

substance pyogène qu'Arloing vient de trouver dans des cultures du microbe de la péripneumonie contagieuse⁽¹⁾. »

Aussitôt après ces premiers travaux, Roux et Yersin⁽²⁾, Vaillard et Vincent⁽³⁾, Brieger et Fränkel, Hugounenq et Éraud⁽⁴⁾, Tizzoni et Catani, Bouchard, Charrin, Hankin, Chittenden, Koch, Roussy, Buchner, Marmier⁽⁵⁾, Courmont et Doyon publièrent sur les toxines albumosiques une série de recherches.

Avant la découverte de ces toxines microbiennes de nature albumosique — le fait est digne de remarque — on connaissait des matières albuminoïdes toxiques. En 1885, deux auteurs américains, Weir Mitchell et E. A. Reichardt, avaient isolé des venins du serpent à sonnette et du serpent mocassin une peptone, une globuline, une albumine vénéneuses. Peu de temps après, Norris Wolfenden retirait, du venin sécrété par le *cobra capella* de l'Inde, d'autres protéines actives; Kobert démontrait la présence de toxalbumines dans quelques araignées; Viron dans certains liquides hydatiques, sans parler des poisons protéiques extraits par divers chimistes des fruits du ricin, du lupin jaune, du jequirity. Ces observations établissent que, loin de constituer une exception spéciale au groupe des microbes, l'aptitude à élaborer des toxines albumineuses est une fonction physiologique d'ordre général pour toutes les cellules vivantes, qu'il s'agisse d'ailleurs de l'un ou de l'autre règne.

De tous les problèmes que soulève cette question des toxines, le premier est celui de leur origine. Dans les cultures où existent des matières protéiques, albumines ou peptones, il est tout naturel de considérer ces substances comme les matières utilisées par le microbe, les albumines vénéneuses provenant des albumines alimentaires; dans tous les cas, on peut toujours invoquer ce mécanisme sans qu'aucune objection valable y vienne mettre obstacle.

Il en est tout autrement des liquides qui ne renferment pas trace de matières protéiques, mais seulement des éléments quaternaires cristallisables, amines, amides, acides amidés plus ou moins complexes, etc., etc. Placé dans un tel milieu, absolument privé d'albumine, l'agent pathogène est-il capable de construire lui-même l'édifice moléculaire si compliqué de ces toxines albumosiques? Est-il capable, mettant à profit les composés quaternaires dont il dispose, d'effectuer par un procès synthétique la reconstitution des matières protéiques? C'est là un problème des plus importants en biologie générale, dont l'intérêt est incontestablement d'un ordre fort élevé; aussi a-t-on cherché de plusieurs côtés à le résoudre sans apporter, de part et d'autre, de solution définitive.

Fermi⁽⁶⁾ a cultivé le bacille pyocyanique, le *Micrococcus prodigiosus*, une série de micro-organismes dans le liquide normal de Nœgeli additionné de glycérine, dans un bouillon par conséquent exempt d'albumine; il a constaté la production de ferments zymotiques, agissant à la façon de la trypsine, liquéfiant la gélatine. Le travail d'Outchinsky est analogue.

Arnaud et Charrin⁽⁷⁾, ayant semé ce bacille pyocyanique dans un milieu dépourvu de matières protéiques, ont trouvé plusieurs diastases albumineuses.

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

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

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

(4) HUGOUNENQ et ÉRAUD, *Comptes rendus*, 1891 et 1895.

(5) MARMIER, *Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1895.

(6) FERMI, *Centr. für Physiol.*, 1892, p. 481.

(7) ARNAUD et CHARRIN, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1892.

dont l'une hydratait l'asparagine. Guinochet⁽¹⁾, de son côté, a vu le bacille de Löffler, cultivé sur de l'urine normale, produire les toxines diastasiques que ce microbe donne en bouillon peptonisé.

De ce que les preuves chimiques ou physiologiques ne nous paraissent pas jusqu'à présent suffisantes pour asseoir une conviction, il ne s'ensuit pas qu'on doive refuser aux microbes le pouvoir de réaliser la synthèse des matières albuminoïdes aux dépens des corps azotés cristallisables. Les microbes sont après tout des cellules⁽²⁾; il n'y a aucune raison pour qu'ils ne possèdent pas les aptitudes fonctionnelles que manifestent les autres cellules. Mais, actuellement, cette démonstration qu'on peut pressentir comme une éventualité probable, n'a pu être faite que pour certains microbes, ainsi que l'a vu Hugounenq; pour d'autres, elle n'a pas été établie d'une façon complète; elle ne le sera qu'à l'aide de l'analyse quantitative.

La substance retirée des cultures du pneumobacillus liquefaciens bovis est une matière blanche amorphe, soluble dans l'eau, dans la glycérine, azotée, mais non albumineuse; ses effets s'exagèrent à +80° C; ils s'atténuent au voisinage de +100° C. Cette substance, qui paraît être enfermée dans l'atmosphère visqueuse de chaque microbe, produit chez le bœuf une tuméfaction épaisse, chaude, douloureuse, rétrocedant lentement, après plusieurs jours.

Des cultures du *Bacillus heminecrobiphilus*, Arloing a extrait une diastase, qui rappelle, par certains caractères, le principe retiré par cet auteur des bouillons où a vécu l'agent qu'il considère comme générateur de la péripneumonie: c'est un produit blanc, soluble dans l'eau, précipitable par l'alcool, qui, injecté dans le testicule bistourné du bélier, provoque la dissolution du tissu conjonctif, la diapédèse, l'infiltration des régions circonvoisines, la formation de gaz. — Pour 100 volumes, on a :

CO ²	18,50
O	2,04
Az	79,66

Cette substance peptonise la fibrine, intervertit la saccharose, saccharifie l'amidon, émulsionne, dédouble les graisses; diverses zymases ont pu être isolées par le procédé de Danilewski.

Ce qui fait l'intérêt de ce travail, c'est la production abondante de gaz par la seule action du ferment soluble en l'absence de tout ferment figuré; le fait semble avoir été mis hors de doute par les expériences répétées d'Arloing⁽³⁾; cependant, l'explication qu'il en donne ne peut être admise sans de nouvelles preuves plus convaincantes⁽⁴⁾. — Tout ce qu'on sait sur la chimie des diastases les montre comme susceptibles d'un nombre fort restreint d'aptitudes chimiques: leurs procédés de dédoublement se réduisent presque toujours à un phé-

(1) GUINOCHET, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1895. — L'expérience de Guinochet n'est pas à l'abri de tout reproche, l'urine la plus normale renfermant toujours des albumines du groupe des mucines que ni l'acide acétique, ni le ferrocyanure, ni les acides forts ne peuvent décélérer. (LOEBISCH, *Anl. für Harnanalysen*, 1^{re} édition, p. 197. Wien, Urban et Schwarzenberg.)

(2) VOY, CHARRIN, *Sem. méd.* — Analogies de la cellule bactérienne et de la cellule organique.

(3) ARLOING, *Comptes rendus*, t. CVI, p. 1750.

(4) Pour que l'explication d'Arloing s'imposât comme le résultat obligé de son expérience, il faudrait démontrer que le testicule du bélier est mort, qu'il n'y reste plus un seul organe vivant. Il suffit d'énoncer cette condition pour démontrer les difficultés d'un pareil contrôle.

nomène d'hydratation; la pepsine, les diastases pancréatiques, l'émulsine, la myrosine fixent de l'eau sur la molécule des corps qu'elles dédoublent, rien de plus; nous ne les voyons jamais provoquer une décomposition moléculaire profonde, rappelant celle qu'accuse le dégagement gazeux de l'expérience d'Arloing. A coup sûr, ce dégagement constitue en soi un phénomène qui témoigne d'une activité chimique tellement puissante, si éloignée de tous les mécanismes diastatiques, qu'une autre explication peut être invoquée, en faisant intervenir des éléments cellulaires du testicule. Si on admet que la substance isolée par Arloing est susceptible de fermenter au contact des cellules de l'économie plus ou moins modifiées, les résultats de l'expérience s'expliquent aisément; ils rentrent dans le cadre habituel des actions chimiques occasionnées par les éléments figurés; ils établissent également que, parmi les substances phlogogènes, il en est qui, au lieu de jouer le rôle de ferment, ne sont que des corps fermentescibles, dont la fermentation entraîne des processus de phlogose, compliquée ou non de dégagement gazeux.

Avec les toxines pyocyaniques Charrin a reproduit les principaux accidents. — Roux et Yersin⁽¹⁾ ont obtenu, avec les produits solubles du bacille de Klebs et Löffler, une série d'effets toxiques; les animaux en expérience ont des selles diarrhéiques, du tremblement; la respiration est anxieuse, la mort survient rapidement; à l'autopsie, on constate des épanchements dans la plèvre, des congestions généralisées des viscères; les espèces, qu'une forte dose de bacilles n'affecte pas, montrent aussi une remarquable résistance à ce produit: les souris sont de ce nombre. — Ce poison diphtéritique ne développe toute son énergie que dans les milieux alcalins; des doses modérées d'acide entravent son action; l'air, la lumière paraissent également la diminuer; une température de 100° C. suffisamment prolongée la fait disparaître. Cette toxine est soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool; les précipités d'alumine ou de phosphate de chaux l'entraînent; elle dialyse lentement; elle provoque à très faible dose des accidents mortels. Ces résultats sont à rapprocher des toxines alcaloïdiques extraites par Villiers et Griffiths des organes et de l'urine des diphtéritiques; toutefois ces recherches de Griffiths demandent des confirmations.

Des bouillons de culture de l'*Orchiococcus urethræ*, Hugounenq et Éraud ont extrait une substance solide, amorphe, jaunâtre, sans odeur ni saveur, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool fort; ce principe réagit comme une peptone vis-à-vis des réactifs habituels: réactions du biuret, de Millon, d'Adamkiewicz, acides nitrique, picrique, phosphotungstique, sublimé, acétate de plomb, tannin, iodures doubles, etc., etc. Cette matière se différencie pourtant des peptones et par l'absence de soufre, et par sa faible teneur en azote (11,44 au lieu de 15 pour 100); elle s'en distingue, d'ailleurs, encore plus nettement par ses propriétés phlogogènes; inactive dans les autres tissus, elle détermine dans le testicule, surtout chez les jeunes animaux, une fonte purulente de l'organe qui ne laisse après elle, à la place du testicule, qu'un petit noyau atrophié, raccorni⁽²⁾.

⁽¹⁾ ROUX et YERSIN, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 2^e année, n° 12, décembre 1888, p. 629; 1889, p. 275; 1890, p. 585.

⁽²⁾ HUGOUNENQ et ÉRAUD, *Comptes rendus*, 1891 et 1895.

La chimie pathologique du choléra est encore très confuse. Plusieurs auteurs, tels que Brieger, Nicati et Rietsch, Pouchet, Villiers, Klebs, avaient isolé des toxines alcaloïdiques des bouillons de culture du bacille virgule, aussi bien que du sang ou du contenu intestinal des cholériques; ces recherches avaient eu pour point de départ l'opinion de Koch qui veut que, le vibron pathogène ne pénétrant pas dans l'organisme infecté, ses effets généraux soient mis sur le compte d'un produit soluble et diffusible, d'un poison chimique⁽¹⁾. Les recherches de Brieger, Klebs, Nicati et Rietsch démontrèrent bien l'existence de ptomaines prévues par le bactériologiste allemand, mais ces bases avaient trop peu d'activité pour rendre compte des phénomènes toxiques de l'infection cholérique.

Brieger et Fränkel reconurent alors, dans les milieux de culture où s'était développé le bacille virgule, l'existence d'une matière albuminoïde insoluble dans l'eau et dans l'alcool, inoffensive pour le lapin, toxique pour le cobaye⁽²⁾. Cette substance, précipitable par le sublimé, l'acétate de plomb, le ferrocyanure acétique, est riche en soufre; elle donne la réaction de Millon, celle du biuret, etc.; injectée aux animaux, elle produit des abcès ou des pseudomembranes; quand on la chauffe vers 60° C., elle perd son activité. Petri, au contraire, a isolé une véritable peptone soluble dans l'eau, précipitable par l'alcool, mais non par le sulfate d'ammoniaque; cette substance, que le nitrate mercurique colore en rouge, serait d'ailleurs peu active. Bien que Scholl⁽³⁾ et Hueppe⁽⁴⁾ aient confirmé ces assertions de Petri, ces expériences ne doivent être acceptées que sous réserve, à cause des conditions différentes, peu précises, qui ont présidé à leur réalisation.

L'existence du poison cholérique n'en est pas moins certaine, ainsi que l'a démontré Bouchard⁽⁵⁾, provoquant à l'aide des urines cholériques, chez les lapins, la diarrhée, l'albuminurie, puis l'anurie consécutive, enfin l'algidité; mais ce poison, qui paraît être énergiquement fixé par les bacilles, comme l'a indiqué Cantani⁽⁶⁾, est difficile à isoler; de plus, il est fort altérable.

Pour Gamaleïa⁽⁷⁾, les toxines proviennent des corps vibrioniens; elles paraissent constituées par une petite quantité de substance insoluble dans l'eau pure, soluble dans les alcalis dilués, précipitable par l'alcool, les acides, le sulfate de magnésie, assez semblable aux toxalbumines de la diphtérie et du tétanos, et comme elles très voisine des nucléoalbumines. En injection intraveineuse, ces toxines déterminent l'apparition des symptômes typhiques du choléra humain. Ce serait là le poison primitif qui préexisterait dans la cellule microbienne; par l'action d'une température élevée, peut-être sous d'autres influences, il fournirait un poison secondaire, insoluble dans l'eau acidulée, soluble dans les alcalis, précipitable par l'alcool, l'acide acétique, l'acétate de plomb; cette substance, qu'une température de 120° maintenue pendant une heure n'altère pas, serait au contraire facilement détruite par les alcalis bouillants; elle pro-

⁽¹⁾ GAMALEÏA, *Arch. de méd. expér.*, 1892, p. 172.

⁽²⁾ BRIEGER et FRENKEL, *Berl. klin. Woch.*, 1890, n° 41 et 42.

⁽³⁾ SCHOLL, *Berl. klin. Woch.*, 1890, n° 41.

⁽⁴⁾ HUEPPE, *Deutsche med. Woch.*, 1891, n° 55.

⁽⁵⁾ BOUCHARD, *Congrès de Grenoble*, 1885. Voy. aussi Bosc, *Ann. Past.*, 1895. Voy. aussi RANSOM.

⁽⁶⁾ CANTANI, *Deutsche med. Woch.*, 1886, n° 45.

⁽⁷⁾ GAMALEÏA, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888 et 1892. — *Comptes rendus*, 1890. — *Bull. de la Soc. de biol.*, 1889.

voque chez les animaux une inflammation exsudative intense au point d'inoculation, des convulsions et la mort : il s'agirait, d'après Gamaleïa, d'une nucléine dérivée de la nucléoalbumine primitive, dont le dédoublement facile rendrait compte de la pluralité des toxines et, par voie de conséquence, de la multiplicité des résultats.

Parmi les maladies infectieuses, une des mieux étudiées, au point de vue du mécanisme intime de sa pathogénie, est certainement le tétanos. Aux résultats publiés par Brieger, il faut joindre les recherches de Kitasato et Weyl; ces auteurs considèrent, comme poisons du tétanos, des toxines alcaloïdiques dont ils ont déterminé la formule et étudié les propriétés; ces données contestées de divers côtés ont définitivement été reconnues inexactes par Brieger lui-même qui avait opéré, au cours de ses premiers travaux, sur des cultures impures. Knud Faber⁽¹⁾, a démontré que ce poison tétanique, loin de se rapprocher des alcaloïdes, était au contraire une matière albumosique, un ferment soluble.

Tizzoni et Catani, puis Vaillard et Vincent⁽²⁾, ont confirmé ces résultats de Knud Faber; ils ont établi que la substance active des bouillons de culture du bacille de Nicolaïer est amorphe, ambrée, inodore, soluble dans l'eau, peut-être susceptible de liquéfier la gélatine; difficilement dialysable, précipitable par l'alcool en flocons grisâtres, elle se laisse entraîner par le phosphate de chaux ou l'alumine; elle est incapable de digérer l'albumine, d'intervertir le sucre; elle agit à cet égard comme la toxine diphtérique, qui, du reste, offre avec elle d'étroites analogies.

Une température de + 65°, l'action de la lumière, celle de l'air détruisent l'activité de cette toxine, dont l'extraordinaire puissance est une des particularités les plus curieuses; Vaillard et Vincent ont pu établir que cette matière, que ce précipité alcoolique, provoque la mort du cobaye à la dose de 0^{gr},00025, alors que, chez la souris, il suffit d'introduire 0^{gr},00000025. Comme cette matière insoluble dans l'alcool est certainement impure, que peut-être même elle ne contient que des traces de substance active, il s'ensuit que la quantité de toxine pure qui tue est représentée par un chiffre infinitésimal, tout à fait hors de proportion avec la dose mortelle des composés les plus violents, digitaline cristallisée, bases de l'aconit, ouabaïne.

C'est là un point qui n'est pas sans importance, d'autant que le mécanisme invoqué par Vaillard et Vincent pour expliquer la genèse du tétanos a été critiqué par Courmont et Doyon⁽³⁾; ces auteurs ont substitué à la théorie du toxique direct la théorie du ferment soluble, la doctrine des intoxications secondaires provoquées par ce ferment.

Dans les fausses membranes de la diphtérie, Tangl a décelé une toxalbumine; dans les cultures du bacille de Klebs-Löffler, Proskauer et Wassermann ont rencontré deux albumoses de toxicité différente, une jaune et une blanche; Löffler a montré que la glycérine permet d'extraire une partie de ces poisons diphtériques.

Volkow, Gamaleïa, Brühl, en étudiant le vibron avicide, ont reconnu que les principes vaccinaux peuvent être volatiles. — Dans les bouillons du bacille

(1) KNUD FABER, *Berl. klin. Woch.*, 1890, n° 51.

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

(3) COURMONT et DOYON, *Bull. de la Soc. de biol.*, décembre 1892, mars, juin et octobre 1893. *rech. de physiol.*, janvier 1895. — *Comptes rendus*, mars 1895. — *Revue de méd.*, janvier 1894. — NICOLAS, *Bull. de la Soc. de biol.*, octobre 1895.

virgule cholérique, Scholl a trouvé des corps aromatiques⁽¹⁾; Petri, de la tyrosine, des toxopeptones; Emmerich, Tsuboi, des nitrites. — Dans les liquides où a pullulé le bacille du côlon, destructeur de nitrates, on découvre de l'hydrogène sulfuré, du méthylmercaptan, d'après Karploï. — Les cultures du microbe de la morve contiennent la malléine, puis un corps brun, suivant Finger, Bromberg, etc. — A l'aide des principaux dissolvants, éther, alcool, chloroforme, ammoniacque, etc., Auclair, outre la tuberculine, a retiré divers produits des milieux où avait vécu le germe de la tuberculose; il n'a obtenu que des poisons.

Beaucoup de bactéries fabriquent des pigments, pigments rouge, vert, bleu, jaune, noir; d'autres, principalement des anaérobies, engendrent des gaz; plusieurs produisent des acides, des acides gras, comme des moisissures de l'acide citrique; la plupart consomment de l'oxygène, émettent des éléments azotés, en grande partie ammoniacaux, etc., etc. — Récemment, Charrin et Desgrez ont isolé une substance mucinoïde, insoluble dans un excès d'acide acétique, réduisant la liqueur de Fehling après action des acides, contenant du soufre; Weyl, Lepierre, Behring, Babès, etc., ont indiqué quelques-uns de ces caractères.

Il importe, pour expliquer les intoxications d'origine microbienne, de tenir compte de la diminution de l'oxygène par concurrence vitale, de la disparition d'une série d'éléments, dont, par le fait de cette concurrence, les tissus sont privés. Il faut aussi se préoccuper de l'apparition des principes ordinaires de l'évolution des bactéries, des substances ammoniacales, des acides gras, de l'acide carbonique, de l'acide lactique, etc., des corps aromatiques, des gaz, etc. — Parmi ces composés, il en est qui agissent sur le cœur, d'autres sur le névraxe, sur le poumon, sur les sécrétions. Or, supposez que les corps générateurs de troubles cardiaques, corps souvent solubles dans l'alcool, à l'inverse des matières qui se montrent habituellement les plus actives, soient les plus abondants, puisque ces sécrétions varient, le mal revêtira la forme cardiaque, forme que la porte d'entrée, que l'état des viscères, etc., peuvent influencer : il y a là des conséquences intéressantes⁽²⁾.

Toutefois, les accidents sont surtout attribuables aux sécrétions spécifiques, aux alcaloïdes, aux albumoses, aux diastases, aux nucléines, aux nucléoalbumines, etc. Parmi ces sécrétions, on rencontre donc des corps morbifiques; on y rencontre aussi ceux qui plus ou moins directement font naître l'immunité. — Connaissant le microbe, les causes propres à lui permettre d'agir, les symptômes, les lésions qu'il crée, les éléments capables, avec les associations bactériennes, d'influencer la gravité ou la bénignité, la marche, l'évolution de ces troubles, connaissant la nature, les propriétés des toxines que ce microbe utilise pour engendrer la maladie, il importe de rechercher s'il est possible de prévenir l'infection.

(1) Voy. aussi travaux de RANSOM.

(2) Les travaux de Phisalix et Bertrand ont montré les analogies qui rapprochent les principes des venins de ceux des toxines; un venin peut comporter des substances multiples; echidnase, echidnotoxine, echidnovaccin, etc. — On ne sait au juste les rapports de ces différents éléments, comme on ne sait au juste les relations des toxines et des autotoxines. — Il y aurait lieu également d'étudier, avec Arnaud et Charrin, les produits usuels de la vie des bactéries, en particulier O², CO², Az, etc.