

## TROISIÈME CONFÉRENCE

DES PTOMAÏNES ET DES LEUCOMAÏNES.

MESSIEURS,

Dans ma première leçon, je vous ai dit que les nouvelles données de l'hygiène prophylactique résultaient de la connaissance des microbes pathogènes d'une part et de l'autre de la découverte des poisons que l'économie élabore à chaque instant, les ptomaïnes et les leucomaïnes. Cette prophylaxie, en effet, doit nous mettre non seulement à l'abri des maladies qui viennent du dehors et dont les microbes pathogènes sont les facteurs, mais encore nous fournir les moyens d'expulser de l'économie les matières toxiques qui tendent à s'y accumuler, car, comme l'a fort bien dit Bouchard, « l'organisme est, à l'état normal comme à l'état pathologique, un réceptacle et un laboratoire de poisons ».

Dans la précédente conférence, je vous ai fait connaître aussi brièvement que possible les principaux microbes pathogènes; il me reste maintenant à aborder cette grande et importante question des alcalis organiques. Puis, lorsque nous aurons ainsi une connaissance assez exacte des deux ennemis que l'hygiène prophylactique doit combattre, nous pourrons entrer dans le cœur même de notre sujet en nous occupant des infections et des intoxications et des moyens de les combattre.

Vous avez vu la part importante et capitale que notre pays a prise dans la découverte des micro-organismes et je vous ai montré que c'est à Pasteur que revient le grand honneur d'avoir ouvert à la médecine et à l'hygiène les nouvelles voies que l'une et l'autre parcourent aujourd'hui. C'est encore la France qui occupe la première place dans cette question des alcaloïdes toxiques fournis par l'économie et il est deux noms

qui reviendront souvent dans le cours de ces leçons, ce sont ceux de mes deux éminents collègues et amis, Armand Gautier et Bouchard.

La question que je vais aborder est des plus complexes. Je réclame donc toute votre bienveillante attention pour me suivre dans les développements dans lesquels je vais entrer, et pour mettre de l'ordre dans mon sujet, je diviserai ma leçon en deux parties : dans la première, j'étudierai les ptomaïnes, dans la seconde, les leucomaïnes.

Des  
ptomaïnes.

On donne le nom de ptomaïnes (πτῶμα, cadavre) aux alcalis fournis par la putréfaction; leur découverte remonte à l'année 1872. Déjà auparavant on avait signalé la virulence de certains extraits cadavériques; c'est ainsi que Gaspard et Stich avaient mis en lumière la très grande nocivité de ces extraits; c'est ainsi que Panum obtient, en 1856, de la putréfaction un poison qu'il compare au venin du serpent; c'est ainsi que Dupré et John Bens, en 1856, retirent des cadavres une substance alcaloïdique qu'ils comparent à la quinoïdine et à laquelle ils donnent le nom de *quinoïdine animale*; c'est ainsi qu'en 1868 Bergmann et Schmieberg découvrent dans la levure de bière putréfiée, puis dans le sang, un poison morbide auquel on a fait jouer un rôle considérable autrefois dans l'origine de la septicémie, la sepsine; c'est ainsi enfin qu'en 1869 Sonnenschein et Sulzer, en étudiant au point de vue chimique des macérations anatomiques, y trouvent un alcaloïde ayant une action analogue à l'atropine et à l'hyosciamine, puis nous arrivons aux découvertes de Gautier et de Selmi, qui se font pour ainsi dire parallèlement de l'année 1870 à l'année 1877.

C'est Gautier le premier qui reconnaît que la fibrine du sang abandonnée pendant l'été sous une couche d'eau, produit des alcaloïdes complexes fixes ou volatils. A la même époque, Selmi, professeur de médecine légale à l'Université de Bologne, en faisant des expertises médico-légales, avait constaté par l'analyse la présence d'alcaloïdes qui s'éloignaient de ceux connus jusqu'ici.

En 1872, Selmi communiquait le résultat de ses premières recherches en annonçant que l'on trouvait, dans l'estomac des personnes ayant succombé à une mort naturelle, des substances analogues aux alcaloïdes végétaux et qui n'étaient ni la créatine, ni la créatinine. Pour répondre aux nombreuses objections qui lui étaient faites et qui portaient surtout sur la possibilité de

l'introduction de ces alcaloïdes par les aliments, Selmi reproduit alors en 1877 l'expérience de Gautier et annonce à l'Académie de Bologne, dans la séance du 6 décembre, qu'en soumettant à la putréfaction de l'albumine pure mise à l'abri de l'air il a obtenu deux alcaloïdes. A partir de ce moment, les recherches se multiplient avec une extrême rapidité.

Nencki (1) constate que l'action digestive du pancréas sur la gélatine produit un alcaloïde spécial auquel il donne le nom de collidine ( $C^8H^{11}Az$ ) et isole cet alcaloïde à l'état de pureté. Puis Gautier et Etard (2) trouvent, dans la chair putréfiée du scombres et dans la viande de cheval, plusieurs autres bases et en particulier l'hydrocollidine ( $C^8H^{13}Az$ ). En 1883, Guareschi et Mosso (3) constatent la présence d'une base pyridique ( $C^{18}H^{15}Az$ ) dans la fibrine du bœuf putréfiée. Gabriel Pouchet, de son côté, trouve deux bases ayant pour formules  $C^7H^{18}Az^2O^6$  et  $C^5H^{12}Az^2O^4$ .

Bocklisch (4), reprenant les travaux de Gautier et Etard sur les poissons putréfiés, constate dans la chair de perches la présence d'alcaloïdes, auxquels il donne le nom de putrescine et de ganidine. Mais il faut arriver au travail de Briéger pour avoir sur l'ensemble de ces ptomaïnes des données précises. Briéger a étudié successivement les ptomaïnes de la peptone, puis celles des viandes et des poissons putréfiés et enfin celles du fromage.

C'est sur l'ensemble de tous les travaux que je viens de signaler et en me basant sur l'ouvrage de Briéger (5), sur l'important travail que le professeur Debierre (6) (de Lille) a consacré à l'étude des maladies infectieuses et sur la très remarquable revue du docteur Roussy (7) sur les ptomaïnes et les leucomaïnes

(1) Nencki, *Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Faulniss mit Pancreas*. Bern., 1876.

(2) Gautier et Etard, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. LXXXIV, p. 1601.

(3) Guareschi et Mosso, *Arch. ital. de biol.*, t. II, p. 369, et t. III, p. 241.

(4) Bocklisch, *Ueber Faulnissbasen aus Fischen (Berichte der Deutschen chemischen Gessellschaft*, Bd. XVIII, p. 86 et 1922, 1885).

(5) Briéger, *Microbes, ptomaïnes et maladies*, trad. de Roussi et de Winter. Paris, 1887.

(6) Debierre, *les Maladies infectieuses, microbes, ptomaïnes et leucomaïnes*. Paris, 1888.

(7) Roussy, *les Ptomaïnes et les Leucomaïnes (Revue des sciences médicales*, t. XXXI, 1888).

que nous allons maintenant entrer dans l'étude de ces principales ptomaines.

Des  
ptomaines  
de la peptone.

Tanret, en 1882, avait constaté ce fait que les peptones présentent la plupart des réactions des alcaloïdes. Briéger compléta cette donnée en montrant que si on fait agir directement la pepsine sur de la fibrine humide, on obtient un alcaloïde toxique auquel il a donné le nom de peptotoxine. Cette peptotoxine détermine chez les grenouilles, à la dose de quelques gouttes, la mort en seize minutes.

Des  
ptomaines  
des viandes  
altérées.

De la viande altérée et en particulier de celle du cheval, Briéger a retiré les alcaloïdes suivants : d'abord la neuridine  $C^5H^{14}Az^2$  qui ne paraît pas toxique, puis la névrine putréfactive qui a des propriétés physiques, chimiques et physiologiques identiques à la névrine et cristallise en aiguilles ; cette névrine putréfactive est excessivement toxique et détermine, à la dose de 2 à 5 milligrammes chez la grenouille des symptômes paralytiques en quelques minutes ; chez les mammifères, elle produit des phénomènes d'empoisonnement caractérisés par de la salivation, des troubles de la respiration, des modifications très intenses dans les fonctions du tube digestif consistant en contractions violentes, exaltation des mouvements péristaltiques et production continue de selles d'abord consistantes, puis bientôt liquides. Cette névrine putréfactive amène chez les animaux la contraction de la pupille ; son action varie selon les animaux en expérience ; c'est le chat qui paraît le plus sensible, puis le lapin ; pour tuer ce dernier, il faut 4 centigrammes de névrine putréfactive par kilogramme de lapin.

Lorsqu'on compare l'action de cet alcaloïde à celle d'autres alcaloïdes connus, on voit qu'elle se rapproche beaucoup de celle de la muscarine et qu'elle est identique à celle de la névrine qui se trouve normalement dans le cerveau ; elle se rapproche aussi de l'action de la choline, mais cette dernière est beaucoup moins toxique, puisque par kilogramme de lapin il faut pour amener la mort de l'animal 50 centigrammes de chlorhydrate de choline. Enfin, il existe un antidotisme très marqué entre cette névrine putréfactive et l'atropine.

Des  
ptomaines  
des poissons  
putréfiés.

Les poissons putréfiés, comme nous l'avons déjà vu, sont une source importante de ptomaines. C'est ainsi qu'on y a trouvé d'abord la neuridine, l'hydrocollidine, la ganidine, la parvoline et enfin l'éthylène-diamine découverte par Briéger. Cette éthy-

lène-diamine est excessivement toxique ; comme la neurine, elle produit de la salivation, des troubles cardiaques et des phénomènes paralytiques. Enfin, on trouve aussi une muscarine animale analogue à la muscarine végétale et ayant les mêmes propriétés toxiques. Le fromage contient aussi de ces alcaloïdes toxiques.

Toutes ces découvertes présentent un grand intérêt et j'y reviendrai à loisir quand je vous parlerai de la prophylaxie par l'alimentation ; je vous montrerai alors que l'embarras gastrique, l'indigestion, les troubles intestinaux si nombreux et même les phénomènes mortels qui peuvent survenir à la suite de l'ingestion d'aliments putréfiés ont pour cause unique la présence dans le tube digestif en plus ou moins grande quantité des alcaloïdes que je viens de vous signaler. Mais toutes ces études ont pris encore plus de précision quand il s'est agi d'examiner les divers alcaloïdes qui peuvent se produire par la putréfaction du corps humain.

Vous n'ignorez pas l'importance que la médecine légale attachait dans ses constatations cadavériques à la présence d'alcaloïdes trouvés dans les viscères des cadavres soumis à son examen ; elle était portée à considérer ces alcaloïdes comme introduits dans le tube digestif par une main criminelle, et le diagnostic d'empoisonnement était rendu bien souvent à la suite de cette constatation.

Des  
alcaloïdes  
de la  
putréfaction  
dans le  
corps humain.

Aujourd'hui la question paraît jugée ; les phénomènes de putréfaction que subit le cadavre entraînent la production d'alcaloïdes, les uns toxiques, les autres non toxiques, et on a pu déjà constater un grand nombre de ces alcaloïdes, la cholidine ( $C^5H^{15}AzO^2$ ), la neuridine ( $C^5H^{14}Az^2$ ), la cadavérine ( $C^8H^{16}Az^2$ ), la putrescine ( $C^4H^{12}Az^2$ ), la saprine ( $C^5H^{16}Az^2$ ), la triméthylamine  $CH^3$ , la mydaléine, et cette liste est loin d'être close.

Je ne puis ici entrer dans tous les développements que comporte cette question de médecine légale, mais ce que je puis vous dire, c'est que Briéger nous a montré que chaque période de la putréfaction s'accompagne de la formation d'alcaloïdes nouveaux, les uns toxiques, les autres non toxiques. Dès que la vie a cessé, c'est la choline qui apparaît, puis la neuridine, la cadavérine, la putrescine ; aucun de ces alcaloïdes n'est toxique. Mais à partir du septième jour après la mort, les alcaloïdes toxiques se montrent, et en particulier la mydaléine, qui est très vénéneuse, provoque des diarrhées profuses, des vomissements, de l'inflammation intestinale et entraîne la mort des cobayes à la dose de 5 milligrammes.

D'ailleurs cette liste des ptomaïnes tend à augmenter chaque jour et voici d'après Guareschi (1) la liste de celles qui étaient connues à la fin de l'année dernière.

FORMULE.	DÉNOMINATION.	AUTEUR DE LA DÉCOUVERTE	PROVENANCE.	ACTION PHYSIOLOGIQUE.
$C^8H^{14}Az$	Titanotoxine.	Brieger.	Dans les cas de tétanos.	
$C^8H^{14}Az^2$	Neuridine.	»	Cadavres humains	Non toxique.
$C^8H^{14}Az^2$	Cadavérine.	»	»	»
$C^8H^{14}Az^2$	Saprine.	»	Viande pourrie.	»
$C^8H^{14}Az^2$	Putrescine.	»	»	»
?	Midaléine.	»	»	»
$C^8H^{14}Az$	Collidine.	Nencki.	Gélatine pourrie.	»
$C^8H^{14}Az$	Hydrocollid.	Gautier et Etard.	Viande pourrie.	Convulsif.
$C^8H^{14}Az$	Parvoline.	»	Poissons avariés.	»
$C^8H^{14}Az$	Non baptisée.	Guareschi, Mosso.	Fibrine décomp.	Action du curare
$C^{17}H^{38}Az^4$	»	Gautier.	Viande pourrie.	»
$C^8H^{14}AzO^2$	Choline.	Brieger.	»	Action du curare faible.
$C^8H^{14}AzO$	Neurine.	»	»	»
$C^8H^{14}AzO^2$	Muscarine.	»	Poissons avariés.	Toxicité moyen.
$C^8H^{14}AzO^2$	Gadinine.	»	»	Non toxique.
$C^8H^{14}AzO^2$	Non baptisée.	Salkowsky.	Viande pourrie.	»
$C^8H^{14}AzO^2$	»	»	»	»
$C^8H^{14}AzO^2$	»	Pouchet.	»	Toxique.
$C^8H^{14}AzO^2$	»	»	»	»
$C^8H^{14}AzO^2$	Mytilotoxine.	Brieger.	Mytilus edulis (moule).	»
$C^8H^{14}AzO^2$	Midatoxine.	»	Cadavres décomp.	Action du curare
$C^8H^{14}AzO^2$	Midine.	»	»	»
$C^8H^{14}AzO^2$	Bétaïne.	»	Poissons avariés.	»
$C^8H^{14}AzO^2$	Typhotoxine.	»	Dans les cas de typhus.	Toxique.
$C^{10}H^{18}Az^2O^4$	Tétanine.	»	Dans les cas de tétanos.	Toxicité moyen.
$C^{10}H^{18}Az^2O^4$	Non baptisée.	Guareschi.	Fibrine décomp.	»
Non déterm.	Spasmotoxine	Brieger.	Dans les cas de tétanos.	Toxicité moyen.
»	Tyrototoxine.	Vaughan.	Fromage.	Toxique.

Des caractères des ptomaïnes.

Vous comprenez que les médecins légistes se soient efforcés de trouver des caractères chimiques qui permissent de distinguer ces alcalis cadavériques des alcaloïdes végétaux. Brouardel et Boutmy avaient pensé que seuls ces alcalis avaient la propriété de réduire un chlorure ferrique en présence du ferrocyanure de potassium et de donner ainsi une coloration bleue caractéristique. Malheureusement ce signe n'a pas la valeur que ces savants lui avaient attribuée, et Gautier a montré en effet que l'apomorphine, la morphine, la muscarine et l'ésérine avaient cette même propriété.

Il faut donc reconnaître que ces ptomaïnes ne présentent pas

(1) *Annali di chimica e di farmacologia*, année 1887, p. 237.

de réactions caractéristiques, si ce n'est celles qui sont produites par tous les alcaloïdes, qu'ils soient animaux ou végétaux. C'est ainsi que les réactifs de Meyer, de Nessler, l'iodure de potassium ioduré, l'iodure de bismuth et de potassium, le phosphomolybdate de soude qui précipitent les alcaloïdes végétaux, précipitent aussi les ptomaïnes.

Cette question a d'ailleurs été fort bien étudiée par une commission italienne (1) chargée d'examiner ces ptomaïnes au point de vue médico-légal.

S'il fallait classer ces ptomaïnes, nous adopterions la classification de Roussy qui les divise de la façon suivante : il commence par établir une première grande division basée sur la production de ces ptomaïnes par des microbes indéterminés ou par des microbes pathogènes. Dans la première classe (ptomaïnes d'origine bactérienne indéterminée), la présence ou l'absence d'oxygène permet d'établir une sous-division : les ptomaïnes non oxygénées et les ptomaïnes oxygénées.

Le premier groupe comprend : la cholidine, isolée pour la première fois par Nencki en 1876, et qui a pour formule  $C^8H^{14}Az$ ; la parvoline ( $C^8H^{14}Az$ ), découverte en 1881, par Gautier et Etard, puis l'hydrocollidine ( $C^8H^{14}Az$ ), trouvée aussi par les mêmes expérimentateurs et qui fournit un corps isomère découvert par Cahours et Etard, qui est la dihydrocollidine ( $C^8H^{14}Az$ ); la neuridine ( $C^8H^{14}Az^2$ ), isolée par Briéger en 1884; la cadavérine ( $C^8H^{14}Az$ ), que Bocklisch a retirée de la saumure de hareng et OEschner de Coninck du poulpe putréfié; la putrescine ( $C^8H^{14}Az^2$ ) découverte par Briéger; la saprine isolée par Briéger, et enfin la mydaléine, retirée par Briéger des eaux-mères d'où avaient été extraites les ptomaïnes précédentes.

La neuridine, la cadavérine, la putrescine et la saprine ne sont pas toxiques; tandis qu'au contraire les autres ptomaïnes le seraient d'une façon très active et en particulier l'hydrocollidine et son isomère, ainsi que la mydaléine. A cette liste, il faudrait joindre deux bases non encore dénommées, l'une retirée par Gautier et Etard des eaux-mères ( $C^{17}H^{38}Az^4$ ) et l'autre extraite par Guareschi et Mosso de la fibrine de bœuf en putréfaction, dont la formule est mal définie, soit  $C^{10}H^{18}Az$ , soit  $C^{10}H^{18}Az$ .

(1) *Relazione delle esperienze fatte nel laboratorio speciale della commissione della R. Università di Roma sulle così dette ptomaïne in riguardo dalla perizie toxicologiche*, Roma, 1885, et *Gazetta chimica*, t. XIII, 1885.)

Classification des ptomaïnes.

Ptomaïnes non oxygénées.