

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

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

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'Adamkiewics; 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⁽¹⁾. 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.

⁽¹⁾ 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.

B. — La méthode suivante, imaginée par Brieger ⁽¹⁾, est plus sûre, bien qu'elle soulève quelques objections au sujet de la température élevée à laquelle on expose des composés facilement altérables.

Les liquides bactériens portés à l'ébullition, puis filtrés, sont précipités par le chlorure mercurique. On filtre. Le précipité et la liqueur, traités séparément par l'hydrogène sulfuré, fournissent un précipité de sulfure mercurique qu'on sépare par le filtre et deux liqueurs qu'on réduit par évaporation. Il se dépose d'abord des substances inorganiques qu'on enlève et qu'on lave à l'alcool absolu; cet alcool de lavage est réuni aux eaux mères et l'évaporation est continuée. Les corps qui se séparent alors sont isolés les uns des autres par précipitations fractionnées à l'aide du chlorure d'or et du chlorure de platine.

C. — Gautier ⁽²⁾ a adopté le procédé suivant, dans ses recherches sur les bases putréfactives.

On acidule par l'acide oxalique les liquides qui ont subi la putréfaction, pour en séparer les acides gras qui, à chaud, viennent surnager. On décante, on filtre et on distille tant que les liqueurs passent troubles. Le résidu est débarrassé par addition de chaux des acides gras, puis distillé dans le vide. Le liquide alcalin qui passe, est recueilli dans de l'acide sulfurique très étendu qui retient l'ammoniaque et les bases volatiles. On sépare le sulfate ammonique par des cristallisations répétées; on évapore presque à sec les eaux mères, et on épuise par l'alcool fort qui dissout les sulfates d'alcaloïdes et laisse le sulfate ammonique. Les sulfates de ptomaïnes sont ensuite décomposés par un alcali: les ptomaïnes, mises en liberté, sont alors extraites par le chloroforme, l'éther ou l'éther de pétrole, puis séparées par distillations fractionnées ou par cristallisations de leur chloraurate et de leur chloroplatinate.

Ce procédé ne s'applique qu'aux alcaloïdes volatils. Le suivant, imaginé par Gautier et Étard ⁽³⁾, permet d'isoler tous les corps basiques.

Les liquides bactériens, acidulés par l'acide sulfurique très étendu, sont séparés des huiles qui surnagent et finalement distillés dans le vide. Le résidu sirupeux, séparé des cristaux, est alcalinisé par la baryte, filtré et épuisé par le chloroforme qui dissout les bases: on évapore l'excès de chloroforme dans le vide ou dans un courant de gaz carbonique, en ayant soin d'éviter l'accès de l'air et une élévation de température qui détruirait les corps qu'il s'agit d'isoler. La liqueur qui reste après séparation du chloroforme, est traitée par l'eau et l'acide tartrique qui sépare une résine brune et une solution. Celle-ci, traitée par la potasse, abandonne les ptomaïnes. On les enlève à l'éther qu'on chasse ensuite par évaporation à froid sous pression réduite, à l'abri de l'air et en présence de la potasse caustique, destinée à empêcher la carbonatation. En soumet-

⁽¹⁾ BRIEGER, *Ueber Ptomaïne*. Berlin, Hirschwald. — *Weitere Untersuchungen über Ptomaïne*. Berlin, Hirschwald, 1885.

⁽²⁾ GAUTIER, *Bull. de l'Acad. de méd.*, janvier 1886.

⁽³⁾ GAUTIER et ÉTARD, *Comptes rendus*, t. XCVII, p. 265.

tant les bases ainsi obtenues à la distillation ou à la précipitation fractionnée à l'aide du chlorure d'or ou du chlorure de platine, on peut en effectuer la séparation méthodique.

Ce procédé est excellent et répond bien au but que s'étaient proposé les auteurs: l'extraction des composés basiques fabriqués au cours de la putréfaction. Néanmoins, quand il s'agit d'étudier les toxines microbiennes et, autant que possible, de les extraire en totalité sans préjuger leur nature, il vaut peut-être mieux s'adresser à la méthode généralement suivie par les toxicologistes pour isoler des matières suspectes les toxiques organiques quels qu'ils soient: alcaloïdes, glucosides, phénols, éthers, corps alcalins, neutres ou même acides. Sans doute, jusqu'à présent, la plupart des toxines qui ne sont pas de nature protéique, se rattachent au groupe des alcaloïdes; mais il n'est nullement impossible qu'il existe, en dehors et à côté de ces alcaloïdes, d'autres toxiques neutres ou acides, analogues aux glucosides. Les méthodes précédentes, qui du reste répondent à d'autres fins, ne sauraient les extraire comme le permet, au contraire, le procédé de Dragendorff ⁽¹⁾.

D. — Quand il est impossible de préjuger le nombre et la nature des toxines à extraire, il est prudent de suivre la marche adoptée par Hugou-nenq et Éraud ⁽²⁾ dans leur étude sur les toxines de l'orchicoque.

Le liquide bactérien (du bouillon peptonisé dans l'espèce) était filtré sur chamberland, légèrement acidulé par de l'acide tartrique et additionné immédiatement d'un très grand excès (15 à 20 volumes *au moins*) d'alcool très fort, au minimum à 95° C. Après vingt-quatre heures de séjour à l'obscurité, les toxines albumosiques (diastases, peptones, albumines) sont précipitées. On les recueille sur un filtre, puis on les met à part et l'on distille sous pression réduite à une température qui ne doit pas dépasser 45° C. la liqueur très riche en alcool. Nous reviendrons ultérieurement sur les détails de cette opération. Quand tout l'alcool a été expulsé et que le liquide aqueux a été concentré, on l'acidule franchement par de l'acide tartrique si la réaction acide avait disparu pendant la distillation, et on laisse digérer quelques heures à 45° C. On filtre et lave à l'alcool fort le résidu. Les liqueurs alcooliques réunies sont évaporées en consistance sirupeuse, au bain-marie, à une température qui ne doit pas dépasser 45° C.; le sirop qui reste est alors mélangé intimement avec 8 à 10 fois son volume d'alcool absolu pour précipiter les sels minéraux. Après vingt-quatre heures, on filtre et chasse complètement l'alcool en disposant la capsule sur l'eau tiède.

Le résidu acide est épuisé à deux ou trois reprises par de l'éther de pétrole bouillant vers 40° C. qu'on décante soigneusement à travers un filtre déjà imprégné de dissolvant. L'éther, placé dans une capsule numé-

⁽¹⁾ DRAGENDORFF, *Die gerichtlich-chemische Ermittlung von Giften*, 5^e édit., p. 117. Göttingen, Vandenhœck et Ruprecht.

⁽²⁾ HUGOUENQ et ERAUD, *Comptes rendus*, 1891, et pour plus de détails: *Lyon médical*, même année.

rotée recouverte d'un papier, est abandonné à l'évaporation spontanée dans une pièce fraîche et obscure.

Le résidu, toujours acide, est repris avec les mêmes précautions, d'abord par la benzine, puis par le chloroforme, ce qui fournit des résidus benzéniques et chloroformiques étiquetés avec soin.

On alcalinise alors le résidu par un léger excès d'ammoniaque et on l'épuise, en suivant exactement la marche indiquée ci-dessus, successivement : 1° par l'éther de pétrole; 2° la benzine; 3° le chloroforme; 4° l'alcool amylique.

Les produits abandonnés par ces dissolvants sont examinés soit directement, soit à l'aide des réactifs généraux des alcaloïdes (iodure ioduré, acide phosphotungstique, etc., etc.). Enfin, par redissolution ou cristallisation, si c'est nécessaire, on les amène à un état de pureté suffisante pour servir aux expériences physiologiques.

La liqueur mère qui vient d'être épuisée sept fois n'est pas abandonnée. On l'évapore avec ménagement jusqu'à consistance sirupeuse et on la traite par l'alcool fort; celui-ci donne une liqueur qu'on filtre et un résidu qu'on dissout dans l'eau. En concentrant dans le vide séparément, bien entendu, ces solutions aqueuses ou alcooliques, on peut encore en extraire par fractionnement de nouvelles substances qu'on purifie par des cristallisations répétées et dont on étudie les propriétés chimiques et l'action sur les animaux.

Cette méthode est longue, elle exige plusieurs semaines, si ce n'est plusieurs mois, de recherches patientes et minutieuses. Nous croyons cependant que, malgré ses imperfections, elle permet seule d'isoler méthodiquement les toxiques, albumineux ou alcaloïdiques, élaborés par les microbes.

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES TOXINES ALCALOÏDIQUES. — Les toxines alcaloïdiques peuvent se présenter sous forme d'huiles incolores ou ambrées, d'odeur très variable, tantôt vireuse ou cadavérique, quelquefois agréable et analogue à celle de l'aubépine, du seringa. Ces bases, souvent insolubles dans l'eau, se dissolvent généralement bien dans l'alcool, l'éther et les dissolvants des substances riches en charbon. Elles se combinent aux acides pour donner des sels solubles, bien cristallisés; elles peuvent s'unir également au chlorure d'or, au chlorure de platine et fournir des combinaisons qui cristallisent facilement et se prêtent bien à la séparation des alcaloïdes. Les bases liquides ne renferment habituellement pas d'oxygène.

Par contre, les alcaloïdes oxygénés sont presque toujours solides et incolores; la plupart cristallisent à l'état de liberté ou à l'état de sels. Beaucoup se dissolvent bien dans l'eau, médiocrement dans l'alcool, mal dans la benzine et le chloroforme.

Quel que soit leur état, solide ou liquide, les toxines basiques présentent un ensemble commun de propriétés chimiques : l'oxygène, la lumière, les acides en excès les altèrent facilement, les colorent et les résinifient; les acides dilués, les chlorures d'or et de platine s'en emparent

et forment avec elles des combinaisons cristallines, quelquefois colorées en rose chair. Vis-à-vis des réactifs précipitants, ces alcalis se comportent comme les bases extraites des végétaux : ils sont toujours précipités par l'acide phosphomolybdique et à peu près constamment par l'iodure de potassium ioduré, les iodures doubles de potassium et de mercure, de bismuth et de potassium, le tannin, le cyanure argento-potassique, l'acide picrique, les réactifs de Nessler, de Schultze et de Sonnenschein. Ils se colorent par le réactif de Fröhde et réduisant le ferricyanure de potassium, colorent en bleu le mélange de ferricyanure et de chlorure ferrique, ainsi que Selmi l'a vu pour la première fois. Cette dernière réaction, qui n'est nullement spécifique des ptomaines, comme on l'avait cru, ne leur appartient pas toujours en propre : elle est due, la plupart du temps, aux impuretés qui les accompagnent.

Les alcaloïdes bactériens exercent sur l'économie des effets toxiques très variables d'un principe à l'autre, et qui feront l'objet d'une étude spéciale au sujet de chacun d'entre eux. Système nerveux central ou périphérique, moteur ou sensitif, tissu musculaire, tube digestif, appareil circulatoire, organes sécréteurs, tous les systèmes de l'organisme, ensemble ou isolément, peuvent être influencés par les toxines. Ainsi qu'il arrive souvent, les effets varient d'ailleurs suivant les doses et celles-ci diffèrent notablement pour les divers alcaloïdes. Tels d'entre eux, la neurine, la muscarine, par exemple, provoquent chez certains animaux des accidents mortels à doses très faibles et par là même se placent à côté des bases végétales les plus actives; d'autres, au contraire, manifestent leur activité physiologique à une dose si élevée qu'on peut à peine les comprendre parmi les poisons.

Au nombre des caractères les plus constants des alcaloïdes putréfactifs spécialement, on a noté : la dilatation rapide de la pupille, qui se resserre énergiquement peu de temps après; l'affaiblissement et quelquefois l'excitabilité des centres moteurs; la perte de la contractilité musculaire et de la sensibilité cutanée, précédée d'une courte période de convulsions tétaniques; le ralentissement des mouvements du cœur, la somnolence, la torpeur, etc., etc.

TOXINES ALCALOÏDIQUES PUTRÉFACTIVES. — Nous passerons rapidement sur les toxines microbiennes d'origine putréfactive. Élaborées par des microorganismes appartenant à de nombreuses espèces, elles ne sauraient être rapportées à aucune d'entre elles en particulier, ce qui enlève beaucoup d'intérêt à leur étude physiologique.

Laissant de côté tous les alcaloïdes qui ne manifestent aucune action toxique, nous nous bornerons à une revue rapide des toxines extraites des milieux en putréfaction; cadavres humains, viande de cheval, de poisson, etc., etc.

La *parvoline*, $C^9H^{15}Az$, est une base huileuse, bouillant vers 200° , peu soluble dans l'eau, se résinifiant à l'air, très toxique (1).

(1) GAUTIER et ÉTARD, *Comptes rendus*, t. XCII et XCIV.

L'*hydrocollidine*, $C^8H^{15}Az$, est une huile à odeur de seringa, altérable à l'air, bouillant à 210° , très toxique, tétanisante à faible dose ⁽¹⁾.

La *mydaléine*, de formule inconnue, extraite par Brieger ⁽²⁾ de la viande putréfiée, a été l'objet d'une étude chimique fort incomplète; son histoire physiologique est plus avancée. Injectée sous la peau d'un chien, la mydaléine provoque une hypersécrétion des muqueuses et des glandes salivaires et lacrymales. La pupille se dilate, les vaisseaux de l'oreille s'injectent, la température s'élève de 1° ou 2° , les battements du cœur d'abord accélérés, se ralentissent. L'animal ne tarde pas à succomber.

La *neurine* $C^3H^{15}AzO = \begin{matrix} (CH^5)^5 \\ C^2H^2 \end{matrix} \gg Az(OH)$, ou hydrate de triméthylvinyl-ammonium, a été rencontrée par Brieger et d'autres auteurs dans les produits de la putréfaction cadavérique ⁽³⁾. C'est une base sirupeuse, alcaline, très soluble dans l'eau, donnant avec les acides des sels bien cristallisés, se combinant également avec le chlorure platinique.

La neurine est un poison violent pour certaines espèces animales, le chat en particulier, tandis que le cobaye se montre réfractaire à son action. Sur le chien, on observe les phénomènes suivants : abolition de l'excito-motricité, diminution de fréquence et d'intensité des mouvements respiratoires. Le nombre des battements du cœur augmente, puis diminue irrégulièrement. Tout se passe comme si le cœur lui-même était soustrait à l'action du pneumogastrique. L'intestin est le siège de mouvements péristaltiques qui s'accompagnent de diarrhée profuse, d'émissions involontaires d'urine et de sperme. L'action de la neurine a été comparée par les auteurs tantôt à celle du curare, tantôt à celle de la muscarine.

La *choline* $C^3H^{15}AzO^2 = \begin{matrix} (CH^5)^5 \\ C^2H^4.OH \end{matrix} \gg Az(OH)$, ou hydrate de triméthylhydroxéthylène-ammonium, est un sirop alcalin, rencontré par Brieger, Böcklisch et d'autres chimistes dans plusieurs matières putréfiées.

La chaleur la dédouble en glycol, $C^2H^4(OH)^2$, et en triméthylamine, $Az(CH^5)^3$.

Elle est moins toxique que la neurine; mais son action est de même ordre, à l'intensité près.

La *muscarine* $C^3H^{15}AzO^5 = \begin{matrix} (CH^5)^5 \\ CH^2 \\ CH.(OH)^2 \end{matrix} \gg Az(OH)$, découverte en 1870 par

Schmiedeberg et Koppe ⁽⁴⁾ dans la fausse oronge, *Agaricus muscarius*, a été extraite par Brieger de la chair de poisson putréfiée.

⁽¹⁾ GAUTIER et ÉTARD, *Loc. cit.*

⁽²⁾ BRIEGER, *Untersuchungen über Ptomaine*. Berlin, Hirschwald.

⁽³⁾ Elle paraît provenir de la décomposition des *lécithines*, combinaisons de la neurine avec un corps gras soudé à l'acide phosphorique. Les *lécithines* sont très répandues dans l'économie et tout spécialement dans le tissu nerveux.

⁽⁴⁾ *Ber. der deutsch. chem. Ges.*, 1870, p. 281.

Cette base, dont Schmiedeberg et Hartnack ont réussi à faire la synthèse en oxydant l'alcaloïde précédent ⁽¹⁾, la choline, est un corps solide, cristallisé, déliquescent, réducteur du ferricyanure de potassium. La muscarine est très toxique; son action se rapproche beaucoup de celle de la neurine : rétrécissement pupillaire, arrêt du cœur, diarrhée, émission involontaire d'urine et de sperme.

G. Pouchet ⁽²⁾ a isolé des eaux résiduaires provenant du traitement industriel des déchets d'os et de viande, deux bases en $C^7H^{18}Az^2O^6$ et $C^5H^{12}Az^2O^4$, cristallisées l'une et l'autre. Ces deux alcaloïdes sont toxiques et agissent en paralysant les mouvements réflexes.

Citons également un certain nombre d'amines de constitution très simple que Gautier et Mourgues, Brieger, Böcklisch, Ladenburg, Udransky, Hoffe, Œschner de Coninck ont retirées des milieux où s'était exercée l'activité microbienne. Ce sont, avec les diverses *méthylamines*, la *butylamine*, $C^4H^9.AzH^2$, huile volatile à 86° , stupéfiante et convulsivante à dose élevée; l'*amylamine*, $C^5H^{11}.AzH^2$, liquide bouillant à 98° , très toxique : excite la sécrétion urinaire; convulsivant.

L'*éthylène-diamine*, $C^2H^4(AzH^2)^2$, dilate les pupilles, excite les sécrétions nasale et oculaire; tue à petites doses.

L'*hydrolutidine*, $C^7H^{11}Az$, huile alcaline, bouillant à 199° ; tétanisante.

TOXINES ALCALOÏDIQUES DES MICROBES PATHOGÈNES. — Nous pourrions multiplier les précédents exemples : nous croyons plus utile d'aborder immédiatement l'étude des alcaloïdes toxiques fabriqués par des microbes pathogènes bien déterminés ou élaborés dans les tissus ou les liquides de l'économie au cours des maladies infectieuses, non sans faire observer, au sujet de ces alcaloïdes, que leur présence dans l'organisme infecté n'implique nullement qu'ils sont les produits directs des microbes. Rien ne prouve, par exemple, que les alcaloïdes trouvés dans l'intestin ou dans l'urine chez des malades atteints de fièvre typhoïde sont les matériaux de sécrétion du bacille d'Eberth : ils peuvent avoir été élaborés par les cellules de l'économie dont l'agent pathogène a modifié le chimisme. Ceci soit dit une fois pour toutes.

Le tétanos devait attirer l'attention des expérimentateurs à cause de la netteté des réactions physiologiques que semblaient devoir fournir les toxines fabriquées par le bacille de Nicolaïer. Brieger n'a pas isolé moins de quatre bases bien distinctes des bouillons de culture de ce microbe; malheureusement, de son propre aveu, les cultures n'étaient pas pures, ce qui enlève beaucoup de portée à ses recherches. Nous les résumerons cependant : on verra par la suite que la chimie du tétanos est d'ailleurs plus compliquée et beaucoup moins connue qu'on ne le croyait.

L'auteur allemand a d'abord décrit sous le nom de *tétanine* une base

⁽¹⁾ SCHMIEDEBERG et HARTNACK, *Chemisches Centralblatt*, t. VII, p. 281.

⁽²⁾ G. POUCHET, *Monit. scient. de Quesneville*, 1884, p. 255.

en $C^{15}H^{30}Az^2O^4$, à chlorhydrate déliquescent. De très petites quantités de cette toxine provoquent d'abord un abattement très marqué, bientôt suivi de convulsions tétaniques mortelles.

La *tétanotoxine* en C^3H^4Az , peut-être identique avec la pentaméthylèneimine $(CH^2)^5AzII$, est un liquide d'odeur désagréable, bouillant à 100° . Elle accélère d'abord, puis ralentit la circulation et la respiration : elle détermine des frissons, de l'angoisse et finalement des convulsions tétaniques.

A côté d'une troisième base tétanisante, la *spasmotoxine*, Brieger en décrit une quatrième qui ajoute à ses propriétés convulsivantes une action sialogogue des plus marquées.

Comme les autres, ce dernier principe ne passerait pas dans les urines pendant la vie.

Brieger, poursuivant ses recherches, a étudié les toxines du choléra. Il s'est adressé aux bouillons de culture du bacille-virgule de Koch et en a extrait plusieurs principes :

La *méthylguanidine* ou *méthyluramine* $C^3H^7Az^3$, qui a été retrouvée également parmi les produits solubles du microbe de la septicémie des souris, ainsi que du *vibrio proteus* (choléra nostras). Cette base est une substance blanche, cristalline, très déliquescente, de saveur caustique, ammoniacale, convulsivante et toxique à faibles doses ;

Un alcaloïde en $C^3H^8Az^2$, peut-être l'éthylène-diamine, qui exerce une action convulsivante énergique, et, à côté de ce composé, un principe alcalin non défini auquel il faut reporter, semble-t-il, la pathogénie des symptômes les plus caractéristiques du choléra : algidité, diarrhée, paralysie ⁽¹⁾, etc., etc.

A ces travaux se rattachent tout naturellement les recherches, antérieures du reste, de G. Pouchet, qui a extrait par le chloroforme des fèces d'un cholérique une substance huileuse, oxydable, énergiquement réductrice du ferricyanure de potassium, du chlorure d'or et du chlorure de platine : elle paraît appartenir à la série pyridique. Cette toxine exerce sur l'organisme une action des plus marquées : sensation de froid, nausées, embarras gastrique persistant chez l'homme. Chez les animaux, on observe le ralentissement des mouvements du cœur, et, après la mort, la rigidité précoce.

Cet alcaloïde paraît bien être le produit direct de l'activité chimique du bacille-virgule ; car Pouchet en a retrouvé des traces dans le bouillon de culture du microbe ⁽²⁾. Peut-être est-il identique avec un des alcaloïdes de Brieger, ou la base à odeur d'aubépine extraite par Villiers du contenu intestinal de deux cholériques ⁽³⁾, ou encore les poisons isolés par Rietsch et Nicati ⁽⁴⁾ des déjections de malades atteints du choléra asiatique. L'his-

⁽¹⁾ GAUTIER, *Chim. biol.*, p. 270. Paris, Savy, 1892.

⁽²⁾ G. POUCHET, *Comptes rendus*, t. C, p. 220 et t. CI, p. 510.

⁽³⁾ VILLIERS, *Comptes rendus*, t. XCIX et C.

⁽⁴⁾ RIETSCH et NICATI, *Recherches sur le choléra*. Paris, 1886, p. 79.

toire chimique de ces divers principes est trop incomplète, les renseignements fournis par les auteurs sont trop sommaires pour qu'on puisse conclure avec quelque certitude à l'identité de ces toxines.

Du cerveau des chiens enragés, Anrepp a extrait une petite quantité d'un corps alcaloïdique qui, injecté dans le tissu cellulaire sous-cutané, reproduit les symptômes de la rage confirmée.

Enfin, Griffiths a publié dans ces derniers temps toute une série d'intéressantes recherches qui, sur plusieurs points peut-être, appelleraient une confirmation. Il s'agit des bases retirées par lui des urines de malades atteints d'affections infectieuses. Nous avons vu plus haut que la présence de ces bases dans les divers excréta n'impliquait nullement qu'elles avaient été élaborées dans l'économie par l'agent infectieux ; nous ne reviendrons pas sur ces réserves et nous nous bornerons à résumer sommairement les travaux de Griffiths ⁽¹⁾.

De l'urine d'un érysipélateux, il a isolé un alcaloïde en $C^{11}H^{15}AzO^5$ qui cristallise en lamelles blanches orthorhombiques, solubles, fortement alcalines. Cette base est pyrétogène, convulsivante et toxique.

Dans la fièvre puerpérale, l'urine renfermerait un principe alcalin en $C^{25}H^{19}AzO$, susceptible de déterminer la mort au milieu de phénomènes fébriles intenses.

Chez des oreillonneux, on trouve une substance blanche, cristalline, soluble dans l'eau, l'éther et le chloroforme. Ce composé, qui paraît être la propylglycoeyamine $C^5H^{12}Az^2O^3$, est convulsivant ⁽²⁾.

Les cultures pures du *Micrococcus scarlatinæ* et l'urine des scarlatineux ont fourni à Griffiths un alcaloïde cristallisé, soluble dans l'eau, de formule $C^5H^{12}AzO^4$; toutefois, malgré les recherches de Charrin, Capitan, Bordas, Karth, etc., on n'est pas encore fixé sur la nature du germe pathogène.

De même, on peut retirer des cultures du bacille de Klebs et Löffler, aussi bien que de l'urine des diphtéritiques, une toxine alcaloïdique en $C^{14}H^{17}Az^2O^6$, peut-être identique avec la ptomaine extraite par Villiers des tissus d'un diphtéritique.

Une base en $C^9H^9AzO^4$ a été extraite de l'urine des malades atteints d'influenza. C'est un corps cristallisé en aiguilles solubles, qui provoque la fièvre et peut déterminer la mort en quelques heures ⁽³⁾.

L'eczéma est une affection de nature mal définie au point de vue pathogénique ; toutefois les eczémateux éliminent par le rein une toxine alcaloïdique, en cristaux solubles dans l'eau, de formule $C^7H^{15}AzO$. Cette base, à laquelle Griffiths a donné le nom d'*eczémine*, est vénéneuse : injectée

⁽¹⁾ GRIFFITHS, *Comptes rendus*, t. CXIII et CXIV, 1892.

⁽²⁾ GRIFFITHS, *Chem. News*, février 1890.

⁽³⁾ GRIFFITHS et LADEL, *Comptes rendus*, 1895. — SLOSSE, *Journ. de méd., chir. et pharm. de Bruxelles*, 1894.

sous la peau, elle produit une vive inflammation locale qu'accompagne une forte fièvre.

Certaines maladies de l'appareil respiratoire provoquent également dans l'organisme la formation de toxines microbiennes. Villiers avait extrait précédemment, des organes de deux enfants morts de broncho-pneumonie rubéolique, un alcaloïde volatil, sternutatoire. Griffiths trouve de même dans l'urine des malades atteints de rougeole, une toxine dont l'injection entraîne la mort avec symptômes pyrétiques des plus marqués. Dans la toux convulsive, c'est une base en $C^5H^{19}AzO^2$; dans la pneumonie, autre principe alcalin, de formule $C^{20}H^{26}Az^2O^5$; de même dans l'angine de poitrine.

L'urine des morveux fournit une substance alcaline en $C^{15}H^{19}Az^2O^6$ dont les effets reproduisent bien les principaux symptômes de la maladie; apparition d'abcès localisés, nodosités dans le poumon et la rate, abcès métastatiques dans les différents organes.

L'épilepsie ne fait pas partie du groupe des maladies infectieuses; cependant Griffiths a trouvé dans l'urine des épileptiques des alcaloïdes analogues à ceux de la rougeole, de la coqueluche, de la diphtérie. Marro ⁽¹⁾ a confirmé les résultats de Griffiths, ce qui tient peut-être à ce que les produits dérivés de nos cellules se rapprochent de ceux des bactéries.

Il faut ajouter que, dans les cultures sur viande de la bactériidie, Hoffa a décelé une base peu toxique; Lando-Landi en a vu une seconde capable de tuer les souris.

Je dois aussi mentionner le produit alcaloïdique retiré par Zalzer des bacilles de la tuberculose. Il serait trop long de rappeler toutes les recherches qui, dans ces dernières années, ont exploré ce domaine, sous l'influence des idées émises par Bouchard, Charrin et leur école, touchant le rôle de l'urine comme émonctoire des produits toxiques élaborés dans l'économie par l'activité physiologique des cellules, ou le chimisme des agents pathogènes. L'histoire de ces toxines n'est pas complète: elle n'est qu'ébauchée. Plusieurs points sont à contrôler, de plus nombreux encore restent à découvrir, et beaucoup d'entre eux auraient déjà été mis à jour si l'attention des chercheurs ne s'était depuis quelque temps dirigée plus volontiers du côté d'un autre ordre de toxines, les toxines albumosiques qui nous restent à étudier.

Néanmoins le terrain est suffisamment déblayé à l'heure actuelle pour qu'on puisse considérer comme une notion définitivement acquise la production par les microbes de substances toxiques que la chimie et la physiologie s'accordent à rapprocher des alcaloïdes végétaux par des analogies si étroites que le réactif chimique ou vivant est fréquemment dans l'impuissance absolue de découvrir des différences.

⁽¹⁾ MARRO, *Ann. di Freniatrice*, 1892, p. 172.

III

Toxines microbiennes albumosiques. — HISTORIQUE. — Bien que la recherche des alcaloïdes microbiens dans les milieux de culture où s'étaient développés les agents pathogènes, eût recueilli une ample moisson de faits nouveaux, on n'a pas été longtemps sans reconnaître que certains microorganismes exerçaient par leurs produits solubles une action pathogénique manifeste sans élaborer pourtant la moindre trace d'alcaloïde. On a cherché et trouvé d'autres composés appartenant à un groupe chimique tout différent: ce sont les toxines de nature albumineuse, si remarquables par l'intensité et la variété de leurs actions.

C'est à Arloing ⁽¹⁾ que revient sans conteste le mérite d'avoir ouvert cette voie nouvelle où nombre d'expérimentateurs sont entrés à sa suite. En 1888, le microbiologiste lyonnais, étudiant le bacille de la péripneumonie contagieuse du bœuf, isolait par l'addition d'un excès d'alcool aux bouillons de culture une substance azotée, amorphe, soluble dans l'eau et la glycérine, insoluble dans l'alcool, ne manifestant aucune réaction colorée par l'iode ou l'acide azotique. Cette substance, injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané du bœuf, déterminait, en l'absence de tout élément figuré vivant, « une tuméfaction large comme la paume de la main, épaisse, chaude et douloureuse au centre, molle à la périphérie ⁽²⁾ ».

L'année suivante, Arloing démontrait l'existence dans les produits solubles du *Bacillus heminecrobiophilus* d'une diastase douée d'aptitudes zymotiques multiples, et susceptible de dissoudre le tissu conjonctif anémié en produisant un dégagement gazeux ou dominaient l'azote et l'acide carbonique ⁽³⁾.

Quelques mois après les premières publications d'Arloing, de Christmas publiait des résultats de même ordre et isolait par l'alcool des bouillons de culture du staphylocoque une substance provoquant l'œdème de la conjonctive, la décoloration de l'iris et une suppuration légère de la chambre antérieure de l'œil du lapin. « Cette substance, ajoutait l'auteur, est probablement une diastase ressemblant à la substance pyogène que M. Arloing vient de trouver dans des cultures du microbe de la péripneumonie contagieuse ⁽⁴⁾. »

Aussitôt après ces premiers travaux, Roux et Yersin ⁽⁵⁾, Vaillard et Vincent ⁽⁶⁾, Brieger et Fränkel, Hugounenq et Éraud ⁽⁷⁾, Tizzoni et Catani, Bouchard, Charrin, Hankin, Chittenden, Koch, Roussy, Buchner, Mar-

⁽¹⁾ ARLOING, *Comptes rendus*, t. CVI, p. 1565 et 1750, 7 mai et 18 juin 1888.

⁽²⁾ ARLOING, *Comptes rendus*, t. CVI, p. 1566.

⁽³⁾ ARLOING, *Comptes rendus*, t. CVIII, p. 458 et 552; t. CIX, p. 842.

⁽⁴⁾ DE CHRISTMAS, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 2^e année, n^o 9, sept. 1888, p. 478.

⁽⁵⁾ ROUX et YERSIN, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888, p. 629; 1889, p. 275; 1890, p. 585.

⁽⁶⁾ VAILLARD et VINCENT, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1891, p. 1.

⁽⁷⁾ HUGOULENQ et ÉRAUD, *Comptes rendus*, 1891 et 1895.