusement et évaporé à l'air libre, abandonne l'alcaloïde à l'état impur, on le purifie en le transformant en sel, en chlorhydrate par exemple, qu'on fait cristalliser plusieurs fois. Le produit dissous dans l'eau alcaline, cède à l'éther la base libre, à peu près pure cette fois.

Ce procédé, simple et expéditif, n'est pas à l'abri de tout reproche : tous les alcaloïdes ne sont pas solubles dans l'éther; l'extraction n'est jamais complète, même quand on a soin de multiplier les traitements, à cause de la grande masse de liquide sur laquelle on opère et de la petite quantité de principe actif qu'il s'agit d'en isoler : enfin, la purification de l'alcaloïde est difficile et rarement suffisante, ce qui enlève par avance toute portée à l'expérimentation physiologique qui doit suivre.

<sup>(1)</sup> La dénomination des *ptomaines* ne convient pas à tous les alcaloïdes microbiens; elle doit être restreinte, d'après l'étymologie ( $\pi\tau\omega\mu\alpha$ , cadavre), aux bases alcalines qui se produisent pendant la putréfaction cadavérique.