

autres 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 micro-organismes, 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, ils deviennent libres. Alors prennent naissance les peptones, des acides amidés analogues à la leucine, des bases pyrroliques ou hydro-pyrroliques, véritables alcaloïdes que nous retrouvons, sous le nom de ptomaïnes, 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, que trahit seule l'action physiologique. Les produits de cet ordre forment un groupe bien distinct, chimiquement très voisin des peptones; il comprend des substances azotées, neutres, amorphes, solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool absolu, l'éther, le chloroforme. Ces composés présentent les réactions du biuret, celle d'Adamkiewicz; 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 ou 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, phosphomolybdique, etc., etc. Telles sont les toxines microbiennes alcaloïdiques fréquemment désignées sous le nom de ptomaïnes⁽¹⁾.

Les toxines alcaloïdiques peuvent se présenter sous forme d'huiles incolores ou ambrées, d'odeur très variable, tantôt vireuse ou cadavérique, quelquefois agréable, analogue à celle de l'aubépine, du seringa. Ces bases, souvent insolubles dans l'eau, se dissolvent généralement bien dans l'alcool, l'éther, dans 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 pour fournir des combinaisons qui cristallisent facilement, qui se prêtent bien à la séparation des alcaloïdes: ces bases liquides ne renferment habituellement pas d'oxygène.

Par contre, les alcaloïdes oxygénés sont presque toujours solides, incolores: la plupart cristallisent à l'état de sels; beaucoup se dissolvent bien dans l'eau, médiocrement dans l'alcool, mal dans la benzine, dans 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, les résinifient; les acides dilués, les chlorures d'or, de platine s'en emparent, forment avec elles des combinaisons cristallines, quelquefois teintées en rose. Vis-à-vis des réactifs précipitants, ces alcalis se comportent comme les bases extraites des végétaux; ils sont toujours précipités par l'acide phosphomolybdique, à peu près constamment par l'iodure de potassium ioduré, par les iodures doubles de potassium, de mercure, par ceux

(1) La dénomination des *ptomaïnes* ne convient pas à tous les alcaloïdes microbiens; elle doit être restreinte, d'après l'étymologie (πρωμα, cadavre), aux bases alcalines qui se produisent pendant la putréfaction cadavérique.

de bismuth et de potassium, par le tannin, le cyanure argento-potassique, l'acide picrique, les réactifs de Nessler, de Schultze, de Sonnenschein; ces corps se colorent par le réactif de Fröhde; ils réduisent le ferricyanure de potassium, teintent 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 ptomaïnes, 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 variables d'un principe à l'autre: 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 ces toxines. Ces effets varient, d'ailleurs, suivant les doses, qui elles-mêmes diffèrent notablement pour les divers alcaloïdes. Tels d'entre ces produits, la neurine, la muscarine, par exemple, provoquent chez certains animaux des accidents mortels avec des quantités si faibles qu'on peut placer ces corps à côté des bases végétales les plus actives; en revanche, d'autres manifestent leur activité physiologique à des proportions si élevées qu'on peut à peine les comprendre parmi les poisons.

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

Élaborées par des micro-organismes appartenant à de nombreuses espèces, les toxines de la putréfaction ne peuvent être rapportées à telle ou telle de ces espèces.

Parmi ces alcaloïdes, il en est qui ne manifestent aucune action toxique; d'autres extraits de cadavres humains, de viande de cheval, de poisson, etc., se révèlent actifs.

La *parvoline*, C⁸H¹⁵Az, est une base huileuse, bouillant vers 200°, peu soluble dans l'eau, se résinifiant à l'air, tuant l'animal⁽¹⁾.

L'*hydrocollidine*, C⁸H¹⁵Az, offre une odeur de seringa, altérable à l'humidité, entrant en ébullition à 210°, tétanisante à faible dose⁽²⁾.

La *mydaléine*, de formule inconnue, extraite par Brieger⁽³⁾ 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, cette mydaléine provoque une hypersécrétion des muqueuses, 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* C⁵H¹⁵AzO = $\begin{matrix} (\text{CH}_3)_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix} \text{Az(OH)}$, ou hydrate de triméthylvinylammonium, a été rencontrée par Brieger et d'autres auteurs dans les produits de la putréfaction cadavérique⁽⁴⁾; c'est une base sirupeuse, alcaline, très soluble

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

(2) GAUTIER et ÉTARD, *Loc. cit.*

(3) BRIEGER, *Untersuchungen über Ptomaïne*. Berlin, Hirschwald.

(4) 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.

dans l'eau, donnant avec les acides des sels bien cristallisés, se combinant également avec le chlorure platinique. Cette 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. Cette action a été comparée par les auteurs tantôt à celle du curare, tantôt à celle de la muscarine.

La *choline* $C^5H^{15}AzO^2 = \begin{matrix} (CH^3)^5 \\ C^2H^4.OH \end{matrix} \gg Az(OH)$, 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, $Az(CH^3)^3$; elle est moins toxique que la neurine; mais son action est de même ordre, à l'intensité près.

La *muscarine* $C^5H^{15}AzO^5 = \begin{matrix} (CH^3)^5 \\ CH^2 \end{matrix} \gg Az(OH, découverte en 1870 par Schmiedberg et Koppe⁽¹⁾ dans la fausse oronge, *Agaricus muscarius*, a été extraite par Brieger de la chair de poisson putréfiée. Cette base, dont Schmiedberg et Hartnack ont réussi à faire la synthèse en oxydant l'alcaloïde précédent⁽²⁾, la choline, est un corps solide, cristallisé, déliquescent, réducteur du ferricyanure de potassium. Cette muscarine est très toxique; son action se rapproche beaucoup de celle de la neurine : rétrécissement pupillaire, arrêt du cœur, diarrhée, émission involontaire d'urine et de sperme.$

G. Pouchet⁽³⁾ 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 plus ou moins simple que Gautier et Mourgues, Brieger, Böcklisch, Ladenburg, Udransky, Hoffe, OEschner 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, convulsivante à dose élevée; l'*amylamine*, $C^5H^{11}.AzH^2$, liquide bouillant à 98°, très toxique, excitant la sécrétion urinaire. — L'*éthylène-diamine*, $C^2H^4(AzH^2)^2$, dilate les pupilles, excite les sécrétions nasale et oculaire; tue à petites doses; l'*hydrotoluidine*, $C^7H^{11}Az$, huile alcaline, bouillant à 199°, est tétanisante, etc., etc.

En dehors de ces nombreuses substances, il convient d'aborder 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; il y a lieu toutefois d'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

(1) *Ber. der deutsch. chem. Gess.*, 1870, p. 281.

(2) SCHMIEDBERG et HARTNACK, *Chemisches Centralblatt*, t. VII, p. 281.

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

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 dériver des cellules de l'économie, dont l'agent pathogène a modifié le chimisme.

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 ce microbe; malheureusement, de son propre aveu les cultures n'étaient pas pures, impureté qui enlève beaucoup de portée à ses recherches : la chimie du tétanos est d'ailleurs des plus compliquées.

L'auteur allemand a d'abord décrit sous le nom de *tétanine* une base en $C^{15}H^{50}Az^2O^4$, à chlorhydrate déliquescent; de très petites quantités de cette toxine provoquent d'abord un abattement marqué, bientôt suivi de convulsions tétaniques mortelles.

La *tétanotoxine* en $C^5H^{11}Az$, peut-être identique avec la pentaméthylène-imine $(CH^3)^5AzH$, est un liquide d'odeur désagréable, bouillant à 100°; elle accélère d'abord, puis ralentit la circulation, la respiration : elle détermine des frissons, de l'angoisse, finalement des convulsions tétaniques.

À côté d'une troisième base tétanisante, la *spasmotoxine*, ce chercheur décrit une quatrième substance, qui ajoute à ses propriétés convulsivantes une action sialogène des plus marquées; ce principe ne passe pas dans les urines pendant la vie.

Brieger, poursuivant ses recherches, a étudié les toxines du choléra; il s'est adressé aux milieux de culture du bacille-virgule de Koch.

Il a extrait la *méthylguanidine* ou *méthyluramine* $C^3H^7Az^2$, qui a été retrouvée également parmi les produits solubles soit du microbe de la septicémie des souris, soit du *vibrio proteus*; cette base est une substance blanche, cristalline, très déliquescente, de saveur caustique, ammoniacale, convulsivante à faibles doses. — Il a isolé un alcaloïde en $C^2H^4Az^2$, peut-être l'éthylène-diamine, qui exerce une action spasmodique énergique, puis, 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.

À ces travaux se rattachent tout naturellement les recherches, antérieures, du reste, de G. Pouchet, qui a retiré 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.

Pouchet a retrouvé des traces de cet alcaloïde dans le bouillon de culture du microbe⁽²⁾. Peut-être est-il identique à l'un des alcaloïdes de Brieger, ou à la base à odeur d'aubépine extraite par Villiers du contenu intestinal de deux cholériques⁽³⁾ ou encore aux poisons isolés par Rietsch et Nicati⁽⁴⁾ des déjec-

(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.

tions de malades atteints de ce choléra asiatique. L'histoire 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 ces identités.

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.

Griffiths a publié dans ces derniers temps toute une série de recherches, exigeant sur plusieurs points peut-être de nouvelles confirmations; il s'agit des bases retirées par lui des urines de malades atteints d'affections contagieuses. La présence de ces bases dans les divers excreta n'implique nullement leur élaboration dans l'économie par l'agent infectieux; nous ne reviendrons pas sur ces réserves nécessaires; nous nous bornerons à résumer sommairement les travaux de Griffiths⁽¹⁾.

De l'urine d'un érysipélateux, il a isolé un alcaloïde en $C^{14}H^{15}AzO^5$ qui cristallise en lamelles blanches orthorhombiques, solubles, fortement alcalines; cette base est pyrétogène, convulsivante.

Dans la fièvre puerpérale, la sécrétion rénale 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, qui se dissout dans l'eau, l'éther, le chloroforme; ce composé, qui paraît être la propylglycoeyamine $C^3H^{13}Az^2O^2$, est convulsivant⁽²⁾.

Les cultures pures du *Micrococcus scarlatinæ*, le liquide urinaire des scarlatineux ont fourni à Griffiths un alcaloïde cristallisé, soluble dans l'eau, de formule $C^8H^{12}AzO^4$; toutefois, il y a lieu de remarquer qu'on n'est nullement fixé sur la nature du germe pathogène de cette fièvre scarlatine.

De même, on peut retirer des bouillons 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 du contenu vésical 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 élimineraient par le rein une toxine alcaloïdique, en cristaux solubles dans l'eau, de formule $C^7H^{15}AzO$; ce composé, appelé par Griffiths *eczémine*, est vénéneux: injecté sous la peau, il 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 a extrait précédemment, des organes de deux enfants morts de broncho-pneumonie rubéolique, un alcaloïde volatil, sternutatoire, Griffiths a trouvé de même, chez les malades atteints de rougeole, une toxine dont l'injection entraîne la mort avec symptômes pyrétiques des plus marqués. — Dans la toux convulsive, existe-

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

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

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

rait une base en $C^5H^{19}AzO^2$; dans la pneumonie, dans l'angine de poitrine, on découvrirait un principe alcalin, dont la formule répond à $C^{20}H^{26}Az^2O^5$.

L'urine des morveux fournit une substance alcaline en $C^{12}H^{19}Az^2O^6$, 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 principaux organes.

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 Zulzer des bacilles de la tuberculose.

Il serait trop long de rappeler toutes les recherches qui, dans ces dernières années, ont fouillé ce domaine, sous l'influence des idées émises par Bouchard 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; 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.

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; ces analogies sont parfois si étroites que le réactif chimique ou vivant est fréquemment dans l'impuissance absolue de découvrir des différences.

La recherche des alcaloïdes microbiens, dans les milieux de culture où s'étaient développés les agents pathogènes, a fourni une ample moisson de faits nouveaux; toutefois on n'a pas été longtemps sans reconnaître que certains micro-organismes exercent par leurs produits solubles une action pathogénique manifeste, sans élaborer pourtant la moindre trace d'alcaloïde. On a cherché, on a trouvé d'autres composés appartenant à un groupe chimique entièrement distinct: ce sont les toxines de nature albumineuse, si remarquables par l'intensité et la variété de leurs actions.

Arloing⁽¹⁾, en étudiant le bacille qu'il considère comme pathogène de la péripneumonie contagieuse du bœuf, a isolé par l'addition d'un excès d'alcool aux bouillons de culture une substance azotée, amorphe, soluble dans l'eau, dans 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, détermine, en l'absence de tout élément figuré vivant, « une tuméfaction large comme la paume de la main, épaisse, chaude, douloureuse au centre, molle à la périphérie⁽²⁾ ».

Quelques mois après, de Christmas publie des résultats de même ordre; des bouillons de culture du staphylocoque, il retire, par l'alcool, une substance provoquant l'œdème de la conjonctive, la décoloration de l'iris, en outre une suppuration légère de la chambre antérieure de l'œil du lapin. « Cette substance, ajoutait l'auteur, est probablement une diastase ressemblant à la

⁽¹⁾ ARLOING, *Comptes rendus*, t. CVI, p. 1565 et 1750, 7 mai et 18 juin 1888. — Nocard et Roux ont isolé des parasites sous forme de grains des plus ténus. ;

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