

détérioration des tissus; à la période figurée du microbe, à la phase chimique de ses poisons, fait suite la pathologie cellulaire, qui conduit à la pathologie de tous les jours; au fond ces bactéries ou ces substances nocives ne sont que des causes, des causes spéciales, très importantes sans doute en raison de leur nature vivante, de leur pullulation, mais enfin des causes. — Ces causes intéressent les appareils, à la façon du traumatisme, de l'alcool, du plomb, puis elles cessent d'intervenir. A ce moment les éléments anatomiques déviés de leur type normal parfois reviennent à ce type, lorsque cette déviation est demeurée légère; toutefois, fréquemment ils continuent à évoluer dans le sens de la morbidité; de même la sclérose cicatricielle, la cirrhose hépatique ou rénale d'un alcoolique, d'un saturnin, poursuivent leur marche, alors que tout choc a pris fin, alors que les composés éthyliques ou plombiques ne pénètrent plus.

Les puissances germicides ou phagocytaires, unies à d'autres processus d'élimination, de destruction, de transformation des poisons bacillaires, unies aux efforts de la thérapeutique, ont mis un terme à l'infection, en créant un milieu impropre à la multiplication des parasites, en protégeant l'économie contre les toxines. — Cet état réfractaire peut disparaître promptement, autorisant le retour du mal; dans d'autres cas, il se maintient: l'immunité est créée.

Ces résultats varient avec chaque affection; aussi est-il important de préciser le diagnostic. Pour atteindre ce but, il faut s'enquérir des données de l'étiologie; l'agent pathogène, suivant son énergie ou son affaiblissement, suivant son type, son espèce, etc., joue un rôle considérable; il faut s'enquérir des symptômes, de la fièvre, de l'état du rein ou de l'intestin, des notions de la séméiologie. — Cette séméiologie se compose de phénomènes communs, les tissus ne sachant pas réagir de façons indéfiniment variées; le délire, l'agitation, l'accélération cardiaque, la diarrhée, l'albuminurie, les éruptions, les déterminations séreuses, les changements de température, etc., sont de ce nombre. Cette séméiologie comprend aussi des accidents spéciaux, pathognomoniques, assez rares; on est en droit de citer les crachats rouillés, les courbes thermométriques de la malaria, de la fièvre récurrente, la toux de la coqueluche, les taches rosées, les localisations cutanées des fièvres éruptives, du typhus; il est permis de mentionner les spasmes du tétanos, certains examens, certaines lésions ou réactions, certaines cultures ou inoculations, la pustule du charbon, le jetage de la morve; on peut rappeler les sueurs de la suette, les selles du choléra, de la dysenterie, les odeurs des gangrènes, la tuméfaction des oreillons, le vomissement de la fièvre jaune, la réaction agglutinante que j'ai vue avec Roger, en 1890, uniquement chez des vaccinés, que Widal a signalée en 1896 chez les infectés et dont il a si ingénieusement usé pour le diagnostic de la dothiéntérie, etc.; tous ces éléments appartiennent à cette catégorie.

Le diagnostic peut bénéficier des renseignements relatifs au siège des lésions, à la marche aiguë, rapide, moyenne, lente, au cycle anatomique, bactérien, clinique; il faut, pour l'éclairer, examiner les tissus, les humeurs, faire des préparations, des cultures, des inoculations, observer les animaux, etc.; il faut encore, dans quelques cas, s'adresser aux toxines, à la malléine, à la tuberculine, qui, chez les sujets envahis par le germe qui a sécrété ces produits, causent des réactions, bien que l'on puisse faire des réserves sur la portée de ces réactions⁽¹⁾. — J'ai vu des tuberculeux réagir sous l'influence de toxines

⁽¹⁾ Voir chap. IX.

nullement tuberculeuses; j'ai vu ces toxines tuberculeuses faire naître des réactions chez des sujets malades, mais indemnes de bacillose; mais je reconnais que ces diverses réactions n'ont pas toutes la même franchise.

Qu'il s'agisse de ce diagnostic, qu'il s'agisse de l'apparition de cette immunité, qu'il s'agisse des accidents, des lésions qui caractérisent les infections, qu'il s'agisse des conditions propres à gouverner leur marche, leur évolution, leur terminaison, leur gravité, leur bénignité, à chaque instant, à l'occasion de tous ces phénomènes, on voit intervenir l'influence bien souvent constatée des sécrétions bactériennes. — Dès lors, il devient nécessaire d'étudier ces sécrétions et au point de vue physiologique et au point de vue chimique.

CHAPITRE IX⁽¹⁾

LES SÉCRÉTIONS MICROBIENNES — LEURS PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

HISTORIQUE — PRODUITS PUTRIDES — PTOMAÏNES — SÉCRÉTIONS MICROBIENNES ALCALOÏDIQUES, ALBUMOSIQUES

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

La découverte des substances toxiques formées de toutes pièces aux dépens de matières putréfiées ou virulentes est bien antérieure à la microbiologie. Dès le commencement de ce siècle, en 1822, Gaspard et Stick constataient que les extraits cadavériques peuvent donner la mort, quand on les injecte sous la peau d'un animal. Ces observations furent confirmées par plusieurs expérimentateurs, par Magendie, par Darcet, par 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⁽²⁾ 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. Cet auteur essaya de séparer sommairement les produits toxiques formés au cours de la putréfaction; il fut conduit à admettre que, si les matières putréfiées cèdent à l'alcool une partie de leurs éléments toxiques, une autre portion est au contraire insolubilisée par ce dissolvant. Cette observation remarquable a été le point de départ d'un grand nombre de découvertes.

Aujourd'hui encore, malgré les progrès accomplis depuis quarante ans, quand il s'agit de déterminer la nature des poisons bactériens, beaucoup

⁽¹⁾ Il n'est que juste de rappeler que ce chapitre est dû en grande partie au professeur HUGOUNENQ.

⁽²⁾ PANUM, *Virchow's Arch.*, t. XXVII, XXVIII et XXIX, et *Ann. ch. et phys.*, 5^e sér., t. IX.

d'expérimentateurs s'en tiennent à l'expérience de Panum; c'est, d'ailleurs, une base solide pour une classification naturelle des toxines microbiennes, telles qu'on les conçoit ordinairement. 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.

Cependant les observations, les mémoires, les thèses n'ont pas fait défaut pendant cette période. En 1864 et 1865, Weber⁽¹⁾ publiait quelques recherches; en 1866, Hemmer⁽²⁾, Schweningen⁽³⁾, W. de Raison⁽⁴⁾, Dupré et Bence Jones⁽⁵⁾, Hager⁽⁶⁾; l'année suivante Müller⁽⁷⁾, Weidenbaum⁽⁸⁾, Schmitz⁽⁹⁾ multipliaient les tentatives pour isoler les poisons putrides; ils ne réussissaient qu'à confirmer les observations de leurs devanciers, n'apportant personnellement rien de nouveau.

Par contre, Bergmann⁽¹⁰⁾ isola, en 1868, de la levure de bière putréfiée, un corps azoté cristallin qu'il étudia, en collaboration avec Schmiedberg⁽¹¹⁾; ces deux savants lui donnèrent le nom de *sepsine*. Quelque temps après, Zuelzer et Sonnenschein⁽¹²⁾ retiraient du produit de la putréfaction une substance azotée dont l'action physiologique était comparable à celle de l'atropine. Rörsch et Fassbender⁽¹³⁾, puis Schwanert⁽¹⁴⁾, extrayaient d'un cadavre un principe amorphe voisin de la digitaline, tandis que Dupré et Bence Jones obtenaient une substance fluorescente en solution sulfurique, substance qui, en raison même de ce dichroïsme, rapprochée de la quinine, fut désignée sous le nom de *quinoidine animale*.

C'était là un premier pas dans la voie de la différenciation chimique des poisons putrides; Gautier, envisageant la question surtout au point de vue biologique, devait aller plus loin. Il montre que la putréfaction des albumines entraîne la formation d'éléments azotés, nettement alcaloïdiques, dont l'apparition est constante au cours des fermentations putréfactives subies par des matières protéiques⁽¹⁵⁾. 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⁽¹⁶⁾, qui se préoccupait avant tout du côté toxicologique, eut donné la démonstration que l'esto-

(1) WEBER, *Deutsche Klinik*, 1864, 48-51; 1865, 2-8.

(2) HEMMER, *Experimentale Studien über die Wirkung faulender Stücke an den thierischen Organen*. München, 1866.

(3) SCHWENINGER, *Ueber die Wirk. faul. org. Subst.* München, 1866.

(4) W. DE RAISON, *Notes expérim. relatives à la conn. de l'int. putride*. Thèse inaug. Dorpat, 1866.

(5) DUPRÉ et BENCE JONES, *Pharm. Centralbl.*, XVI, 10, et *Zeitschrift für Chemie und Pharm.*, 1866.

(6) HAGER, *Pharm. Centralhalle*, XVI, 8, 1866.

(7) MÜLLER, *Étude expér. sur une cause de maladie ou de mort. Le poison dit putride contenu dans les matières putrescentes*. Thèse inaug. Munich, 1867.

(8) WEIDENBAUM, *Étude expér. sur l'isol. du pois. putr.* Thèse inaug. Dorpat, 1867.

(9) SCHMITZ, *Sur la question du pois. putr.* Thèse inaug. Dorpat, 1868.

(10) BERGMANN, *D. putr. Gift. u. d. putr.* Dorpat, 1868.

(11) BERGMANN u. SCHMIEDBERG, *Centralblatt f. d. med. Wissensch.*, 52, 1868.

(12) ZUELZER u. SONNENSCHN, *Berl. klin. Wochenschr.*, 12, 1869.

(13) RÖRSCH u. FASSBENDER, *Ber. der deutschen chem. Gesell.*, 1864, 1869.

(14) SCHWANERT, *Ber. der deutschen chem. Gesell.*, 141, 1869.

(15) GAUTIER, *Chimie appliquée à la physiol., à la pathol. et à l'hygiène*. Paris, Savy, 1874.

(16) SELMI, *Acad. di Bologna*, janvier 1872.

mac, que 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. C'est à cette date qu'il faut rapporter les recherches de Brouardel et Boutmy⁽¹⁾, de Gianetti et Corona⁽²⁾, de Spica⁽³⁾, de Pouchet⁽⁴⁾, d'Ogston⁽⁵⁾, de Koch⁽⁶⁾, de Guareschi et Mosso⁽⁷⁾, de Morelle⁽⁸⁾, de Bouchard⁽⁹⁾, de Lépine et Aubert⁽¹⁰⁾, de R. Würtz, de Villiers⁽¹¹⁾, de Marino Zuco⁽¹²⁾, de Bœcklich⁽¹³⁾, de Moriggia⁽¹⁴⁾, de Charrin⁽¹⁵⁾.

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, approfondie. Il était réservé à Gautier et Étard⁽¹⁶⁾, à Nencki⁽¹⁷⁾, à Brieger, à Ladenburg, à OEchsner de Coninck, à Griffiths⁽¹⁸⁾ 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, 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 micro-organismes 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. 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, 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

(1) BROUARDEL et BOUTMY, *Ann. d'hyg. et de méd. lég.*, 5^e série, t. IV, p. 553, 1880.

(2) GIANETTI et CORONA, *S. alcal. cadaver o ptom. del Selmi*. Bologne, 1880.

(3) SPICA, *Gaz. chim. ital.*, p. 492, 1880.

(4) POUCHET, *Thèses de Paris*, 1880.

(5) OGSTON, *Brit. med. Journ.*, 1881.

(6) KOCH, *Mittheil. aus dem kais. Gesundheitsamt*, t. I.

(7) GUARESCHI et MOSSO, *Arch. ital. di biol.*, 1882.

(8) MORELLE, *Thèses de Paris*, 1886.

(9) BOUCHARD, *Bull. de la Soc. de biol.*, p. 665, 1884.

(10) LÉPINE et AUBERT, *Comptes rendus*, juillet 1885.

(11) VILLIERS, *Comptes rendus*, 1884.

(12) MARINO ZUCO, *Ber. der deutsch. chem. Gesell.*, p. 1045, 1884.

(13) BÖCKLICH, *Ber. der deutsch. chem. Gesell.*, p. 86 et 1922, 1885.

(14) MORIGGIA, *Expériences de physiotoxicologie sur l'hydrate de triméthylammonium et le chlorhydrate de triméthylamine*. Rome, 1885.

(15) CHARRIN, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1882 à 1897.

(16) GAUTIER et ÉTARD, *Comptes rendus*, 1885.

(17) NENCKI, *Journ. für prakt. Chem.*, t. XXVI, 1882.

(18) Les recherches d'OEchsner 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*.

de maladies que beaucoup de 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⁽¹⁾. »

C'est par l'intermédiaire de leurs produits solubles — on le sait aujourd'hui — que les germes agissent; c'est en modifiant le milieu intérieur qu'ils provoquent des phénomènes pathologiques d'ordre toxique; les maladies infectieuses reconnaissent pour cause des procès fermentatifs où interviennent par conséquent un ferment et un milieu de culture.

Origine. — Le terme de *toxine*, pris dans le sens le plus large, s'applique 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, de propriétés souvent diverses, c'est leur origine, c'est une activité de ferments: mais, cette activité ne peut s'exercer que dans un milieu où le micro-organisme 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 transformations 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 de ce milieu entraîne la plupart du temps une modification qualitative ou quantitative de l'élaboration de ces toxines; les exemples qui le prouvent sont innombrables: la production de ces principes est donc étroitement liée à cette 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. — L'espèce microbienne détermine des phénomènes chimiques qui, toutes conditions égales d'ailleurs, lui appartiennent, qui, dans une certaine mesure, la caractérisent; toutefois, 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, pendant quelque temps, 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, de Jacquemin, etc.

La médecine a fait de même; à la suite des découvertes de Toussaint, de

⁽¹⁾ PASTEUR, *Études sur la bière*, p. 40 et 41. Paris, Gauthier-Villars, 1876.

Chauveau, de 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 micro-organismes pathogènes⁽¹⁾.

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

Toutefois, l'analogie n'est pas absolument complète. En premier lieu, la matière explosible est endothermique⁽²⁾, 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 instantanément en énergie effective, agissante. En second lieu, 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, qui dressés les uns sur les autres sont 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, qui se développe, augmente, décroît, 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 on peut se faire une idée de l'allure générale, mécanique de ce processus, il est beaucoup plus difficile de préciser les réactions chimiques qui aboutissent à la formation des toxines microbiennes. La plupart d'entre elles contiennent de l'azote, se rapprochent beaucoup des alcaloïdes ou des matières protéiques; elles dérivent le plus souvent des albumines ou des substances quaternaires complexes voisines de ces 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.

Depuis les beaux travaux de P. Schützenberger, on s'accorde à considérer les albumines comme des dérivés extrêmement complexes de l'urée $\text{CO} \begin{matrix} \text{AzH}^2 \\ \text{AzH}^2 \end{matrix}$ 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

⁽¹⁾ On ne lira pas sans intérêt, dans le *Bulletin de l'Acad. 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.)