

*Bibliothèque numérique*

medic@

**Savoire, Victor Camille. - Alcaloïdes  
d'origine microbienne**

1895.

*Cote : BIU Santé Pharmacie Prix Gobley 1895-3*



Licence ouverte. - Exemplaire numérisé: BIU Santé  
(Paris)

Adresse permanente : [http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?pharma\\_prix\\_gobleyx1895x03](http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?pharma_prix_gobleyx1895x03)

Prix Gobley 1895 (3)

Prix Gobley  
1895

S

Savoire  
Alcaloïdes d'origine  
Microbienne



Couronné

Prix Gobley 1895 (3)

*École de Pharmacie  
de Paris.*

---

*Concours du prix Gobley. 1895*

---

*Savoire Victor Camille - Né à Marebenoir  
(Loire-et-Cher) le 6 Juillet 1869.*

*Pharmacien de 1<sup>re</sup> Classe - Interne à l'Hôtel Dieu  
Préparateur du Laboratoire de Clinique Chirurgicale.*

---

*Alcaloïdes*

*d'origine*

*Microbienne.*

---



(dm) 0 0,1 0,2 0,3 0,4 0,5

# Alcaloïdes d'origine microbienne



La fin du 19<sup>e</sup> Siècle voit s'accomplir dans les sciences médicales une révolution qui tend à renverser toutes les théories admises jusqu'alors pour expliquer les causes des maladies de l'homme et des animaux et à établir une nouvelle thérapeutique dont les succès éclatants répondent à l'attente des novateurs.

Résumons en quelques mots l'histoire de la doctrine microbienne: née le jour où **L Pasteur** s'aidant du microscope reconnut que le sang, les humeurs et les sécrétions de malades atteints de certaines affections renferment des organismes infiniment petits auxquels on donna le nom de microbes. L'expérimentation lui ayant démontré que l'introduction artificielle de ces infiniments petits dans l'organisme animal produit une maladie semblable imposait la conclusion suivante: Les microbes sont la cause des maladies infectieuses.

Le premier point acquis et confirmé par les découvertes multiples de l'École pastoriennne, les pathologistes se mirent à l'œuvre pour rechercher par quel mécanisme le microbe exerce son action pathogène: on admit d'abord le parasitisme s'exerçant au dépens de l'organisme, puis une action  
mécanique

mécanique résultant de l'accumulation de microbes dans les vaisseaux et se traduisant <sup>alors</sup> par des embolies et leurs conséquences ou dans les organes.

Ces hypothèses peu satisfaisantes ne tardèrent pas à faire place à la doctrine chimique c'est Toussaint qui le premier affirma que les microbes sécrètent des produits solubles au moyen desquels ils agissent sur nos tissus et nos organes.

A l'étude de ces produits solubles au point de vue de leur action physiologique se rattachent les noms de Chamberland et Roux qui dotent la science d'un instrument permettant de séparer les microbes de leurs produits solubles, de Parain qui, par l'étude du bacille pyocyanique et de ses produits, formule d'une façon magistrale la pathogénie des maladies infectieuses, Boucard qui étudie les transformations subies par les poisons solubles dans notre organisme et les moyens de défense qui permettent à cet organisme de se débarrasser de ces substances malfaisantes.

L'étude de ces produits solubles ne préoccupe pas seulement les médecins et les physiologistes mais aussi les chimistes qui voient l'analogie entre la maladie, fermentation morbide, et la putréfaction, fermentation putride, ils cherchent à isoler, séparer et à caractériser ces produits de sécrétion des microbes et à ces études se rattachent les noms de Gautier, de Selmi, Pilliers,

Sillero, Brieger, Louchet, Gamaleia etc.

A mesure que les découvertes des Chimistes devienent plus nombreuses, on reconnaît que les produits microbiens appartiennent à deux grandes catégories: les uns secrétés par le microbe lui-même: poisons primitifs, substances vaccinantés et vaccins chimiques sont insolubles dans l'alcool absolu qui les précipite de leurs solutions aqueuses, ils sont amorphes, ne forment pas de sels cristallisés, leur action physiologique ne se fait sentir qu'au bout d'un temps plus ou moins long et elle exige pour se manifester une température convenable; sous l'action d'une chaleur trop élevée ils perdent même la propriété d'influencer l'organisme, chimiquement, ils se comportent comme les ferments solubles ou diastases; les autres au contraire sont solubles dans l'alcool, cristallisables, leur action physiologique est immédiate et proportionnelle à la quantité ingérée et nullement influencée par la température, chimiquement et physiologiquement ils se comportent comme des alcaloïdes végétaux: les premiers reçoivent le nom de poisons primitifs et sont considérés comme les auteurs de fermentations amenant une décomposition des matières albuminoïdes, décomposition produisant les seconds poisons dérivés, alcaloïdes microbiens qui seront seuls l'objet de cette étude.

Cette question touche donc à la fois à la bactériologie.

bactériologie à laquelle elle emprunte ses modes de culture et ses données sur les conditions les plus favorables à la vie du microbe.

Elle touche à la chimie biologique qui lui donne la composition des milieux animés dans lesquels vivent les microbes et au dépens desquels ils élaborent leurs toxines.

La chimie pure nous fournira ses procédés d'analyse et des réactifs qui nous permettront d'isoler, de caractériser ces substances et d'essayer même d'étudier leur constitution intime.

La physiologie nous sera souvent d'une grande utilité car elle nous permettra quand nous n'aurons que de faibles quantités de substances trop minimes pour permettre l'expérimentation chimique et en reconnaître la nature par analogie de l'action physiologique avec celle de substances connues.

Nous verrons en terminant cette étude qu'inversement elle a fourni des données très précieuses, à la chimie, à la physiologie, à la pathologie, à la thérapeutique et à la médecine légale.

Nous chercherons surtout à mettre en lumière les faits les plus saillants de l'histoire des alcaloïdes d'origine microbienne ceux qui ont donné lieu à des découvertes ou à des considérations intéressantes pour les diverses sciences que nous venons d'énumérer.

Nous

2  
Nous cherchons à présenter une courte  
étude résumant les travaux les plus  
importants faits sur cette question, nous  
puiserons nos documents dans les commu-  
nications originales des auteurs et nous  
indiquerons pour chacune d'elles les  
sources bibliographiques.

---





6

## 1<sup>re</sup> Historique de la découverte des Alcaloïdes d'origine microbienne.

---

Bien avant d'être isolés et caractérisés chimiquement, les Alcaloïdes microbiens avaient été soupçonnés et si leur véritable nature n'a été connue que depuis une vingtaine d'années leurs effets physiologiques avaient été signalés dès la fin du 18<sup>e</sup> siècle par le chimiste allemand Seybert qui en 1758 constatait la puissance toxique du pus, du serum sanguin et de la viande pourrie.

Gaspard ayant infecté à des animaux une infusion de viande putréfiée observa divers accidents suivis de mort et que dans un mémoire publié en 1822 (*Journal de physiologie*) il attribua à un « poison contenu dans la viande putréfiée »; il chercha à caractériser ce poison et le reconnut différent des acides sulfhydrique et carbonique mais identique à l'Ammoniaque.

À la suite de Gaspard, Boyer et Bonnet attribuerent successivement à l'ammoniaque à l'hydrogène sulfuré et au sulfhydrate d'ammoniaque la toxicité des produits organiques putréfiés.

C'est seulement en 1856 que le physiologiste danois Danum caractérisa le poison

7

Poison putride et démontra : « qu'il n'est pas volatil mais fixe, 4 fois plus soluble dans l'eau que dans l'alcool et inorganisé. »

Ces allegations furent confirmées en 1866 par Kemmer et Schyreninger qui dans un mémoire sur l'Infection putride et ses causes affirmèrent la multiplicité des poisons putréfactifs.

Le premier de ces poisons fut obtenu cristallisé en 1868 par Bergmann et Schmiedeberg qui retirèrent de la levure de bière putréfiée un alcaloïde qu'ils appelèrent sepsine.

L'année suivante Zuelzer et Donnensein traitant par l'Éther une macération de débris anatomiques en retirèrent un alcaloïde toxique se rapprochant par ses propriétés chimiques et physiologiques de l'atropine et de l'hyposciamine.

Le sang putréfié traité également par l'éther donnait à Schmidt et Petersen un alcaloïde analogue à la sepsine.

En 1871, Rosch et Passbender trouvèrent dans le foie et la rate d'un cadavre une substance analogue à la digitaline tandis que Schyannert dans les mêmes conditions obtenait le chloroplatinate cristallisé d'une base huileuse incristallisable.

Une substance analogue à la comine et désignée par Hayer sous le nom de Septicine fut isolée dans les macérations anatomiques

anatomiques par M. Carquardt

Tous ces travaux isolés n'avaient attiré que médiocrement l'attention du monde savant lorsqu'en 1872 un professeur de la Faculté de médecine de Paris, M. Gautier, remarqua que les matières albuminoïdes en se putréfiant devenaient alcalines et que cette réaction alcaline n'était pas due à l'ammoniaque mais à des bases alcaloïdiques dont il isola quelques-unes.

Quelques années auparavant Selmi professeur de médecine légale à la Faculté de Bologne appelé à confirmer les affirmations de Chimistes qui avaient cru trouver dans les viscères du général Gibbon, la delphinine démontra que l'alcaloïde en question n'était pas la delphinine mais un alcaloïde d'origine animale provenant de la putréfaction du cadavre. Deux procès semblables amenèrent Selmi à des constatations identiques et ayant expérimenté sur des cadavres dont il connaissait la provenance il annonça dans un premier mémoire (30 Juin 1872):

- 1<sup>o</sup> Que l'estomac des personnes ayant succombé à une mort naturelle contient des substances qui se comportent avec les réactifs comme certains alcaloïdes végétaux.
- 2<sup>o</sup> Que ces produits ne sont ni la créatine, ni la créatinine ni la tyrosine.
- 3<sup>o</sup> Que l'on retrouve des produits analogues dans l'alcool ayant servi à la macération des

des piéces anatomiques.»

Enfin dans un second mémoire du 6<sup>X</sup> 1874 Selmi affirmait avoir obtenu deux alcaloïdes l'un fixe et l'autre volatil en soumettant à la putréfaction de l'albumine pure.

Non seulement Selmi poursuivit cette étude au point de vue de la médecine légale au moment où l'affaire Brandes et Klebs en Allemagne permit à Otto de vérifier ses allégations, mais il entrevit l'intérêt que présentait sa découverte au point de vue de la pathologie et il trouva même des ptomaines de la fièvre typhoïde, du tétanos et de la pneumonie.

Siebermann, Van Gelder, Spica, Gianelli et Corona, Brouaedel et Boutmy, Wölkensbaar rencontrèrent successivement dans un certain nombre de cadavres des alcaloïdes putréfactifs auxquels on donna le nom de ptomaines.

En 1876, Wencki, donna l'analyse et l'étude chimique de la collidine obtenue par la putréfaction de la gélatine et plus tard en 1881, Gautier et Grand firent les mêmes études pour la parvoline et l'hydrocollidine tandis que Guareschi, Noddo et Eschner de Comick en 1883 étudièrent la corindine.

Si Gautier et Selmi avaient les premiers donné l'élan dans cette étude des alcaloïdes putréfactifs, les progrès réalisés sont dus surtout à l'allemand Brieger qui

qui isola successivement les ptomaines produites au cours de la putrefaction de la viande, du poisson, du fromage et étendant ses études aux microbes pathogènes il isola les bases secrétées par la bacille de la fièvre typhoïde, du tétanos et du choléra. Il émit même certaines hypothèses sur la constitution chimique et l'origine de ces corps, hypothèses que nous étudierons plus loin.

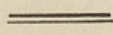
Avec Brieger reprenant les idées de Selmi, l'étude des alcaloïdes microbiens s'étend, ce ne sont plus seulement les microbes de la putrefaction que l'on observe, mais aussi ceux qui causent les principales maladies de l'homme et des animaux. Outre les ptomaines que nous venons de citer, il obtint en effet celle du Staphylococcus pyopygens aureus, les quatre toxines du tétanos, concurremment avec Ferran de Barcelone il isola une substance analogue dans les cultures du bacille virgule du cholera (1887). Koffa retira une toxine de la culture sur viande hachée du bacille anthracis.

D'autre part, s'ils ne parvenaient pas à les isoler un certain nombre de savants prouvaient l'existence des toxines dans les cultures de microbes, tel Gadow pour le cholera des poules, Carrin pour le micrococcus pyocyaneus, Arloing pour le bacillus anthracis nouveau.

Boucheard

Bouehard, Villiers et Louchet retrouvaient un certain nombre de ces toxines dans les urines pathologiques et étudiaient ainsi plusieurs de ces corps que nous retrouverons dans la suite.

Les savants indiquaient ainsi une voie qui ne pouvait que prendre une impulsion considérable avec les progrès des études bactériologiques aussi voyons nous par la suite d'importants travaux sur les poisons bactériens faits par Löffler, Koch, Sparin qui par ses études sur la bacille pyocyanique nous donne la théorie complète de la production des alcaloïdes. Gaupredi et Traversa étudient les toxines du microbe de l'erysipèle, Griffiths, s'attache surtout à retrouver des ptomaines dans les urines <sup>de personnes</sup> atteintes de maladies infectieuses et isole plusieurs de ces substances dont il nous donne la formule et les propriétés chimiques.



# Hypothèses sur le mode de production et l'origine des Alcaloïdes.

De tous les problèmes soulevés par la découverte des alcaloïdes d'origine microbienne l'un de ceux qui ont le plus passionné les chercheurs et à juste titre car il est l'un des plus intéressants et l'un de ceux dont la solution ouvrirait le plus de voies à la thérapeutique: il s'agit du mécanisme de production de ces alcaloïdes.

Le but de la thérapeutique des maladies infectieuses est en effet non seulement d'éliminer les toxines de l'organisme mais plus encore de les empêcher de se former et ce but sera singulièrement facilité quand on saura exactement par quel mécanisme les microbes fabriquent ces substances.

Malheureusement en dépit des nombreux travaux publiés sur la question nous en sommes encore réduits à émettre des hypothèses que rien n'a encore vérifiées.

Le premier auteur qui se soit occupé de cette question est M. G. Gautier qui, dans deux notes communiquées à l'Académie

L'Académie de Médecine les 19 et 26  
Juillet 1881, établit que les poisons putré-  
factifs se forment sous l'influence de  
la vie des ferments et des tissus aux  
dépens des matières protéiques.

Vers la même époque, les études de  
Brieger semblèrent confirmer cette  
manière de voir et ce savant considéra  
la peptosaine dont nous reparlerons  
comme la première étape de ce double-  
ment des matières protéiques.

Une seconde série d'expériences  
faites avec la Neuridine lui fit émettre  
une hypothèse sur la production de cette  
base : Il remarqua d'abord que la  
Neuridine s'obtient en plus grande quan-  
tité du 5<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour de la putréfaction  
tandis qu'elle a totalement disparu le  
8<sup>e</sup> jour.

La production de cette base est plus  
lente et s'arrête plus tôt si la putréfaction  
de la viande se fait à la température  
ordinaire sans addition d'eau. Les  
substances animales qui les fournissent  
le plus abondamment sont la gélatine,  
la chair de hareng et de petite morue ;  
mais on ne peut la retirer ni de la  
viande fraîche, ni de la fibrine, ni de  
l'albumine ni de la créatine.

Brieger obtint la neuridine par la  
décomposition du jaune d'œuf par l'eau  
de baryte préalablement privée de la choline  
par





par l'alcool.

Il admit alors qu'elle existait en combinaison dédoublable par ébullition avec l'eau de baryte. Identiquement dans la viande fraîche, la neuridine serait engagée dans une combinaison ~~et~~ semblable aux lécithines et le processus putréfactif détruirait cette combinaison et mettrait en liberté la neuridine qu'il dédoublerait à son tour.

Brieger admit que la décomposition par le processus putréfactif de la lécithine donnait la choline qui en perdant une molécule d'eau donne la néorine, cette deshydratation de la choline a été produite par Brieger en la chauffant en tube scellé avec l'acide iodhydrique.

Brieger démontra de même la production de la triméthylamine par dédoublement de la néorine.

En 1892 Kuepfer admit la même hypothèse pour la production des poisons produits par les microbes pathogènes. « ces poisons, dit-il, sont produits par la décomposition de l'albumine morte ou vivante ».

Les travaux de Bergmann, Schmiederberg et ceux de Roussy vinrent infirmer ces assertions. Ces savants en opérant avec de la levure de bière réduite à l'autophagie et éloignée par conséquent de toute matière albuminoïde produisait cependant une substance appelée sésphine par les premiers, pupretogénine par le 3<sup>em</sup>.

Lopoff en laissant pourrir le liquide de culture

15

culture de Pasteur, absolument exempte de matières albuminoïdes et dont la seule substance azotée est le succinate d'ammoniaque. que produisit en injectant ce liquide à ses animaux les mêmes phénomènes qu'avec les matières albuminoïdes putréfiées. On pouvait, il est vrai, alléguer que l'introduction des microbes putréfactifs pouvait causer ces accidents, mais le même reproche ne pouvait être adressé à Bergmann qui stérilisa son liquide par la chaleur avant de l'injecter.

Schuller avec le liquide de John et plusieurs élèves de Lachoutine vérifièrent l'exactitude de ces faits et se crurent autorisés à affirmer que : « Les poisons microbiens sont le résultat de l'action synthétique des microbes et non pas de la décomposition des matières albuminoïdes ».

Cantani expérimentant avec des cultures de bacille cholérique constata que, au moment de la vie du microbe, le liquide de culture est acide et non toxique puis quand les bactéries cessent de se développer et se déposent le liquide devient alcalin et de plus en plus toxique il en conclut que le poison bactérien serait renfermé dans le corps des bactéries et il <sup>se fait</sup> en extrait très lentement par le liquide dans lequel ces bactéries macèrent. Il supposa même que la toxicité des bactéries était analogue à celle de certains champignons, hypothèse admissible d'autant plus facilement que la substance toxique

toxique des champignons, la muscarine présente beaucoup d'analogie avec les alcaloïdes microbiens.

En 1888, Gamaleïa démontra la toxicité des cadavres de bactéries tuées par la chaleur en opérant sur le bacille du choléra et le vibron avicide tandis que Buchner retire une substance alcaloïdique de la substance même du bacille typhique et du bacille typhoïdique.

Koch extrait de même du bacille de la tuberculose des substances que nous étudierons plus tard.

Nous rappellerons aussi les travaux publiés par Guinocbet en 1892 sur les produits sécrétés par le microbe de la diphtérie: Dans ce mémoire il se demande si les produits toxiques du microbe de la diphtérie sont des produits de décomposition des matières albuminoïdes ayant servi d'aliments au microbe (suivant l'hypothèse allemande soutenue par Brieger et Kappeler) ou s'ils résultent d'un processus synthétique?

Pour résoudre ce problème il cultiva le bacille de Löffler dans l'urine humaine, milieu dépourvu d'albumine, et il constata que cette urine ayant servi de milieu de culture filtrée au filtre Chamberland et injectée à ses cobayes produit les mêmes accidents qu'une culture faite avec un bouillon riche en albumine, mais avec une moindre intensité. Il tira de cette expérience la conclusion suivante: la  
toxine

Toxine de la diphtérie ne dérive pas nécessairement de matières albuminoïdes, elle peut être élaborée en l'absence de ces matières. Il constata en même temps et cette constatation est importante que l'urine injectée ne donnait aucune des réactions des matières albuminoïdes même après concentration dans le vide.

Cependant M<sup>r</sup> Guinocbet n'osa pas nier la nature albuminoïde du poison et se retrancha derrière le défaut de sensibilité des réactifs. Voici donc un certain nombre de travaux qui semblent nous autoriser à formuler en face de l'hypothèse de Brieger et de Hueppe la suivante: Les poisons bactériens sont le résultat de la synthèse créatrice des bactéries et proviennent des corps bacillaires et leur nature chimique est identique avec celle des nucléines.



Tel était l'état de la science sur cette question lorsque deux médecins Lyonnais M<sup>rs</sup> Courmont et Doyon lui firent faire un grand pas en démontrant que l'existence des deux hypothèses était le résultat d'une étude incomplète et de l'insuffisance des notions acquises sur la nature des poisons microbiens. Nous parlerons avec plus de détails de cette communication quand nous traiterons des produits du Bacille de Nicolaï et pour l'instant nous donnerons simplement les conclusions et leurs conséquences du travail de M<sup>rs</sup> Courmont et Doyon.

Il est probable que d'autres substances microbiennes dites toxiques doivent, comme les toxines du bacille

Bacille de Nicolaïer, agir comme des ferments solubles pour produire des toxiques aux dépens de l'organisme.

Cette conclusion d'un travail sur lequel nous reviendrons plus longuement à cause de l'intérêt qu'il présente à l'avantage de concilier les deux hypothèses qui précèdent et elle nous servira également à expliquer les divers résultats en apparence contradictoires auxquels nous arriverons dans l'étude des produits solubles sécrétés par les microbes pathogènes. Il ressort en effet de cela que le microbe élabore au dépens de sa substance même un ferment soluble qui détermine sans l'organisme malade une fermentation au cours de laquelle les alcaloïdes microbiens prennent naissance aux dépens des cellules de notre organisme.

Les deux substances sont en effet nettement différentes l'une de l'autre: la substance provenant de la synthèse crétolique des corps bacillaires est une diastase amorphe soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool qui la précipite de ses solutions aqueuses: son action sur l'organisme n'est pas immédiate, ce n'est qu'au bout d'un certain temps d'incubation que se produit la fermentation qui donne lieu à la production des alcaloïdes dont nous parlerons dans le chapitre suivant.

Nous verrons également dans la conclusion de notre travail les remarquables découvertes qui ont été la conséquence des divers travaux dont nous venons de parler.



# Modos G<sup>en</sup>er<sup>aux</sup> de pr<sup>ep</sup>aration

Nous ne donnerons ici que les proced<sup>s</sup> qui s'appliquent à la recherche g<sup>en</sup>erale des alcaloides microbiens, ceux qui sont d'un usage moins g<sup>en</sup>er<sup>al</sup> seront étudiés avec les alcaloides auxquels ils sont appliqués. Nous suivrons dans cette étude l'ordre histo-  
rique.

## Méthode de Stas modifiée par Otto.

Elle consiste à diviser complètement les matières et à les faire digérer dans l'alcool à 90° à une température de 70° environ pendant un temps assez long après les avoir préalablement additionnées d'une quantité suffisante d'acide tartrique pour maintenir la réaction légèrement acide. On renouvelle plusieurs fois cette opération puis on réunit toutes les liqueurs alcooliques que l'on filtre et que l'on évapore dans le vide à 35°. Le résidu est agité avec de l'éther qui dissout les matières grasses, on décante puis on mêle le résidu avec du verre pilé on évapore à secité dans le vide en desséchant l'atmosphère avec de l'acide sulfurique. On reprend le résidu par l'alcool absolu, on évapore à nouveau après 24 heures, on dissout le produit dans l'eau,  
on

on neutralise et on alcalinise même légèrement par du bi carbonate de soude. L'alcaloïde est dissout dans l'éther qui l'abandonne par évaporation. Il est alors plus ou moins pur.

## Méthode Dragendorff.

La méthode de l'éminent chimiste de Dorpat consiste à hacher finement les matières et à les mélanger avec une quantité suffisante d'acide sulfurique dilué pour former une bouillie claire et à faire digérer le tout à 50° pendant quelques heures. On exprime le mélange et on recommence 2 ou 3 fois cette opération. Les liqueurs réunies et filtrées sont ensuite évaporées en consistance sirupeuse puis additionnées d'alcool à 95° qui précipite complètement les matières albuminoïdes qu'on sépare ensuite par filtration tandis que le liquide est évaporé. Le résidu est lavé par la benzine à deux reprises pour le débarrasser des matières grasses puis additionné d'ammoniaque jusqu'à réaction franchement alcaline; on chauffe alors à 40 à 50° puis on dissout l'alcaloïde en traitant à plusieurs reprises par la benzine, cette benzine cède cet alcaloïde à l'eau acidulée par  $SO^3HO$  et le sulfate formé sera décomposé par l'Ammoniaque.

On purifiera l'alcaloïde par diverses solutions dans l'eau acidulée puis dans

... dans la Benzine, l'éther, le chloroforme,  
etc...

### Méthode de Gautier et Etard.

Les liqueurs putrides étaient acidulées par l'acide sulfurique étendue, puis séparées des huiles surnageantes et distillées dans le vide à basse température. Il se dégagait de l'ammoniaque, du scatol, de l'indol.....

Le résidu liquide, sirupeux séparé des cristaux qui se forment, est alcalinisé avec de la baryte, filtré et la liqueur est agitée un grand nombre de fois avec du chloroforme pour dissoudre les bases. On distille ensuite à basse température dans le vide ou dans un courant d'acide carbonique, et à la liqueur qui reste on ajoute de l'eau acidulée avec de l'acide tartrique, on filtre pour séparer une matière résineuse brune qui s'est précipitée. La liqueur filtrée est traitée par la potasse affaiblie dégage une vive odeur de carbylamine et met les ptomaines en liberté.

On les enlève avec l'éther et on les sépare en bloc par évaporation dans un courant d'acide carbonique sous une cloche contenant de la potasse caustique pour empêcher leur carbonation. On peut alors les séparer et les caractériser individuellement par précipitations fractionnées au moyen du chlorure de platine ou par distillation fractionnée dans le vide.

Remarque.



Remarque: Le procédé n'était qu'une modification d'un procédé plus ancien et que nous rappellerons à cause de son intérêt historique c'est en l'appliquant que Gautier découvrit la plupart de ses ptomaines.

Il coagulait les sucs ou liquides sur lesquels il opérait par l'acide sulfurique étendu, la liqueur était après filtration traitée par un lait de magnésie en excès puis refiltrée et distillée. La liqueur distillée et acidulée par l'acide chlorhydrique, évaporée à sec puis traitée à plusieurs reprises par l'alcool absolu donnait les chlorhydrates d'alcalis volatils. On reprenait alors le résidu de la distillation, on le concentrait presque à sec dans le vide, on ajoutait le précipité magnésien préalablement formé et le tout mélangé de sable et d'eau formait une bouillie qu'on séchait à 60° environ pour l'épuiser ensuite dans le digesteur Payen au moyen de l'éther. L'éther en s'évaporant laissait un résidu qui repris par l'eau acidulée donnait les sels des alcaloïdes fixes.

3<sup>e</sup> Méthode de Gautier. - M<sup>r</sup>: Gautier a perfectionné les méthodes précédentes en remplaçant l'acide sulfurique par l'acide oxalique qu'il ajoute aux liqueurs alcalines putréfactives jusqu'à franche acidité et mise en liberté complète des acides gras liquides qu'on sépare par décantation et filtration. On distille pour débarrasser la liqueur de l'indol, du scatol ou du piperol.

du pyrol, des acides volatils et de l'ammoniaque. On alcalinise alors avec de la chaux le résidu, on filtre pour séparer le précipité formé par les acides gras fixes. On distille à sec dans le vide et on reçoit les vapeurs dans l'acide sulfurique étendu qui dissout les bases avec l'ammoniaque. La liqueur résultant de cette distillation est neutralisée et évaporée presque à sec; le sulfate d'ammoniaque cristallise et est séparé par filtration. Le résidu est repris par l'alcool à 95° qui dissout les sulfates des ptomaines. On chasse l'alcool par distillation, on ajoute de la soude caustique et la liqueur agitée avec l'éther alcoolique, l'éther de pétrole et le chloroforme leur cède les alcaloïdes volatils. Les alcaloïdes fixes seront obtenus en traitant par l'éther à 36° le produit resté sans l'appareil distillatoire avec l'excès de chaux. La solution étherée traitée par l'eau acidulée abandonnera les bases qui seront précipitées par la soude.

## Méthode de Louchet

M. Louchet a imaginé une méthode applicable surtout aux urines et aux liquides de l'organisme, méthode qui consiste à précipiter par le tannin l'urine préalablement alcalinisée puis à décomposer les tannates formés par l'hydrate de plomb en présence de l'alcool; filtrer ensuite et distiller pour recueillir l'alcool dialyser

dialyser le résidu pour séparer les alcaloïdes qui seront séparés par les dissolvants appropriés. Cette méthode a l'inconvénient de ne donner qu'une partie des alcaloïdes car au contact de l'air le tannin s'oxyde et s'altère surtout en présence des alcalis dont la précipitation devient incomplète.

## Méthode de Brieger.



L. Allemand Brieger auquel on doit la découverte d'un grand nombre d'alcaloïdes microbiens les isolait par la méthode suivante que nous empruntons textuellement à son livre "Veber Stomacine" : « La viande hachée finement est abandonnée à la putréfaction au contact de l'eau pendant 5 à 6 jours; la masse après ébullition est filtrée et précipitée par le sous acétate de plomb, l'excès de plomb est éliminé par l'hydrogène sulfuré, la liqueur débarrassée du sulfure de plomb, est évaporée jusqu'à consistance sirupeuse et épuisée par l'alcool amylique; on distille puis on reprend le résidu par l'eau; on concentre, on acidule par l'acide sulfurique; et on agite la masse avec de l'éther qui enlève les acides de la série benzenique; par évaporation, on réduit au quart le volume initial pour séparer les acides gras. On se débarrasse de l'acide sulfurique par la baryte dont on élimine l'excès par

par l'anhydride carbonique; on filtre et on chauffe au bain-marie. Apres refroidissement, on precipite par le chlorure mercurique. On lave le precipite, puis on le decompose par l'hydrogene sulfure: finalement on concentre par evaporation. Il se depose d'abord des substances inorganiques qu'on separe et qu'on lave a l'alcool absolu.

Bientot apres on voit se former des cristaux solubles dans l'eau et l'alcool etendu, insolubles dans l'alcool absolu, la benzine, le chloroforme. Les corps qui cristallisent sont separees les uns des autres par precipitation fractionnee a l'aide du chlorure de platine et du chlorure d'or...

Le procede trop complique a ete simplifie par son auteur qui se contenta ensuite de porter a l'ebullition ses liqueurs putrides et de les precipiter apres filtration par le bi-chlorure de mercure, de decomposer ensuite le precipite par l'hydrogene sulfure, etc.....

Enfin dans son ouvrage Microbes, ptomaines et maladies: traduit par mon ami le D<sup>r</sup> Roussel, Brieger recommande de traiter les matieres putrides par un léger excès d'acide chlorhydrique qui donne des chlorhydrates qu'on extrait de la liqueur (amenee en consistance sirupeuse) au moyen d'alcool absolu, on chasse l'alcool et on traite par l'alcool absolu a plusieurs reprises, ce qui precipite les bases les moins solubles tandis que les autres sont precipitees au bout de

de 24 heures par le sublimé corrosif qui précipite en même temps les peptones et albuminates entraînés par l'alcool dont on se débarrasse par l'eau bouillante qui les laisse insolubles tandis qu'elle dissout les combinaisons formés par les ptomaines avec le sublimé.

### Méthode de M<sup>r</sup> Gilliers pour les urines

On à deux litres d'urine acidifiée sont évaporés à sec, d'abord à chaud puis dans le vide; le résidu est repris par l'alcool absolu puis la solution est filtrée et évaporée dans le vide et le nouveau résidu est repris par une petite quantité d'eau. Cette solution traitée par le carbonate de soude et agitée avec de l'éther donnera les alcaloïdes qu'on transformera en chlorhydrates au moyen d'une petite quantité d'eau acidulée avec l'acide chlorhydrique.



### Méthode de Griffiths et Vadez. (pour les Urines)

Additionner l'urine de carbonate de soude jusqu'à ce qu'elle soit légèrement alcaline puis l'agiter avec la moitié de son volume d'éther; laisser reposer quelques instants, filtrer et agiter la solution étherée avec une solution

solution aqueuse d'acide tartrique qui s'empare des ptomaines. Alcaliniser cette dernière solution avec du carbonate de soude puis ajouter avec la moitié de son volume d'éther, décarter, laisser évaporer l'éther et les ptomaines restent comme résidu.

Cette méthode a également été appliquée aux urines par Arthur Saff, qui a extrait deux ptomaines que nous étudierons ultérieurement.



# Propriétés générales et essai de théorie sur la constitution des alcaloïdes microbiens.

Dans ce chapitre nous indiquerons les propriétés générales des ptomaines, nous attachant surtout à indiquer celles qui permettent de les caractériser en bloc, les propriétés spéciales seront indiquées ultérieurement pour chacune d'elles. Nous exposerons successivement les propriétés qui leur sont communes avec les alcaloïdes végétaux puis les réactions dites spécifiques des alcaloïdes, les propriétés physiologiques et nous terminerons par des considérations sur les moyens à employer par les experts pour différentier ces deux sortes d'alcaloïdes.

Propriétés physiques: Les ptomaines sont liquides et volatiles et non oxygénées ou solides cristallisées, fixes et oxygénées.

Les premières jouissent d'une odeur pénétrante et tenace tantôt vireuse et cadavérique, tantôt analogue à celle du springer, du musc ou de l'aubépine et cette odeur est assez persistante pour que M<sup>e</sup> Gaudier ait pu la retrouver dans des débris provenant de cavernes à ossements. Les ptomaines liquides sont solubles dans l'éther alcoolique et la plupart dans l'alcool amylique et le chloroforme

Les.

Les secondes sont cristallisées, blanches, très solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool, la benzine, le chloroforme.

Propriétés chimiques: 1° communes aux alcaloïdes végétaux et animaux: Les ptomaines sont très instables, un excès d'acide décompose leurs sels, la lumière agit dans le même sens. Elles sont très avides d'eau, elles absorbent l'acide carbonique de l'air. Elles sont très oxydables au contact de l'air et agissent comme des réducteurs énergiques vis à vis de l'acide iodique, de l'acide chromique, du chlorure d'or, du nitrate d'argent, du perchlorure de fer.

Le chlorure d'or donne avec les ptomaines un précipité jaune soluble dans l'eau bouillante.

L'acide picrique et le tannin donnent avec un grand nombre d'entre elles des précipités peu solubles.

L'acide iodhydrique ioduré donne un précipité abondant de couleur brune susceptible de cristalliser par dessiccation en prismes rubis enchevêtrés.

L'acide phosphomolibdique précipite toutes les ptomaines.

Les acides forts donnent avec elles des réactions colorées: rouge violacé avec l'acide sulfurique, et l'acide chlorhydrique, jaune d'or avec l'acide nitrique et la potasse.

Le mélange d'acide iodique, d'acide sulfurique et de bi-carbonate de potasse avec les ptomaines donne



donne une coloration rouge violacée.

Les ptomaines, comme les alcaloïdes végétaux sont précipitées par le sulfomolybdate de soude, le sulfovanadate d'ammoniaque, le sulfosclénite de soude, l'acide phosphotungstique, l'acide phosphoantimoni- que l'iodure double de mercure et de potas- sium, les iodures de bismuth et potassium, de cadmium et de potassium, l'iodure de potassium iodé et le bichlorure de mercure

2<sup>e</sup>. Reactions dites spécifiques des alcaloïdes microbiens

On conçoit facilement l'intérêt que présente pour le chimiste expert l'étude de ces réactions. au cours du rapide historique que nous avons fait de la découverte des alcaloïdes putréfactifs, nous avons dit que c'était surtout le problème de médecine légale soulevé par leur découverte qui donna à leur étude un rapide essor: N'est ce pas à la suite des débats survenus dans l'affaire du général Gibbons que le gouvernement italien nomma une commission chargée de rechercher les moyens permettant de différencier les alcaloïdes putréfactifs des alcaloïdes végétaux, le président de cette commission François Delmi directeur de l'École de pharma- cie de Bologne déposa son rapport l'année suivante. Dans ce rapport nous trouvons indiquées les réactions colorées données par les acides minéraux avec les ptomaines, réactions colorées que nous avons indiquées, mais qui sont insuffisantes, quelques unes étant.



étant communes aux alcaloïdes végétaux. Dans ce même rapport, Selmi trouvant ses réactions insuffisantes conseillait de déterminer la totalité des propriétés physiques et chimiques des alcaloïdes isolés dans le plus grand état de pureté possible et de ne conclure à la présence d'un alcaloïde végétal que si toutes ses propriétés connues avaient pu être vérifiées.

En 1881, deux médecins français, Messieurs Bronardel et Bouinay, frappés des difficultés que présentait l'application du procédé Selmi cherchèrent à leur tour un réactif dont l'application permet de dire immédiatement si l'on se trouvait en présence d'une ptomaine ou d'un alcaloïde végétal.

Ils utilisèrent pour cette recherche les propriétés réductrices des ptomaines et dans une communication faite à l'Académie des Sciences le 2 Mai 1881 ils s'exprimaient ainsi :

« Le réactif existe : c'est le cyanoferride de potassium. Le sel, mis en présence des bases organiques pures prises au laboratoire ou extraites du cadavre après un empoisonnement avéré, ne subit aucune modification. Il est, au contraire ramené instantanément à l'état de cyanoferrure par l'action des ptomaines et devient alors capable de former du Bleu de Prusse avec les sels de fer.

« Lors donc que la méthode de Stas aura permis

permet d'isoler une substance se comportant vis-à-vis de l'iodomercurate de potasse comme le font les alcaloïdes végétaux, si cette substance reste sans action sur le cyanoferride de potassium, on pourra admettre qu'on est en présence d'un alcaloïde végétal et qu'il y a eu empoisonnement. Si au contraire le cyanoferride de potassium se trouve réduit on se trouve en présence d'une ptomaine.

« Pour opérer cette réaction, on convertit en sulfate la base à essayer, puis on dépose quelques gouttes de solution aqueuse de ce sulfate dans un verre de montre contenant une petite quantité de cyanoferride dissous.

Une goutte de perchlorure de fer neutre versée sur ce mélange détermine la formation du bleu de Prusse si la base est une ptomaine.

Dans ce même mémoire Messieurs Brouardel et Boutruy signalent la morphine et la veratrine(?) comme déterminant la production du Bleu de Prusse.

Cette communication donna lieu dans la séance du 17 Mai à une discussion au cours de laquelle M<sup>e</sup> Armand Gantier, ajouta aux deux alcaloïdes végétaux cités par les auteurs comme pouvant donner des résultats douteux: l'hyoscyamine, l'émétine, l'igaburine, la veratrine, la veratrine, la colchicine, la nicotine et l'apomorphine, la théobronine, M<sup>e</sup> Tanret ajouta la pelletierine et l'ergotinine, mais ajoutait il ces substances amènent la formation lente du bleu de Prusse mais non immédiate comme le font

Sont les ptomaines.

Un certain nombre de bases artificielles telles que l'aniline, la méthylaniline, la paratoluidine, la diphenylamine, la piperidine, la naphthylamine, la diallylène-diamine et l'acétylamine donnent immédiatement la réaction Brouardel-Boutmy.

M<sup>r</sup> Gautschi concluait néanmoins en disant que: « Cette réaction restait comme un précieux moyen de différencier dans les cas douteux un alcaloïde artificiel ou cadavérique d'un alcaloïde naturel.

A cette liste d'alcaloïdes produisant la réaction vinrent s'ajouter la muscarine, la brucine, la cicutine, la digitaline, la picrotoxine, la strychnine, la papaverine, la narceine, la codéine (Berthold) tandis que Mess<sup>rs</sup> Doucet et Brieger signalaient un certain nombre de ptomaines oxygénées ne donnant pas cette réaction et Brieger l'attribuait aux peptones qui souillent souvent les ptomaines.

Dans une deuxième note à l'Académie des Sciences le 11 Juin, Mess<sup>rs</sup> Brouardel et Boutmy utilisant la propriété des ptomaines de réduire le bromure d'argent indiquaient un deuxième procédé: « Sur un papier préparé au bromure d'argent comme on l'emploie en photographie, on trace avec une plume d'oie trempée dans la solution saline à essayer le mot ptomaine et le nom de l'alcaloïde végétal auquel cette base ressemble le plus. Au bout d'une demi-heure d'attente, le papier bromuré reste à l'abri de la lumière

la lumière est livrée à l'hyposulfite de soude puis à l'eau. Dans le cas où la base est une ptomaine ce mot reste trace en noir sur le papier, par suite de la réduction du bromure d'argent à l'état d'argent métallique, tandis que, dans le cas où on se trouve en présence d'un alcali végétal, le papier ne porte aucune trace ou une trace si faible qu'il est impossible de lire le nom qui la constitue.

Dans le cas d'un mélange d'une ptomaine et d'une base végétale il pourrait y avoir confusion, les auteurs modifient ainsi leur procédé: à l'aide d'une solution d'iodamercure de potasse on dose la quantité de base existant dans la solution à caractériser sans distinction.

Puis en se servant d'une solution pure de ce dernier alcali au même titre alcalométrique que la précédente, on trace le nom de cet alcaloïde sur le papier bromuré à côté du même nom écrit avec la solution à essayer. Après fixation, on reconnaît que la base pure prise comme terme de comparaison n'a pas laissé de trace sur le papier tandis que le mélange laisse au contraire une trace dont la netteté va croissant avec la quantité de ptomaines.

Quelques années plus tard H. Wesers Betting et B. J. L. von Dissel ont fait connaître une réaction caractéristique des ptomaines et que seule la morphine partageait avec eux: On dissout environ 1 milligramme d'une ptomaine dans une goutte d'une solution à 1/100 d'acide chlorhydrique

chlorhydrique et on y ajoute une goutte d'une autre solution de 2 gr. de perchlorure de fer cristallisé dans 2 C<sup>3</sup> d'eau acidulée à 1/100 d'acide chlorhydrique. Le mélange est ensuite additionné de 0,5 d'antichlorhydrique chromique dissout dans 4.5 d'eau pour faire 100 C<sup>3</sup>.

Le ferriocyanure de potassium agissant sur ce mélange produit immédiatement une coloration bleu de Prusse.

Brieger émet à priori un doute sur cette réaction produisant du bleu de Prusse en milieu oxydant et il affirme ne l'avoir vu réussir avec aucune des ptomaines pures qu'il a isolées.

Trotarelli a donné comme réactif spécifique des ptomaines un mélange d'azotate de palladium et de nitroprussiate de soude mais Griebner et Dragendorff ont nié cette réaction.

En résumé, on voit que les réactions chimiques dites spécifiques des alcaloïdes sont bien imparfaites, aussi avant de conclure et d'indiquer la marche à suivre dans une expertise médico légale, indiquerons nous les propriétés physiologiques des ptomaines dont la constatation devra toujours accompagner celle des propriétés chimiques.

Propriétés physiologiques: Les ptomaines possèdent une saveur piquante qui enroue la langue; prises en grande quantité elles déterminent une sensation de strangulation elles sont vénéneuses à un haut degré et

et plus dangereuses en nature qu'à l'état de sels, les ptomaines solubles dans l'éther sont les plus toxiques.

Les symptômes de l'intoxication sont les suivants: 1° Dilatation suivie de rétrécissement de la pupille. 2° Convulsions tétaniques puis flaccidité musculaire; 3° Ralentissement de la respiration et des battements du cœur; 4° Perte absolue de la sensibilité cutanée; 5° Somnolence à laquelle succèdent les convulsions et la mort; 6° Perte absolue de la contractilité musculaire même sous l'influence de l'excitation électrique.

Le dernier caractère surtout est extrêmement important car il n'y a que deux corps qui amènent ainsi la perte absolue de la contractilité musculaire sous l'influence de l'excitation électrique ce sont: la Muscarine <sup>le</sup> poison des Champignons qui comme nous avons eu l'occasion de le dire se rapproche des ptomaines par son origine et le sulfocyanure de potassium qui abolit la contractilité électrique des muscles mais qui les laisse en tétanos et non flaccidité.

Nous n'indiquerons ici que pour mémoire le rôle joué par certains alcaloïdes microbiens dont nous reparlerons les toxines dans les maladies infectieuses.

De l'expertise médico-légale:.. C'est un fait qu'on vérifie constamment dans la pratique et qui peut être une source d'erreurs judiciaires et de mécomptes pour l'expert chargé d'une recherche

recherche médico-légale c'est la difficulté extrême que l'on éprouve à séparer les alcaloïdes végétaux des ptomaines auxquels on doit s'attendre à les voir mélangés lorsque dans les cas d'empoisonnement on ne procède pas à l'analyse chimique immédiatement, c'est-à-dire 24 ou 48 heures après la mort.

Dans cette hypothèse où l'expertise aurait eu lieu dans un laps de temps supérieur à 48 heures, l'expert s'attachera toujours à obtenir des alcaloïdes cristallisés et dans le plus grand état de pureté possible et il en vérifiera soigneusement toutes les propriétés physiques et chimiques: il reconnaîtra alors qu'il se trouve soit en présence d'une seule sorte d'alcaloïdes, soit en présence d'un mélange d'alcaloïdes putréfactifs et d'alcaloïdes végétaux.

Dans le premier cas, s'il s'agit d'alcaloïdes animaux, suivant la remarque de *Marino Zucco* ils se trouveront en si petites quantités qu'à poids égal aucun alcaloïde végétal ne serait capable de déterminer la mort d'un homme. D'autre part, la réaction *Bronardel Boutrmy* avec production immédiate de bleu de Prusse permettra d'exclure tous les alcaloïdes végétaux sauf la morphine, l'apomorphine, la verarine, l'hyoscyamine et la muscarine.

L'expérimentation du courant électrique sur les muscles permettra de trancher la difficulté et ce résultat pourra être contrôlé comme suit: Si l'alcaloïde est la morphine on



on aura par l'expérimentation physiologique comme avec une ptomaine les symptômes de l'intoxication par les narcotico-acres, mais avec la morphine, l'animal succombera lentement et sera stupéfié d'autre part le réactif de Frösde d'une part et le perchlorure de fer qui sans action sur les ptomaines se colore en bleu avec la morphine permettront de se prononcer. —

S'agit-il de la veratrine, la réaction Brouardel-Boutmy se fera très lentement et restera incertaine.

La strychnine sera décelée par la teinte violacée que donne avec elle le bichromate de potasse mélangé à l'acide sulfurique.

L'atropine serait caractérisée par la coloration violette avec la potasse après oxydation avec l'acide nitrique.

Seule la muscarine ne donne pas de réactions chimiques bien caractéristiques et c'est surtout elle qu'on devra obtenir dans un grand état de pureté pour faire comparativement des expériences physiologiques. 2° Mais si la distinction est facile dans le cas que nous venons d'envisager, il n'en sera pas de même quand nous serons en présence d'un mélange de ptomaines et d'alcaloïdes végétaux.

Supposons, par exemple, le cas d'un cadavre ayant séjourné 18 mois sous l'eau et présentant à la fois les réactions de la veratrine et la réaction Brouardel très nette, comment distinguer



distinguer l'alcaloïde ? un seul procédé permet de le faire, l'action des dissolvants, des cristallisations répétées pour séparer les deux corps et quand on les aura ainsi séparés, l'injection à des animaux.

S'agit-il d'un empoisonnement par la morphine, cette substance n'amenant la mort qu'à dose relativement élevée, la quantité de ptomaines formée sera insuffisante pour masquer les réactions chimiques et physiologiques de la morphine.

Le cas d'un cadavre ancien provenant d'un individu intoxiqué par la strychnine ou par l'aconitine serait plus embarrassant car ces bases sont très vénéneuses et si on a employé la dose minimum pour produire l'empoisonnement et que la recherche soit faite plusieurs mois après lorsque le développement des ptomaines sera avancé, les alcaloïdes végétaux disparaissant peu à peu, la réaction bleu violacée donnée par la strychnine avec le mélange de bichromate de potasse et d'acide sulfurique pourra être noyée dans la coloration brune puis verte produite dans les mêmes conditions par les ptomaines.

Dans ce dernier cas, c'est seulement peu de temps après la mort, c'est-à-dire quand le développement des alcaloïdes cadavériques sera peu avancé et que d'autre part le poison cherché n'aura pu subir d'altération que l'expertise sera possible.

Dans tous les cas, l'expert devra se rappeler

qu'il ne sera en droit de conclure à un crime que s'il a isolé une certaine quantité d'alcaloïde végétal cristallisé à l'état libre et présentant un accord parfait dans les caractères physiques, chimiques et physiologiques avec un poison végétal connu.

Il aura le droit de conclure à la présence de l'alcaloïde qui présente ces propriétés surtout s'il se rappelle que malgré l'assertion d'un avocat (aff. Brands) la réaction physiologique accompagnée de l'étude myographique est décisive et que la persistance de l'impressionnabilité du muscle aux courants d'induction est une réaction éliminatrice des ptomaines.

En résumé, si dans certains cas les difficultés de l'expertise sont grandes elles ne sont pas insurmontables, ce qu'il importe surtout de faire, c'est de compléter et de préciser l'étude des ptomaines. De cette façon, les experts se trouveront à l'abri des difficultés que peut faire naître la question des ptomaines; mais il en reste une sur laquelle je veux dire quelques mots et qui reste suspendue sur leur tête comme l'épée de Damoclès dont parlait M. Bonnardel au sujet des ptomaines. Je veux parler des toxines.

L'extension donnée à l'étude des toxines secrétées par les microbes pathogènes et à celle des ptomaines, le retentissement donné à ces travaux dans le monde profane ont fait

fait connaître ces poisons dont quelques uns sont aussi dangereux que les poisons végétaux, or le fait où un criminel se servira d'alcaloïdes cadavériques ou d'une culture stérilisée ou non de bacille de Söffner ou de streptocoque, il ne sera peut être pas très facile à l'expert de décider le poison employé ou tout au moins de dire s'il y a eu tentative criminelle ou maladie contractée?

Nous ne nous étendrons pas sur cette question mais nous avons simplement voulu la poser comme un problème se rattachant au sujet qui fait l'objet de cette étude.

Cet exposé des propriétés des alcaloïdes microbiens serait incomplet si nous ne résumions pas ici les diverses hypothèses qui ont été faites sur la place occupée dans la série des alcaloïdes par les ptomaines et les toxines: ici comme pour l'origine de ces corps, la question est loin d'être résolue en dépit des nombreuses hypothèses qui ont été faites sur ce sujet.



Lanum considéra le poison putride qu'il avait découvert comme une substance albuminoïde analogue aux peptones et non modifiable par l'ébullition; ses études chimiques se bornèrent à ces constatations et il nous faut attendre jusqu'aux travaux de Selmi, Gautier et Brieger pour trouver des tentatives de classifications et de détermination des fonctions chimiques des poisons bactériens. Tandis que Selmi affirme que les alcaloïdes animaux

animaux qu'il avait isolés étaient extrêmement semblables aux alcaloïdes d'origine végétale et appartenaient à la série pyridique comme ces derniers, Gautier et après lui Nencki, Quareschi et Mosso trouvent des alcaloïdes moins complexes que les alcaloïdes végétaux mais appartenant comme eux à la série pyridique Brieger au contraire range presque toutes les ptomaines qu'il a isolées parmi les diamines.

Ces constatations présentent un très grand intérêt car elles montrent que chacun des savants qui se sont occupés activement de la recherche des ptomaines a trouvé des corps appartenant à la même classe d'alcaloïdes mais classe différente de celle des composés trouvés par d'autres expérimentateurs. Il semble ressortir très nettement de ce fait que la fonction chimique de ces ptomaines dépend de leur mode de préparation.

Il n'y a là rien qui doive nous surprendre. Rappelons en effet que les ptomaines ne préexistent pas en nature dans les tissus mais qu'elles y sont en combinaison albuminoïdique et qu'elles constituent probablement ces corps découverts par Miescher et étudiés par Kossel auxquels on a donné le nom de nuclealbumines et qui sont constitués par l'union des albumines avec des bases organiques et du phosphore. C'est le processus putréfactif qui amène la décomposition

décomposition de ces nucléoalbumines et nous verrons dans nos conclusions que la décomposition des albuminoïdes s'effectue en plusieurs stades donnant des produits dont la composition se simplifie de plus en plus par perte des chaînes latérales et rupture des noyaux cycliques. ceci suffit déjà pour expliquer que suivant l'époque de la putréfaction à laquelle les observateurs ont obtenu leurs produits, ils aient rencontré des alcaloïdes plus ou moins complexes.

D'autre part les nucléoalbumines se décomposent par le contact prolongé avec l'alcool, par le chauffage en donnant des bases alcaloïdiques, or Brieger traite ses tissus animaux par l'ébullition avec l'acide chlorhydrique, et cette action suffit à elle seule pour amener une décomposition des matières albuminoïdes et surtout des nucléoalbumines décomposition qui correspond à l'apparition de la peptotoxine qu'aucun autre opérateur n'a pu obtenir par une méthode moins brutale et qui n'a été extraite après Brieger que par Baumann qui remplace l'acide chlorhydrique par le chlorure de Benzoyle réactif aussi énergique.

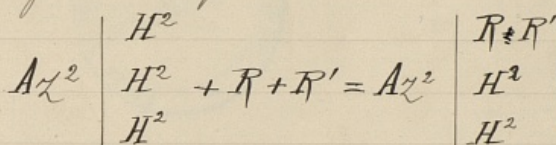
Cette conception des nucléoalbumines suffit donc pour expliquer avec l'hypothèse de Monsieur Schutzenberger que nous exposerons plus tard la diversité des résultats obtenus, elle a été vérifiée par Martin pour la toxine du charbon qu'il

ca

a reconnu provenir d'une combinaison albuminoïde par Brieger pour la choline et la Neuridine.

Quoiqu'il en soit nous rangerons les ptomaines connues en trois grands groupes:

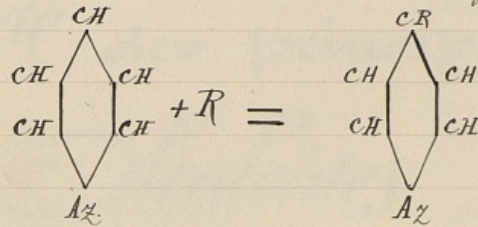
1° Les ptomaines acycliques non oxygénées telles que la Saprine, la cadaverine qui est une pentaméthylènediamine, la putrescine et presque toutes les ptomaines non oxygénées de Brieger: ces corps sont pour la plupart des diamines, c'est à dire qu'ils résultent de la substitution d'un radical méthyl éthyl, etc alcoolique à deux atomes d'hydrogène dans deux molécules d'ammoniaque, ils répondent à la formule générale suivante:



2° Les ptomaines acycliques oxygénées telles que la Névrine, la choline et toutes les ptomaines de Griffiths, elles dérivent presque toutes de la substitution d'un radical d'acide à un atome d'hydrogène dans une molécule d'ammoniaque et peuvent se ranger parmi les amides ou des corps plus complexes tels que les acides amides, les dérivés nitrosés etc.

3° Enfin les ptomaines cycliques telles que la collidine, la parvoline et les ptomaines de Gautier ce sont pour la plupart des

des bases pyridiques ou hydro-pyridiques.  
Elles résultent de la substitution d'un  
ou plusieurs radicaux d'alcool à un ou  
plusieurs atomes d'hydrogène dans la  
pyridine et répondent au type suivant:





# II<sup>e</sup> Partie.

## Etude des principaux Alcaloïdes d'origine Microbienne.



Il nous reste à faire la monographie des principaux alcaloïdes d'origine microbienne connus et pour le faire d'une façon rationnelle, nous diviserons cette étude en deux parties : dans la première nous étudierons les alcaloïdes cadavériques qui ont été isolés et obtenus dans un état de pureté suffisant pour les soumettre à une étude chimique sérieuse, ce sont les alcaloïdes produits par les microbes zymogènes, dans la 2<sup>e</sup> partie nous étudierons les microbes pathogènes et là souvent l'étude chimique sera imparfaite et parfois nulle, l'expérimentation physiologique seule interviendra et souvent même les corps dont nous signalerons l'existence n'ont été obtenus sans

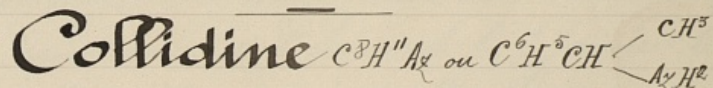
les cultures que mélangés avec les toxines diastasiques dont nous avons déjà parlé aussi appelerons nous cette catégorie de corps: Alcaloïdes indéterminés et nous les classerons suivant le microbe ou la maladie dont ils sont caractéristiques.

## 1° Alcaloïdes putréfactifs.

Nous avons vu que ces corps prennent naissance dans la décomposition à l'air libre des matières albuminoïdes des animaux, nous les diviserons d'abord en deux grandes catégories: ceux qui sont liquides et non oxygénés, et les alcaloïdes solides et oxygénés.

Nous étudierons à part les alcaloïdes cadavériques et ceux que Brieger a retiré du fromage et de la gélatine, etc...

## 1° Alcaloïdes cadavériques: Domaines non oxygénés



C'est le premier alcaloïde cadavérique nettement caractérisé comme espèce chimique, elle a été découverte en 1876 par Hencki qui la retire des produits de putréfaction de 600 grammes de gélatine et de 200 gr de pancréas de boeuf et 10 litres d'eau, c'est seulement dans ces conditions qu'elle se forme et la présence du pancréas est absolument nécessaire.

nécessaire (Brieger Eschner de Coninck a retiré également cette ptomaine des produits de putréfaction des pulpes marines.

Propriétés. — C'est un liquide jaunâtre, assez mobile, d'odeur viciée, très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther; sa densité est 0.9865. il bout à 202° sans décomposition.

Elle n'est pas identique avec la collidine de synthèse obtenue par Brieger en chauffant en vase clos l'aldehyde d'ammoniaque

Elle s'hydrate rapidement à l'air en brunissant, elle donne des sels bien cristallisés très deliquescents et très solubles dans l'eau avec les hydracides.

Ces sels sont précipités de leurs solutions par le chlorure de platine et le précipité se redissout à chaud, il en est de même avec le chlorure d'or et les deux nouveaux sels formés sont peu stables.

Hencki considérait cette base comme un isophénylamine mais dans une note présentée à l'Académie des Sciences le 7 Janvier 1889, Eschner de Coninck rangea cette ptomaine dans les bases pyridiques à la suite des expériences suivantes: il oxyda cette base par le permanganate de potasse puis obtint une solution aqueuse qui traitée par un excès d'acide chlorhydrique puis par le chlorure de platine.

Le précipité formé traité par l'eau bouillante s'est comporté comme le chloroplatinate de pyridine dans les mêmes conditions. Eschner admit

admit que l'oxydation avait amené la formation d'un acide pyridinocarbone présentant les principaux caractères de l'acide nicotinique et cet acide décomposé avait donné de la pyridine. Résulterait de ces expériences que la collidine putréfactive serait une propylpyridine.

## Larvoline. C<sup>9</sup>H<sup>13</sup>N<sup>2</sup>.

Découverte par, M<sup>rs</sup> A. Gantier et Etard qui en indiquèrent la préparation et les propriétés dans une note à l'Académie des Sciences le 12 Juin 1882.

Ils la tiraient des premiers extraits chloroformiques des produits de putréfaction du scombres préparés suivant la méthode que nous avons exposée précédemment et ils la décrivaient comme un « liquide huileux, incolore, bleuissant le tournesol, saturant les acides forts donnant avec les acides nitrique, chlorhydrique, le ferricyanure de potassium et les sels ferriques les réactions caractéristiques des plomaines; précipitant le brome, l'iode, les phosphomolybdates etc... se résinifiant à l'air, donnant un chlorhydrate cristallisé en feuilles de poudre et en cristaux de neige, un chloro platinaté cristallisé peu soluble. Son odeur rappelle celle de l'aubépine.

HS

Ils donnaient comme composition centésimale du chloroplatinate de cet alcaloïde : C = 31.8 - H = 4.1 - Az = 5.1 - Pt = 29.3 ce qui correspond sensiblement à la formule brute  $(C^9H^{13}AzHCl)^2 PtCl_4$  et pour l'alcaloïde :  $C^9H^{13}Az$  ou  $C^6H^5 - C^3H^6AzH^2$

Outre les propriétés signalées par les auteurs dans leur mémoire nous dirons que la parvoline bout entre 195 et 200° qu'elle est légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Elle est probablement identique avec le produit obtenu par Waragi en chauffant à 200° en tube scellé le mélange d'ammoniaque et d'aldéhyde propionique et on peut admettre qu'elle se comporte comme une butylpyridine.

---

## Hydrocollidine $C^8H^{13}Az$ .

---

Historique: Dans le mémoire que nous venons de citer, M<sup>rs</sup> Jambier et Etard annonçaient également que les derniers extraits chloroformiques des produits liquides de la putréfaction du scombre leur avaient fourni un alcaloïde bouillant à 210° et la formule établie d'après l'analyse élémentaire se rapprochait de  $C^8H^{13}Az$ ; mais l'analogie des propriétés de ce corps avec l'hydrocollidine de Casowes et

et Etard leur fit adopter la formule  $C^8H^{13}$   
 N. On la rencontre abondamment dans  
 les produits résultant de la putréfaction  
 de la viande de bœuf et de cheval et en  
 général de toutes les matières albuminoïdes.

L'hydrocollidine fut obtenue par Messieurs  
 Carou et Etard en traitant la nicotine  
 par le sélénium; ils maintenaient un  
 mélange de 100 g. de nicotine et de 20 gr. de  
 sélénium dans un ballon et chauffaient à  
 l'ébullition jusqu'à cessation de la formation  
 de cristaux qui au rouge se décomposent.

Le résidu séché pour le séparer du sélénium est distillé, la liqueur huileuse qui distille est débarrassée du sélénium qui reste par addition d'une solution de soude concentrée suivie d'une distillation dans un courant de vapeur d'eau. On commence à recueillir l'eau de condensation quand elle devient laiteuse et on continue tant que les alcaloïdes distillent. On neutralise les liqueurs avec de la soude, on agite avec de l'éther et la solution étherée est évaporée et le résidu soumis à une distillation fractionnée et vers  $205^\circ$  distille un corps dont la formule répond à celle de l'hydrocollidine.

Oeschner de Coninek a obtenu de son côté l'hydrocollidine en traitant la collidine par le phosphore et l'acide iodhydrique en vase clos.

Propriétés. — Qu'elle résulte de l'une quelconque de ces préparations, l'hydrocollidine se présente  
 sous

sous la forme d'un liquide ambre, limpide, légèrement oléagineux, doué d'une odeur pénétrante et tenace de syringa et d'une saveur brûlante.

La densité est voisine de celle de l'eau, elle bout à 205°.

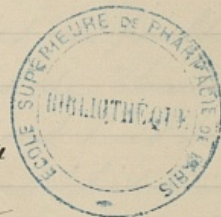
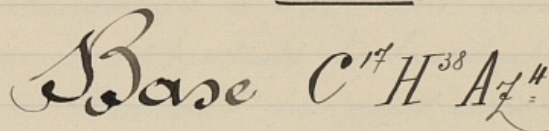
Insoluble dans l'eau mais soluble dans l'alcool et l'éther.

Elle brunit et devient visqueuse à l'air et attire l'acide carbonique.

Elle est soluble dans les acides étendus et donne un chlorhydrate cristallisé en fines aiguilles soluble dans l'eau et l'alcool et qui se résinifie par un excès d'acide.

Le bichlorure de mercure précipite en blanc ses solutions salines à froid, le chlorure d'or donne un précipité jaune soluble à chaud et cristallisant par refroidissement, il en est de même du chlorure de platine.

C'est une substance très toxique, sept milli. grammes suffisent pour tuer un oiseau en produisant des hémélements, des convulsions, des contractions tétaniques et la mort avec le cœur en diastole.



Les eaux mères qui résultaient des opérations ayant fourni à Messieurs Gautier et Stard l'hydrocollidine contenaient le chloroplatinate d'une base présentant la composition centésimale suivante:

Suivante: C = 28.73 H = 5.81, Az = 7.19 -  
Pt = 27.93. Cl. 30.50 ce qui donne pour la  
formule (C<sup>17</sup>H<sup>38</sup>Az<sup>4</sup> 2HCl) Pt Cl<sup>4</sup>

Le chloroplatinate soluble dans l'eau  
cristallise en aiguilles jaunes; il subit une  
décomposition lente à 100° en dégageant une  
odeur de styringa.



Base C<sup>10</sup>H<sup>15</sup>Az.

Découverte par Messieurs Guareschi et  
Nusso en 1863 qui annoncèrent cette décou-  
verte dans les Archives italiennes de Biologie;  
ils l'obtinrent en traitant par la méthode  
de Messieurs Gautier et Stard la fibrine de  
boeuf putréfiée <sup>depuis</sup> 5 mois l'analyse leur donna  
des résultats variables mais les propriétés  
la plaçant à côté des bases pyridiques,  
ils adoptèrent la formule C<sup>10</sup>H<sup>15</sup>Az.

En juin 1886, Monsieur Edesner de Coninck  
ayant étudié les produits résultant de  
la putréfaction de 41 douzaines de poulpes  
abandonnés à l'air libre près de Ebau trouva  
dans ces produits prélevés après trois semaines  
des ptomaines que nous verrons plus loin et  
dans les produits plus avancés deux bases  
répondant aux formules C<sup>8</sup>H<sup>11</sup>Az identifiée  
avec la collidine déjà étudiée et C<sup>10</sup>H<sup>15</sup>Az  
identique avec la base Guareschi et Nusso

Propriétés. — C'est un liquide huileux, à légère  
odeur



odeur de pyridine, très alcalin peu soluble dans l'eau, très facilement resinifiable.

Elle précipite en blanc jaunâtre avec les acides phosphomolybdique et phosphotungstique; en blanc avec le bichlorure de mercure, les précipités sont amorphes avec l'acide picrique et le tannin. Elle fournit très nettement la réaction *Bronn* et *Boutmy*.

Son chlorhydrate qui cristallise en fines lames incolores légèrement déliquescentes donne avec le chlorure d'or un précipité cristallin fortement réductible et avec le chlorure de platine un précipité abondant cristallin inaltérable à 100 degrés.

## Neuridine $C^5H^{14}Az^2$

**Historique:** Découverte par *Brieger* en 1884 dans les produits résultant de la putréfaction de la viande de cheval, ce savant la rencontra successivement dans les produits de décomposition de la morue, du fromage, de la gélatine, des cadavres (du 3<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour) et constata sa présence dans le cerveau humain. Des constatations faites avec le jaune d'œuf *Brieger* émit une hypothèse sur la manière dont se forme la neuridine, hypothèse que nous avons rapportée précédemment.

**Préparation:** *Brieger* appliqua à la viande de cheval, à la morue, à la gélatine et au fromage

homage les deux méthodes que nous avons étudiées au chapitre spécial et c'est ainsi qu'il obtint la neuridine.

Propriétés physiques: La Neuridine obtenue sous forme de chlorhydrate est extrêmement soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool absolu, l'éther, le chloroforme, l'éther de pétrole, la benzine et l'alcool amylique quand le sel est pur.

Propriétés chimiques: Elle donne avec l'acide phosphotungstique un précipité blanc amorphe soluble dans un excès de réactif, avec l'acide phosphomolybdique un précipité blanc cristallin et un précipité blanc floconneux avec l'acide phosphoantimonique.

L'acide picrique donne lentement un précipité se transformant rapidement en belles aiguilles jaunes assez solubles dans l'alcool, non fusibles mais brunissant à 230° en émettant des vapeurs et se charbonnant à 250°.

La faible solubilité du picrate de Neuridine est utilisée pour séparer cette base de la choline qui l'accompagne souvent mais dont le picrate et l'aurate sont plus solubles que les sels correspondants de Neuridine.

L'iodure double de bismuth et de potassium donne un précipité rouge amorphe tandis que le chlorure d'or donne un précipité cristallin.

La soude la dédouble en di et triméthylamines, ce qui a permis d'établir sa constitution.

La

La Neuridine ne donne pas la réaction Brown et Boutrous et pure elle n'est pas basique.

Nous avons parlé des expériences de Brieger établissant le mode de formation de la neuridine, il nous reste à dire quelques mots de sa constitution, ou du moins des hypothèses faites à ce sujet. Brieger ayant constaté son doublement en di et triméthylamine essaya de l'identifier avec l'amylène diamine et avec la neurine dont nous parlerons, mais l'expérience n'a pas permis d'affirmer cette identité. C'est une diamine et non une pyridine.

# Cadavérine $C^5H^{16}A^{12}$



Découverte par Brieger qui la retira des produits de putréfaction d'organes humains en même temps que la Neuridine à partir du 3<sup>e</sup> jour de putréfaction elle a été trouvée par Finkler et Prior dans les cultures du microbe du choléra nostras et dans les bouillons de culture du microbe du choléra, Bäcklisch l'a retirée de la saumure des harengs et Oeschner de Coninck des produits de putréfaction des poulpes et Udranszki Baumann et Brieger dans l'urine des castoréides.

Enfin Ladenburg l'identifia avec la pentaméthylène diamine de synthèse.

Préparation: 1<sup>o</sup> Brieger l'a isolée par sa méthode générale précitée; 2<sup>o</sup> Les Observateurs qui

qui l'ont retiré de l'urine additionnaient l'urine de 24 heures de  $\frac{1}{8}$  d'une solution de soude à 10/100. puis l'agitaient avec 20 ou 25  $cm^3$  de chlorure de benzoile jusqu'à disparition de l'odeur de chlorure. Les phosphates se précipitent avec les benzoïles de diamines, on fait digérer le précipité avec de l'alcool et le liquide filtré est concentré puis versé dans 30 fois son poids d'eau. Les benzoïldiamines cristallisent en aiguilles par le repos. On dissout ces cristaux dans l'alcool puis on verse cette solution dans 20 fois son poids d'éther qui garde en solution la cadaverine tandis qu'une autre base se précipite.

3<sup>e</sup> La synthèse de cet alcaloïde a été faite en faisant agir l'hydrogène naissant sur le cyanure de triméthylène  $CA_2(CH_2)^3CA_2 + 4H^2 = C^5H^{14}A_2^2$

Propriétés: C'est un liquide épais, sirupeux, transparent, dont l'odeur rappelle celle de la conine absorbant l'acide carbonique de l'air pour donner un carbonate cristallisé. Elle bout entre 130 et 150° et sa densité est 0,9114. Elle est soluble dans l'eau et l'alcool moins soluble dans l'éther.

Elle donne avec les acides chlorhydrique et sulfurique des sels cristallisés en aiguilles, solubles dans l'eau, et l'alcool ordinaire et l'éther alcoolisé mais insolubles dans l'alcool absolu et l'éther pur. Le chlorhydrate se décompose à chaud en ammoniacque, acide chlorhydrique et pipéridine.

Le chlorate de potasse donne dans les solutions de cadaverine un précipité fauve orangé soluble à chaud

chaud.

avec le chlorure d'or on obtient un sel cristallisé en aiguilles brillantes ou en cubes deliquescents. On obtient également des précipités avec le chlorure mercurique, l'acide picrique.

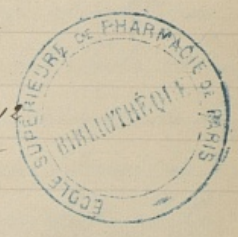
Elle donne la réaction *Bronardel Boutmy*.

Chauffée avec la potasse alcoolique et le chloroforme elle ne donne pas de carbylamine.

Traitée par l'iode de méthyle en présence de l'alcool méthylique elle donne un iodehydrate de diméthylcadavérine.

Propriétés physiologiques. Elle est peu toxique quand elle est pure, mais injectée sous la peau elle produit la narcose des tissus et amène la formation de pus en l'absence de microbes.

# Putrescine $C^4H^{12}A_2$



Cette base découverte par *Brieger* et trouvée par *Boecklin* dans la saumure de hareng accompagne toujours la cadavérine, elle est surtout abondante du 4<sup>e</sup> jour de la putréfaction au 20<sup>e</sup> jour.

Préparation — Elle se prépare par la méthode de *Brieger* et la seule difficulté de l'opération est sa séparation d'avec la cadavérine car leurs combinaisons mercuriques, platiniques sont également solubles.

On peut les séparer soit en utilisant les différences de solubilité des chlorures de putrescine peu solubles tandis que celui de cadavérine

cadaverine est très soluble dans l'eau, soit encore en traitant les chlorhydrates des deux bases par l'alcool à 96° bouillant qui les dissout mais qui par refroidissement abandonne les aiguilles de chlorhydrate de putrescine.

propriétés physiques. Liquide limpide, mobile, d'odeur spermatique rappelant celle des bases pyridiques, bouillant à 135° et difficilement entraînée par les vapeurs d'eau. Elle absorbe assez rapidement l'acide carbonique de l'air en donnant un carbonate de putrescine cristallisé.

propriétés chimiques: Elle présente toutes les réactions des alcaloïdes: ainsi elle précipite en blanc par l'acide phosphotungstique, mais le précipité est soluble dans un excès de réactif, en jaune par l'acide phosphomolybdique; l'iodure double de mercure et de potassium donne un précipité olivâtre devenant cristallin, il en est de même des iodures doubles de bismuth et de potassium de cadmium et potassium; l'acide picrique et le tannin donnent des précipités blancs sales.

Elle ne donne pas la réaction Bronardel Boutmy. Elle forme avec les acides des sels cristallisés, un chlorhydrate non hygroscopique insoluble dans l'alcool absolu, un chloroplatinate insoluble il en est de même du chloraurate.

Le chlorhydrate de putrescine chauffé avec de l'azotate de potasse donne une huile soluble dans l'eau d'où l'éther l'extrait, cette solution étherée donne avec le phénol et l'acide sulfurique la réaction des dérivés nitrosés et Brieger admet pour sa formule  $C^2H^4 \begin{matrix} AzHCH^3 \\ AzHCH^3 \end{matrix}$  (1)

(1) ce serait donc un éthylène diméthyl diamine.

H

Il en résulte que cette base est une diamine  
secondaire probablement l'ethyl dimethyl diamine.  
Elle n'est pas toxique quand elle est pure.

## Saprine.

Dans les conditions où il avait rencontré  
la putrescine, Brieger isola une quatrieme  
diamine dont la composition centesimale est  
identique à celle de la cadaverine mais qui s'en  
distingue par un certain nombre de propriétés.

Préparation: Presque toujours mélangée avec  
la putrescine on peut la séparer de cette base  
en décomposant le précipité mercurique des deux  
bases par l'hydrogene sulfuré. On filtre, puis  
on évapore, on reprend le résidu par l'alcool  
qui dissout le chlorhydrate de cadaverine et  
laisse intact le chlorhydrate de putrescine.

On concentre la liqueur, on précipite par le chlo-  
ruure de platine, on dissout le chlorplatinate  
dans l'alcool, on concentre et tandis que le  
chlorplatinate de cadaverine se dépose d'abord,  
le chlorhydrate de Saprine ne se dépose que vers  
la fin de l'opération.

Propriétés: Nous n'indiquerons ici que celles  
qui permettent de la distinguer de la cadaverine  
les autres propriétés leur étant communes.

Le chlorplatinate de Saprine est plus  
soluble dans l'eau et dans l'alcool que celui  
de cadaverine comme nous l'avons constaté dans  
la séparation

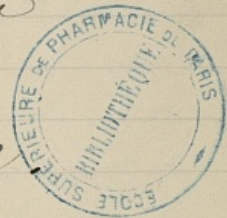
la séparation de ces deux bases.

Le premier cristallise en aiguilles soyeuses groupées parallèlement tandis que le second se présente sous la forme rhomboédrique. Le chlorhydrate de cadavérine se liquéfie à l'air ce qui n'est pas le cas du chlorhydrate de saprine. Le chloraurate de cadavérine cristallise en aiguilles solubles tandis que la saprine n'est pas précipitée par le chlorure d'or. Elles donnent la réaction Brouardel Boutrus, mais la saprine la donne plus énergiquement. Tandis que le chlorhydrate de cadavérine donne une coloration rouge brun avec l'acide sulfurique et le bi-chromate de potasse, la saprine ne la donne pas.

La saprine est entraînée par la vapeur d'eau, n'est pas décomposée par la potasse, elle donne un précipité amorphe avec l'iode double de potassium et de bismuth.

Elle est également peu toxique

## Mydaléine



Isolé par Brieger dans les eaux mères d'où il avait extrait les quatre ptomaines précédentes. elle ne se développe qu'au 7<sup>e</sup> jour de la putréfaction et devient surtout abondante vers le 21<sup>e</sup> jour.

Préparation: Le platinat de mydaléine reste dans les eaux mères dont on a extrait la saprine  
et



et se dépose sous forme de fines aiguilles par une concentration extrême des liqueurs. On le purifie par des cristallisations répétées dans l'eau tiède.

Propriétés: — Brieger ne l'ayant obtenue qu'en très petite quantité ne put la caractériser chimiquement ni surtout en établir la formule rationnelle. Il la considéra cependant comme une diamine à H ou 5 atomes de carbone.

Elle donne avec le bichlorure de mercure un précipité qui n'est complètement insoluble que dans l'alcool absolu.

Son chlorhydrate difficilement cristallisable précipite par le chlorure de platine, l'acide phosphotungstique et phosphomolybdique et donne des précipités huileux avec le chlorure d'or, les iodures doubles et l'acide picrique.

Il donne très nettement la réaction Browardel Boutmy.

Propriétés physiologiques: Elles ont très bien été étudiées par Brieger et ce sont elles qui à défaut de caractères physiques et chimiques suffisants permettent de caractériser la mydaliine.

C'est une base très toxique amenant la sécrétion salivaire, et nasale et lacrymale, la dilatation des pupilles devenant insensibles à la lumière, l'injection des muqueuses, une élévation de température de 1 à 2°, la respiration s'accélère puis la somnolence et la mort survient: elle est précédée de la paralysie des membres. Le cœur s'arrête en diastole.

Les diamines que nous venons de passer en revue sont celles que caractérisent la putréfaction des Viandes jusqu'au 21<sup>e</sup> jour, mais après cette époque elles finissent par se détruire à leur tour et par être remplacées par la triméthylamine comme nous l'avons vu précédemment et par des bases qui n'ont pu être extraites en assez grandes quantités pour être étudiées. telle une base distillant vers 285° du mélange riche en carbures qui constitue le résidu des opérations précédentes; cette base donne un chlorhydrate en aiguilles très soluble fournissant des précipités huileux avec le chlorure d'or et l'acide picrique, formant un sel double soluble avec le chlorure de platine et donnant très nettement la réaction Brouardel Boutrmy

On trouve même dans les eaux mères de cette dernière base des produits alcaloïdes probablement de la même famille mais qui n'ont pas été étudiés ni séparés.



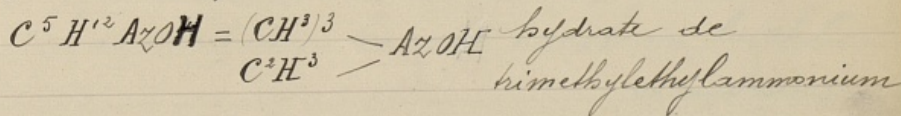
# Ammoniacs Oxygénés.

## Neurine ou Nervine $C^5H^{13}AzO$ et Choline $C^5H^{15}AzO^2$ .

Historique: - Les deux bases qui ont été longtemps confondues et que certains auteurs se refusent encore à séparer présentent entre elles de telles affinités que nous les étudierons simultanément en indiquant quand il y aura lieu les caractères qui les différencient.

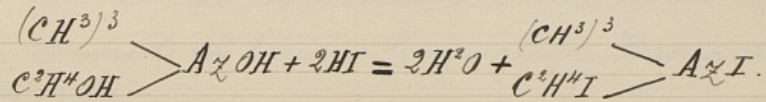
Strecker en 1849 extrait de la bile de porc une base qu'il envisagea comme oxyéthyltriméthylamine et à laquelle il attribua la formule  $C^5H^{15}AzO^2$ ; Durrer vérifia cette constitution en faisant la synthèse de la choline avec l'oxyde d'éthylène l'eau et la triméthylamine ce qui l'amena à admettre comme formule de constitution pour la choline  $\frac{(CH^3)^3}{C^2H^5OH} - AzOH$  hydrate de triméthylhydroxyéthylène ammonium

Siebreich en 1865 avait isolé de son côté en traitant le protogon par l'eau de baryte une base dont le chloroplatinate avait pour formule  $(C^5H^{13}AzHCl)^2 Pt Cl^4$  formule que Brieger en 1866 transforma par des analyses plus exactes en  $(C^5H^{14}AzOCl)^2 Pt Cl^4$  correspondant à la base



Triméthylethylammonium ou Neurine.

Il est d'ailleurs facile de transformer la choline en neurine par les réactions suivantes:



Cet iodure se décompose par l'oxyde d'argent donne la Neurine  $\begin{array}{c} (\text{CH}^3)^3 \\ \text{C}^2\text{H}^3 \end{array} - \text{AzOH}$

La même transformation s'opère en chauffant 5 ou 6 heures le chlorhydrate ou le chlorplatinate de choline avec HCl.

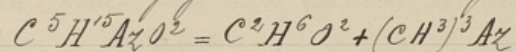
Du reste Siebreich admit que les deux bases se formaient successivement dans la putréfaction des matières albuminoïdes et par didoublement de la lecithine.

Quoiqu'il en soit ces deux bases ont été retirées par Brieger dans les cadavres humains, par Boecklin de la saumure des harengs, par Griess et Karoni du houblon etc.

Brieger admit que dans la putréfaction la lecithine se didoublant produit de la choline qui à son tour donne de la neurine dont le didoublement produirait les autres bases animales, ce qui n'a pu être prouvé dans les expériences de laboratoire.

Propriétés: - Les deux bases sont des liquides sirupeux, solubles dans l'eau, très alcalins et susceptibles de donner des sels bien cristallisés.

Soumise à l'action de la chaleur, la choline se didouble en glycol de triméthylamine:

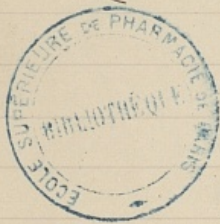


L'acide nitrique concentré transforme la choline  
en muscarine

en muscarine.

En Résumé la Neurine serait de la choline moins une molécule d'eau, résumons ici dans un tableau les propriétés des deux bases qui ne donnent ni l'une ni l'autre la réaction Brouardel Boutmes :

	<u>Choline:</u>	<u>Neurine:</u>
Acide phosphomolybdique :	Précipité blanc soluble dans un excès de réactif.	Précipité blanc insoluble
a. phosphotungstique :	Rien	do.
a. phosphoantimonique :	Précipité blanc	do.
Iodure de mercure et potassium	Précipité blanc jaunâtre	Précipité jaune cristallin
- d' - de cadmium potassium	- do -	- do -
- d' - Bismuth potassium	Précipité rouge amorphe	Précipité rouge amorphe
Iodure potassium iodé	Précipité	Précipité brun
acide iodhydrique	Brun amorphe	Grumeleux
Acide Tannique	Précipité blanc volumineux	Rien
Chlorure Mercurique	Précipité blanc	Précipité blanc



Les seules différences résident donc dans la précipitation par l'acide tannique et la non précipitation par l'acide phosphotungstique ses sels de choline.

Propriétés physiologiques: La Neurine libre et ses sels sont très toxiques 4 milligrammes suffisent pour tuer un lapin en produisant la paralysie, l'arrêt du cœur en diastole, l'hypersécrétion des glandes, l'accélération puis le ralentissement

ralentissement de la respiration, la contraction de la pupille, des convulsions tétaniques et de la diarrhée.

La choline produit les mêmes effets mais avec 10 fois moins d'intensité.

L'atropine est le meilleur antidote de ces deux substances.

# Muscarine $C^5H^{13}AzO^2$

Découverte dans la fausse orange par Schmiedeberg et Koppe en 1870 elle a son existence dans les produits de la putréfaction des viandes a été signalée par M<sup>r</sup> A Gauthier en 1878 et elle a été isolée de la chair de poisson putréfiée par Brieger dans les eaux mères privées du chloroplatinate d'éthylendiamine. Sa synthèse a été faite par Schmiedeberg et Kurnack en oxydant comme nous l'avons vu la choline par l'acide azotique à chaud et en précipitant le liquide résultant par le chlorure de platine. La choline perd ainsi deux atomes d'hydrogène et donne la muscarine qu'on peut envisager comme une oxynorine.

propriétés physiques: La Muscarine est un solide cristallisé, très deliquescent attirant l'acide carbonique de l'air pour former un ~~hydrate~~ <sup>carbonate</sup> cristallisé. Soluble en toutes proportions dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther et très peu soluble dans le chloroforme.

Propriétés.

Propriétés chimiques: Forme des sels cristallisés avec les acides, elle précipite les sels de fer et de cuivre, elle donne avec l'eau bromée un précipité qui se redissout. Elle précipite par le chlorure de platine et le chlorure d'or en donnant des sels cristallisés.

La formule développée de ce corps:  $\begin{matrix} (CH^3)^3 \\ C^2H^2OH \end{matrix} \rightarrow AzOH$  montre qu'elle possède un groupement aldehydique, et sera réductrice aussi donne-t-elle la réaction Brouardel Boutmy.

Propriétés physiologiques: C'est un poison énergique qui admet comme antidote l'atropine.

## Gadinine $C^7H^{16}AzO^2$

Découverte par Brieger qui la retira des produits de putréfaction de la morue en précipitant par le chlorure de platine les eaux mères qui avaient déjà fourni la muscarine.

Propriétés: Elle donne avec l'acide chlorhydrique un sel cristallisé en grosses aiguilles incolores très solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool. Les solutions de ce chlorhydrate sont précipitées par le chlorure de platine en aiguilles jaunes d'Or, par les acides phosphomolybdique, phosphotungstique et par l'acide picrique. Elle n'est pas toxique.

L'existence des quatre bases oxygénées dans les produits résultant de la putréfaction de la chair de poisson explique les accidents toxiques

Associés signalés après l'ingestion de fromages mal conservés. D'ailleurs Anrep prof<sup>r</sup> à Kharkov étudiant en bloc les produits résultant de cette putréfaction avait obtenu les principales réactions des fromaines

# Bases $C^7H^{18}Az^2O^6$ et $C^5H^{12}Az^2O^4$

Ces deux bases ont été découvertes en 1884 par Monsieur le Professeur Louchet déjà connu par des travaux sur les alcaloïdes putréfactifs qui font le sujet de sa thèse d'agrégation.

Dans une note publiée en mars 1884 il constata l'analogie qui existe entre les fromaines et une nouvelle série de bases découvertes dans les organes du corps sain (leu-moines) ou malade (toxines).



Appliquant la méthode suivante à des résidus provenant du traitement par l'acide sulfurique de débris d'os et de viandes il obtint ces deux bases: ces résidus étaient réduits en pulpe et traités par de l'alcool et le mélange additionné d'une quantité suffisante d'acide citrique pour donner une réaction légèrement acide. Le tout était mis en digestion à 50° pendant quelques heures et agité fréquemment. On passe sur une toile et on exprime le résidu solide. On évapore à 40° environ en consistance de sirop



Sirup, on additionne de 10 à 15 fois son volume d'alcool à 95°. Il se forme un précipité qu'on sépare. On distille pour retirer l'alcool et la liqueur épuisée par le pétrole pour enlever les matières grasses. Elle est ensuite additionnée de bi-carbonate de soude puis épuisée par la benzine, le chloroforme et l'alcool amylique qui séparent les alcaloïdes en bloc, on évapore ces solutions et le résidu sera dialysé ou traité par le tannin et l'hydrate de plomb puis l'alcool bouillant.

Sur le dialyseur reste un mélange de bases hydroxydiques analogues à celles de Messieurs Gautier et Etard quant aux produits solides ils donnent deux chloroplatinates assez solubles dans l'eau, cristallisés l'un en aiguilles prismatiques répondant à la formule  $(C^7H^{18}Az^2O^6HCl)_2 Pt Cl^4$  presque insoluble dans l'alcool fort, l'autre est sous forme de poudre jaune et répond à la formule  $(C^5H^{12}Az^2O^4HCl)_2 Pt Cl^4$  soluble dans l'alcool mais insoluble dans l'éther et dans un mélange d'éther et d'alcool.

En faisant réagir l'acide sulfurique sur ces deux chloroplatinates on obtient deux bases cristallisées, altérables par l'acide chlorhydrique en excès au contact de l'air.

La première de ces bases  $C^5H^{12}Az^2O^4$  se présente sous forme d'aiguilles groupées en pincesaux peu altérables tandis que l'autre  $C^7H^{18}Az^2O^6$  est en prismes gros brunissant à la lumière et s'altérant à l'air.

Leurs solutions aqueuses précipitent par l'acide

71  
L'acide phosphomolybdique et le précipité  
réductible est soluble dans l'ammoniacque  
en donnant une coloration bleue. Elles se  
comportent comme des oxybelaines.

Ce sont deux bases toxiques abolissant  
les mouvements réflexes.

## Mydatoxine $C^6H^{13}AzO^2$ .

Découverte par Brieger dans les produits  
de putréfaction des cadavres humains et de  
la viande de cheval. Elle accompagne souvent  
la cadavérine et la Putrescine. Elle donne  
un chlorhydrate fusible à  $193^\circ$  précipitable  
par le chlorure de platine et l'acide phos.  
phomolybdique.

Son pouvoir toxique est peu considérable.

## Mydine $C^8H^{11}AzO$ .



Extrait des viscères humains par Brieger  
elle est peu stable et se décompose par la  
chaleur. elle constitue une réaction énergique  
réagissant sur le chlorure d'Or et donnant  
la réaction Brouardel Boutmy

Elle précipite par l'addition d'acide picrique  
et le précipité formé est très stable et fond  
à  $195^\circ$ .

Elle

Elle est également peu toxique.

## Téthylgadine.

Elle a été trouvée par Brieger avec les bases précédentes dans les mêmes conditions et donne les mêmes réactions, elle ne s'en distingue que par sa plus grande toxicité.

## Peptoxine.

Cette substance a été isolée par Brieger en appliquant sa méthode à 200 grammes de fibrine humide soumise à l'action du suc gastrique à la température du corps.

Propriétés: — La peptoxine est soluble dans l'eau, l'alcool amylique surtout à chaud, elle est insoluble dans l'éther, la benzine, le chloroforme.

Très stable elle résiste à l'action de la chaleur.

Elle précipite par les acides phosphomolybdique et phosphotungstique, le tannin, les iodures doubles, les chlorures d'or, de mercure et de platine, l'acide iodhydrique iodé.

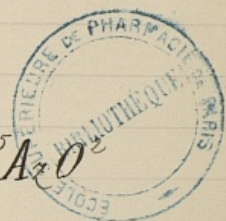
Elle donne la réaction Bronardel, Beutmus.

Elle est peu toxique.

La peptoxine se rapproche beaucoup des peptones

peptones, elle présente des différences essentielles d'avec les alcaloïdes mais nous avons tenu à en parler à cause de l'intérêt qu'elle présente au point de vue de l'origine des alcaloïdes microbiens. Nous avons déjà dit en effet que la peptotoxine apparaît au commencement de la putréfaction de la peptone puis disparaît pour faire place aux bases que nous avons étudiées. elle semble donc être le stade de décomposition par lequel les matières albuminoïdes passent pour être décomposées par les bactéries.

## Mystilotoxine $C^6H^{15}AzO^2$



Cette substance a été isolée des moules avariés par Brieger.

Propriétés: — Elle est résineuse, soluble dans l'eau, elle donne un chlorhydrate cristallisé fondant à  $182^{\circ}$ , elle précipite par le chlorure d'or.

C'est une substance toxique qui avec l'Oxycholine  $C^5H^{12}AzO^2$  produit les accidents caractéristiques de l'empoisonnement par les moules.

Toutes les bases que nous venons d'étudier et qui se forment au cours de la putréfaction des matières albuminoïdes sont décomposées à leur tour sous l'influence du processus putréfactif elles  
font

sont placés à des bases plus simples  
telles que les méthyl di et triméthylamines  
et éthylamines non toxiques et identiques  
aux bases de même nom préparées par  
les procédés ordinaires de la chimie.

---



# Stomacines produites par les microbes pathogènes et Toxines.



Les alcaloïdes n'ayant souvent pas été suffisamment caractérisés au point de vue chimique, ni séparés les uns des autres pour être obtenus purs nous les étudierons non pas individuellement comme nous avons fait pour les précédents, mais nous les rangerons par groupes suivant le microbe qui les produit.

## Microbe du Choléra.

C'est en 1883 que Koch a découvert dans les selles de cholériques le microbe qui est la cause et l'agent de propagation du choléra; en 1884, M<sup>re</sup> Bouchard a retiré des fèces de cholériques des substances alcaloïdiques, dont une cristallisée en longues aiguilles fines qu'il considéra comme le poison cholérique, il le caractérisa physico-logiquement mais ne tenta sur lui aucune expérience chimique.

S'existence

L'existence de poisons solubles dans les cultures du bacille du cholera fut également rendue évidente par les inoculations de cultures filtrées et stérilisées faites par Koch et Cantani ; mais la première communication sur les propriétés chimiques des poisons solubles du bacille cholérique imane de M<sup>r</sup> Louchet professeur à la Faculté de Médecine de Paris qui, dans une note à l'Académie des Sciences lue dans la séance du 17<sup>juin</sup> 1884 annonça qu'en traitant les défécations cholériques par épuisement au moyen du chloroforme, elles abandonnaient à ce dissolvant une substance huileuse facilement oxydable et entièrement toxique et qu'il déclarait être certainement une ptomaine.

Dans une deuxième communication faite le 26 Janvier 1895 il donnait les propriétés de cette ptomaine et la dérivait comme un liquide primitivement incolore dont l'odeur rappelle celle des bases pyridiques, facilement oxydable à l'air et plus rapidement encore sous l'action de la lumière, elle se colore alors en rose puis en brun. Elle donne une réaction franchement alcaline au tournesol et donne avec l'acide chlorhydrique un sel qui se décompose si la température s'élève ou si on l'abandonne dans le vide. Le sel est précipité de ces solutions par les réactifs généraux des alcaloïdes et réduit immédiatement et avec une grande énergie le mélange de ferricyanure de potassium et de perchlorure

perchlorure de fer en produisant du bleu de Prusse (Reaction Brouardel Boutmy) il résiduit également les chlorures d'or et de platine et ne peut par conséquent donner avec eux aucune combinaison définie

Dans le même mémoire, M<sup>r</sup> Louchet dit avoir éprouvé un commencement d'intoxication assez intense en isolant ce corps et en essayant de le cristalliser par évaporation ménagée au bain marie. Cette intoxication se traduisit par des accidents débutant 18 heures après l'inhalation des vapeurs et consistant en un frisson intense, prolongé avec sensation de refroidissement, irrégularité du pouls, crampes dans les membres, nausées sans vomissements ni diarrhées, anurie absolue pendant 30 heures, diabète sucré passager (3 jours) et embarras gastrique.

Enfin le 24 Aout 1885, M<sup>r</sup> Louchet annonçait dans une note à la même Académie que dans l'analyse de bouillons de culture pure du Bacille du choléra il avait constaté la présence de traces d'un alcaloïde liquide dont l'odeur, l'altérabilité et la toxicité paraissaient identiques à ceux de la substance qu'il avait isolée des déjections des cholériques.

Dans l'intervalle de ces diverses communications M<sup>r</sup> Berthelot avait lu dans la séance du 12 Janvier 1885 une note de M<sup>rs</sup> Villiers Professeur à l'École de Pharmacie ainsi conçue: « J'ai entrepris au mois de Novembre dernier de rechercher l'existence d'alcaloïdes dans les organes de deux cholériques du service de M<sup>rs</sup> Hargem



Hayem, ces organes ayant été étudiés 24 heures après la mort pour le premier et 12 heures après la mort pour le deuxième ont donné les résultats suivants identiques: ils ont fourni par la méthode de Stas un alcaloïde nettement caractérisé par sa réaction alcaline et ses réactions chimiques, cet alcaloïde se trouvant en quantité assez considérable dans l'intestin et les reins et en quantité minime dans le foie et le sang du cœur.

M<sup>r</sup> Villiers le décrit comme un liquide saveur acre d'odeur d'aubépine, nettement alcalin au tournesol et se comportant comme une base énergique qui n'est mise en liberté que par les alcalis caustiques. Elle est précipitée de ses solutions salines en blanc par l'iode double de mercure et de potassium, en brun par l'iode de potassium ioduré (réaction très sensible) en jaune par l'eau bromée et par l'acide picrique, en blanc jaunâtre par le chlorure d'or.

Ses solutions concentrées donnent un précipité en blanc avec le tannin et le bi-chlorure de mercure mais ne donnent rien avec le chlorure de platine.

L'acide sulfurique donne une coloration violette et la réaction Browardel-Boutmy se produit très nettement.

Le chlorhydrate de cette base est neutre, cristallisé en longues aiguilles fines transparentes et déliquescentes très toxiques pour le lapin.

Fert la même époque (1886) Micati et Riesels opérant

opérant sur des cultures du sang et de différents organes de cholériques, *Xlebs* et *Sange* avec des cultures pures du vibron, avaient obtenu deux toxines convulsivantes fixes.

Le 21 <sup>7<sup>bre</sup></sup> 1885, le Docteur *Febon* annonçait à l'Académie des Sciences qu'il avait éprouvé un commencement d'intoxication dans une pagode indienne et dans des conditions telles qu'il ne pouvait attribuer ces symptômes qu'à des ptomaines volatiles absorbables par les voies respiratoires, produites par le bacille du choléra et analogues aux ptomaines volatiles foudroyantes dont il avait signalé la formation après deux mois de putréfaction des cadavres alors que les ptomaines fixes ont disparu, ptomaines volatiles auxquelles il attribue les intoxications observées dans l'exhumation tardive des cadavres.

En 1887, *Brieger* appliquant ces méthodes générales aux bouillons de culture du choléra a isolé six bases: une méthylgadinine très toxique convulsivante de formule  $C^2H^7Az^3$ , une deuxième toxine convulsivante  $C^2H^8Az^2$ , une troisième toxine paralysante et produisant l'algidité, le ralentissement du cœur et de la respiration et les selles sanguinolentes; de la choline, de la cadaverine et de la putrescine.

*Gamaleïa* dans deux notes parues dans les comptes rendus de l'Académie des Sciences en Août 1888 dit avoir trouvé dans les cultures de bacille du choléra 2 poisons: un poison diastatique altérable par la chaleur et un poison alcaloïdique inaltérable produisant l'hypothermie

L'hyppothermie et l'inflammation locale.

Winter et Sezage en 1889 ont trouvé une substance oléagineuse qui produirait la diarrhée.

## Bacille de Nicolaïer ou du Tétanos.

Beigeb en 1886 a tenté le premier d'isoler des cultures de bacille de Nicolaïer les produits solubles auxquels ces cultures filtrées doivent leur virulence constatée antérieurement par Nicolaïer et Rosenbachs il en a isolé plusieurs alcaloïdes, savoir :

La Tétanine  $C^{13}H^{30}Az_2O^4$  obtenue en traitant par sa méthode générale les cultures du bacille dans le bouillon. Cette base donne avec l'acide chlorhydrique un sel très déliquescent dont les solutions sont précipitées par le bichlorure de platine et l'acide phosphomolybdique en donnant des produits cristallisés. Elle produit lentement la réaction Bronardel Boutmy et est douée d'un grand pouvoir toxique dont les effets sont immédiats.

La Tétanotexine  $C^5H^4Az$  obtenue en précipitant les liqueurs résultant de la distillation des cultures alcalines du même bacille par le chlorure d'or et le bichlorure de platine. Cette base est volatile, douée d'une odeur désagréable elle bout

à

à 100°. Elle est moins toxique que la précédente et ses effets ne sont pas immédiats.

La Spasmodine dont l'analyse n'a pas été faite fond à 210° et donne un chlorhydrate cristallisé très toxique.

En 1890 Faber conclut d'expériences faites sur des cultures pures qu'outre les alcaloïdes de Brieger il existait dans ces cultures une diastase toxique détruite par le chauffage à 65° ou par l'addition d'alcool.

Quelques années plus tard Kitasato et Weyl isolèrent de cultures pures la tétanine et des traces de tétanotoxine.

Tizzoni et Cattani constatèrent en 1890 que le bacille du tétanos produit son poison dans les cultures pures sur gélatine et non dans celles qui sont faites dans le bouillon et ils confirment également l'hypothèse que ce poison était de nature diastatique.

Dans une deuxième série de recherches Brieger et Fränkel isolèrent des cultures précipitées par l'alcool absolu une toxalbumine.

Vaillard et Vincent en 1891 confirmèrent les hypothèses émises sur la nature diastatique du poison sa précipitation par l'alcool absolu et son altération par la lumière.

La conclusion des expériences physiologiques tentées par ces différents bactériologistes était que le principe tétanisant contenu dans les cultures pures du bacille de Nicolaïer est une substance soluble de nature albuminoïde se rapprochant des diastases par plusieurs caractères

caractères chimiques mais agissant sur l'organisme comme un toxique dont l'action serait comparable à celle de la strychnine.

Déjà Tizzoni et Cattani, Vaillard et Vincent avaient signalé dans les cultures filtrées à côté de la toxine pathogène un véritable ferment digestif lorsque Messieurs Courmont et Doyon dans un travail communiqué à la Société de Biologie le 11 Mars 1893 et à l'Académie des Sciences le 13 Mars donnèrent des résultats d'expériences très concluantes auxquelles nous avons déjà fait allusion.

Dans ce travail, ces observateurs affirmaient que les cultures filtrées du bacille de Nicolaïer ne contiennent pas d'alcaloïde tétanisant comparable à la strychnine mais simplement un ferment soluble capable de fabriquer cette substance aux dépens de l'organisme récepteur.

Pour eux la soi-disant toxine, c'est-à-dire le poison tétanisant extrait des cultures est pathogène par son action fermentative et non par ses propriétés chimiques et il existe toute une phase chimique intermédiaire entre l'absorption des produits microbiens et l'apparition des symptômes morbides et si une fraction d'une goutte d'une culture filtrée suffit pour tétaniser un cobaye c'est non pas parcequ'elle contient une quantité suffisante de toxine mais parcequ'elle renferme le ferment susceptible d'engendrer en quantité indéfinie cette toxine aux dépens de l'organisme du cobaye.

Le tétanos devient ainsi le résultat d'une autointoxication

auto-intoxication à la suite d'une fermentation spéciale de certains tissus causée par un ferment soluble élaboré par le bacille de *Nicolaïer*.

La phase d'incubation est nécessaire même avec des doses énormes de cultures et en hiver la grenouille reste réfractaire à ces inoculations.

Courmont et Doyon firent également l'expérience suivante : ils inoculèrent à un chien une certaine dose de culture, après la période d'incubation variable dans la durée de 16 à 20 heures, l'animal fut pris d'accès tétaniques, ils prélevèrent alors une certaine quantité de son sang pour le transfuser à un autre chien qui présenta un accès de tétanos immédiat bientôt suivi d'un calme pouvant faire croire à la guérison et coïncidant avec l'élimination totale des toxines contenues dans le sang injecté, puis bientôt une nouvelle attaque se déclara après la période d'incubation et l'animal meurt intoxiqué par la toxine produite en second lieu au dépend de son organisme.

C'est une toxine dont les effets sont identiques à ceux de la strychnine qui a été isolée des muscles tétanisés par Brieger (dans le bras d'un amputé) et par Courmont et Doyon qui l'ont trouvée en moindre quantité dans le sang qui donne le tétanos à la grenouille même en hiver. Elle résiste à l'ébullition prolongée tandis que les produits solubles des cultures sont rendus inactifs à 65°.

De cette série d'expériences Courmont et

Le Doignon tirèrent les conclusions suivantes:

- 1° Le bacille de *Dicobacca* engendre le tétanos par l'intermédiaire d'un ferment soluble qu'il fabrique.
- 2° Ce ferment qui n'est pas toxique par lui-même élabore aux dépens de l'organisme une substance directement tétanisante comparable par ses effets à la strychnine.
- 3° Cette dernière substance se trouve en abondance dans les muscles tétanisés, elle existe aussi dans le sang et quelquefois dans les urines.
- 4° Elle résiste à une ébullition prolongée tandis que les productions bacillaires deviennent inactives après un chauffage à 65°.
- 5° Elle exige pour se former des conditions favorables de température.
- 6° L'immunité naturelle ou acquise et l'immunisation contre le tétanos peuvent être considérées comme les résultats des causes qui empêchent, ralentissent ou arrêtent la susdite fermentation.

La substance tétanisante à laquelle Messieurs Courmont et Doignon font allusion est probablement la tétanine que Brieger avait retirée d'un bras d'un amputé mort du tétanos; c'est elle seule qui nous intéresse au point de vue des alcaloïdes, mais nous avons cru utile d'insister longuement sur la communication de Messieurs Courmont et Doignon à cause de l'intérêt qu'elle présente en donnant l'explication du phénomène de l'immunisation et peut être aussi la sérothérapie.

Bacille de



85

# Bacille de Löffler

## ou de la diphtérie

---

L'existence de substances solubles pathogènes secrétées par le bacille de Löffler a dû être soupçonné par Löffler lui-même car il lui aurait été difficile sans cette hypothèse de comprendre le mode d'infection dans la diphtérie: le microbe reste en effet cantonné par où il est entré dans l'organisme c'est-à-dire sur la muqueuse pharyngée s'il s'agit de la diphtérie pharyngée, à la surface d'une érosion dermique s'il s'agit de la diphtérie cutanée ou sur la paupière ou l'œil dans le cas d'une ophtalmie diphtérique, cependant dans ces divers cas, on observe une série d'accidents généraux qui ne peuvent s'expliquer que par la dissémination d'une substance toxique extrêmement énergique dans tout l'organisme. Le problème de la découverte de cette substance fut résolu par Roux et Yersin qui dès 1888 observèrent qu'en infectant des cultures filtrées de bacille de Löffler à des animaux on obtenait des accidents toxiques de deux sortes: avec de grandes quantités de culture, la mort était rapide tandis qu'avec de très petites quantités elle était précédée d'accidents paralytiques tardifs analogues à ceux qu'on observe dans la diphtérie de l'homme: ces

deux



deux manières différentes d'agir nous font pressentir l'existence de deux poisons différents, l'un à effets immédiats et de nature alcaloïdique, l'autre ferment soluble à effets éloignés.

Messieurs Roux et Gersin ne virent là qu'un seul poison soluble dans l'eau d'où l'alcool le précipite et détruit par l'ébullition, à 100° pendant 10 minutes, ils en firent une diastase.

Brieger et Frankel cultivant la bacille de la diphtérie dans le bouillon et filtrant leurs bouillons de culture sur le filtre Chamberland et trouvant après filtration, une substance albuminoïde précipitée par les sels neutres en excès tels que les sulfates de soude et d'ammoniaque, précipitée par l'alcool absolu de ses solutions aqueuses, cette substance obtenue pure par des précipitations successives au moyen de l'alcool leur donna à la fois les réactions des alcaloïdes et des peptones: précipitant de ses solutions aqueuses par l'acide phosphomolybdique, les iodures doubles de potassium et de bismuth, de mercure et de potassium, les chlorures d'or et de platine, l'acide picrique, le nitrate d'argent, le bi-chlorure de mercure, l'acide acétique et le ferrocyanure de potassium, en donnant la réaction du biuret. Le produit ainsi obtenu tout en étant toxique l'était à un degré moindre que la toxine de Messieurs Roux et Gersin.

Mais Brieger et Frankel avaient négligé



néglige une précaution indispensable, ils oublièrent que le bouillon de culture contenait primitivement des substances albuminoïdes et que le poison qu'ils attribuaient au bacille de **Söffler** pouvait bien n'être que ces matières albuminoïdes plus ou moins modifiées : c'est ce que vinrent prouver **Wassermann** et **Troskauer** qui isolèrent d'une part une albumine jaune non toxique provenant du bouillon et d'autre part une blanche toxique mais faiblement et provenant soit de la sécrétion bacillaire soit des modifications du milieu albuminoïde sous l'influence de la vie du microbe. L'incertitude persistait quand même et c'est **M<sup>r</sup> Guinocbet** pharmacien de l'Hôpital de la Charité qui, dans un mémoire auquel nous avons déjà fait allusion éclaircit définitivement cette question en 1891.

**Monsieur Guinocbet** prit de l'urine et s'assura qu'elle ne contenait aucune trace d'albumine et de peptone, il l'ensemença ensuite avec le bacille de **Söffler** puis après quelque temps d'exposition à une température convenable, il la filtra au filtre Chamberland et l'inocula à des animaux, il obtint les mêmes résultats qu'avec les cultures dans le bouillant mais en employant trois fois plus.

Il en conclut que la toxine bactérienne de la diphtérie ne dérive pas nécessairement de matières albuminoïdes ou tout au moins qu'elle peut être élaborée en l'absence de ces matières.

**Monsieur Guinocbet** ne put séceler de matières

matières albuminoïdes dans ses cultures, mais ne conclue pas à leur absence et se retranche derrière la faible quantité qu'elles peuvent renfermer et le défaut de sensibilité des réactifs.

Nous appliquerons à la diphtérie ce que Courmont et Doyon ont trouvé pour le tétanos qui présente dans sa marche des analogies nombreuses avec la diphtérie et nous expliquerons les divergences d'opinion et de résultats que nous venons de constater en disant que le bacille de Löffler en l'absence de toute matière albuminoïde secrète ou dépend de sa propre substance une toxine diastatique dont l'action physiologique ne se manifeste qu'après une incubation par une fermentation amenant la transformation de matériaux albuminoïdes de l'organisme en un poison alcaloïdique dont l'effet est immédiat.

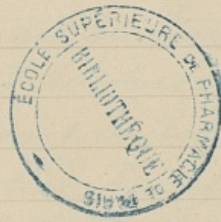
La première substance dont la toxicité ne dépend pas essentiellement de la quantité infectée mais des conditions de milieu et de température favorisant la fermentation constitue la toxine de Roux et Yersin.

La deuxième substance dont la toxicité est proportionnelle à la quantité infectée est celle que Brieger, Frankel, Wassermann, et... avaient obtenue impure; cette deuxième substance a d'ailleurs été retirée des urines des malades atteints de diphtérie par Griffiths en 1891 et il la décrit comme une substance blanche cristalline donnant des sels cristallisés avec l'acide chlorhydrique

chlorhydrique, le chlorure d'or et précipitant de ses solutions en jaune par le tannin, en blanc par l'acide phosphomolybdique, en jaune par l'acide picrique et en brun par l'iode de potassium et le sublimé; elle répond à la formule  $C^{14}H^{17}As_2O_6$ .

Cette étude encore incomplète nous permet d'exposer le principe de la serothérapie du Croup: c'est la substance diastatique atténuée par l'addition d'iode qui est injectée au cheval et il est probable que cette diastase atténuée produit au contact des matières albumineuses qu'elle rencontre chez le cheval des substances azotées peut être des ptomaines ou des toxalbumines qui constituent l'antitoxine du sérum de Roux. Nous avons commencé récemment des recherches dans ce sens, mais nous n'avons encore rien obtenu de certain.

L'étude de ces antitoxines si ce sont des alcaloïdes viendra encore compliquer le problème des alcaloïdes d'origine microbienne déjà si obscur.



2

# Bacille d'Eberth

## ou de la fièvre typhoïde.

L'étude de la pathogénie de la fièvre typhoïde a donné lieu à beaucoup de polémiques et l'accord est loin d'être fait entre les partisans des diverses théories: c'est ainsi que Lézer et son école admettaient l'autotyphisation, c'est-à-dire l'infection de l'individu par l'accumulation sous l'influence d'un surmenage quelconque de substances <sup>toxiques</sup> produites par l'organisme à l'état normal mais en quantité trop considérable pour être éliminées. Ces substances étaient d'ailleurs à l'ordre du jour à cette époque grâce aux travaux d'Armand Gautier sur les leucosaines. La découverte d'un microbe agent pathogène de la fièvre typhoïde considérée comme le bacille coli commune par les uns et comme un bacille spécifique par les autres engagea les chimistes à étudier ses toxines.

Brieger en 1885 isola à plusieurs reprises des vieilles cultures de bacille typhoïde le chlorhydrate très délétescent d'une base très toxique et dont la toxicité se manifestait chez les cobayes par l'augmentation de la salivation, la fréquence des mouvements respiratoires, l'impossibilité de contracter les muscles des extrémités et du tronc sans qu'il y ait de paralysie au sens vrai du mot; la  
diminution

diminution des battements du cœur, des évacuations diarrhéiformes et la mort dans un délai de 24 à 48 heures.

Cette base était obtenue par précipitation des cultures avec le bichlorure de mercure. Le chlorhydrate se présentant sous la forme d'une poudre blanche soluble dans l'eau précipitant par le chlorure d'Or mais non par le chlorure de platine, donnant un précipité blanc avec l'acide phosphomolybdique, blanc jaunâtre avec l'iodure double de potassium et de mercure, brun rouge avec l'iodure double de bismuth et potassium, blanc jaunâtre avec le tannin et brun avec l'iodure de potassium iodure.

L'analyse du sel d'Or donna 42% d'or 16 de carbone et 3,6 d'hydrogène. Brieger appela cette substance typhotoxine et la considéra comme une triamine.

Arthur Saff en 1889isola des urines de typhique un alcaloïde cristallisé et présentant les réactions de la typhotoxine de Brieger et précipitant en jaune par l'acide picrique.

Garré et Freundreich en 1891, constatèrent que l'urine des typhiques contient d'autres substances douées de propriétés vaccinant que Brieger et Frankel essayèrent d'isoler par précipitation avec l'alcool, le sulfate d'ammoniaque et la dialyse mais sans y réussir.

# Bacille de la Tuberculose



La présence de substances toxiques dans le corps des bacilles de la Tuberculose avait été mise en évidence au moyen d'expériences physiologiques par Grudden et Rodentzoff par Straus et Gamaleïa, et dans les cultures de bacille par Grassucci, Arloing, Rodet et Courmont dans deux communications faites à l'Académie des Sciences les 7 Mai et 18 Juin 1888 avaient supposé que le bacille de la tuberculose sécrète un poison primitif diastatique qui agit sur les tissus tuberculeux pour former un poison alcaloïde

Cet alcaloïde a été isolé du corps des bacilles par Hammerschlag et des cultures par Frelzer.

Hammerschlag dans une note publiée le 1<sup>er</sup> Janvier 1891 dans le Centralblatt für Bacteriologie ou Parasitenkunde, annonce ainsi le résultat de ses recherches: Les substances actives contenues dans les bacilles de la tuberculose peuvent être extraites par l'alcool et l'éther qui les dissolvent et ces bacilles en contiennent en moyenne de 20 à 27/100. Les extraits éthéroalcooliques contiennent des graisses, des leïthines et un poison qui détermine chez

chez le lapin et le cobaye des crampes.  
La partie insoluble dans l'alcool et l'éther  
traitée par la potasse en solution donne  
les réactions des albuminoïdes.

Le poison précipité extrait par la méthode  
de Brieger a présenté les réactions des  
ptomaines.

Zuelzer dans le Berliner Klinische  
Wochens 26 Janvier 1891 décrit le chlorhydrate  
d'un alcaloïde qu'il a retiré par la méthode  
de Brieger des cultures de bacilles de  
la tuberculose : cette ptomaine est convulsi-  
vante accélère la respiration et élève la  
température du corps de deux degrés environ  
à la dose de un centigramme.

On sait que Koch en faisant  
macérer des bacilles de la tuberculose  
dans la glycérine et en précipitant cette  
macération par l'alcool a obtenu une  
solution glycéro-alcoolique de substances solubles  
du bacille de la tuberculose qu'il avait  
présentée sous le nom de Symple de Koch comme  
une substance destinée à guérir la tubercu-  
lose, cette substance a été l'objet d'une  
étude chimique de la part de Jolles qui  
a publié ses résultats dans le Intern Klinische  
Rundschau : il conclut à l'absence d'al-  
caloïdes dans ce produit.

Comme on le voit l'étude chimique des  
produits solubles du bacille de la tuberculose  
est peu avancée ce qui tient probablement  
à la difficulté qu'on éprouve à cultiver  
ce



ce bacille dans les divers milieux artificiels

L'étude des travaux de Lebon sur les ptomaines volatiles des cadavres et des malades atteints du Cholera nous avait engagé à rechercher des ptomaines volatiles dans les produits de l'expiration des tuberculeux, nous avons dans ce but fait barboter dans de l'eau légèrement acidulée l'air provenant de la bouche de tuberculeux. La salive et les bacilles étaient arrêtés par une légère couche d'huile. Le liquide ainsi obtenu est très toxique et son action toxique se manifeste par la stupeur et l'abattement suivi de mort tandis que le liquide obtenu dans les mêmes conditions chez l'homme sain est toxique également mais à dose beaucoup plus considérable et son pouvoir toxique se manifeste par l'excitation générale.

Le premier liquide traité par l'éther après neutralisation et la solution éthérée agitée avec un petit volume d'eau acidulée avec l'acide chlorhydrique nous a donné une liqueur précipitant en blanc par le bi-chlorure de mercure, en jaune par l'acide phosphotungstique, mais les précipités obtenus étaient trop faibles pour être recueillis et soumis à l'analyse élémentaire.

Nous nous proposons de reprendre cette étude dans des conditions qui nous

nous permettront d'obtenir des quantités plus considérables de produits.

---



97

# Alcaloïdes fournis par divers Microbes ou produits au cours de diverses affections.

---



## Broncho-pneumonie.

---

Dans une communication à l'Académie des Sciences lue dans la séance du 20 avril 1885, Monsieur Villiers annonçait qu'il avait retiré par la méthode de Stas des organes de deux enfants morts de Broncho-pneumonie consécutive à la Rougeole, un alcaloïde liquide, volatil et possédant une odeur piquante sternutatoire, une saveur peu marquée mais une goutte de sa solution placée sur la langue détermine une sensation de cuisson et un picotement prolongé. Cette base ne réagit pas sur la teinture de tournesol elle est mise en liberté par les bichromates alcalins de l'éther, peut alors l'enlever de ses solutions aqueuses. Son chlorhydrate cristallise nettement en prismes blancs opaques, non deliquescents. Elle

Elle se rencontre surtout dans le p<sup>ou</sup>mon, le foie et les reins.

Dans une deuxi<sup>ème</sup> note lue le 11 Mai 1887 Monsieur Villiers constatait la présence des alcaloïdes microbiens dans les urines de personnes atteintes de rougeole, diphtérie, pneumonie, phlébite et d'un malade atteint d'un abcès à la tête.

## Fièvre puerpérale.

Bouquet dans une thèse soutenue devant la Faculté de Médecine de Genève en 1887 déclare que 1<sup>o</sup> L'urine des malades atteintes de fièvre puerpérale affection causée comme on le sait par le streptocoque contient des bases très toxiques dont la production atteint son maximum pendant la période aiguë de la maladie et diminue avec les phénomènes morbides.

2<sup>o</sup> Les bases déterminent chez les animaux les mêmes troubles que certaines ptomaines.

3<sup>o</sup> Les différents organes d'une malade morte de fièvre puerpérale contiennent des principes toxiques semblables par leurs effets physiologiques aux bases toxiques de l'urine.

4<sup>o</sup> Les produits extractifs présentent toutes les réactions générales des alcaloïdes végétaux et des ptomaines.

5<sup>o</sup> Ils peuvent dans une expertise médico légale en imposer pour un alcaloïde végétal ou tout au moins gêner les réactions spéciales de ces derniers

Dans

Dans une note à l'Académie des Sciences en 1892, Griffiths appliquant la méthode dont nous avons parlé ultérieurement isole la substance dont parle Bouquet et la décrit comme une substance cristalline, blanche soluble dans l'eau et donnant une réaction alcaline et dont la composition centésimale répond à la formule  $C^{22}H^{19}AzO^2$ , elle donne un chlorhydrate et un chlorurate cristallisés et ses solutions sont précipitées en rouge par l'acide tannique, en jaune par l'acide picrique, en blanc brunâtre par l'acide phospho-molybdique.

Elle est très toxique

## Charbon de Norve.

Nous avons vu que c'est l'étude du bacille anthracis agent virulent du charbon qui suggéra à Combsaint l'idée d'une action chimique des microbes. L'étude des substances chimiques secrétées par le bacille anthracis fut tentée par plusieurs savants mais ce fut seulement en 1886 que Hoffa cultivant le bacille du charbon sur la viande ou dans le bouillon obtint une ptomaine peu toxique qu'il appela anthracine.

L'étude des substances solubles des cultures de la bactérie charbonneuse fut reprise par Martin

Martin qui publia les résultats de ses expériences le 22 Mai 1890 dans le "Proceedings of the Royal Society of London" et parmi ces produits de nature diverse se trouvait un alcaloïde entièrement soluble dans l'alcool éthylique et amylique, dans l'eau mais insoluble dans la benzine le chloroforme et l'éther.

Cet alcaloïde en se dissolvant dans l'eau lui communique une réaction fortement alcaline, aussi s'unit-il très facilement aux acides pour donner des sels bien cristallisés desquels il peut être isolé sans difficulté. Il peut être caractérisé par les réactifs habituels des ptomaines sauf par l'iodure double de mercure et de potassium qui ne le précipite pas.

Doté d'une toxicité faible, il perd en grande partie cette toxicité sous l'influence de l'air.

L'étude chimique du microbe de la morue a conduit à la découverte de la malleine extrait glycéro-analogue à la tuberculine dont nous avons déjà parlé et des cultures du bacille de la morue on a isolé une ptomaine répondant à la formule :

$C^{15}H^{10}N_2O^6$ , l'histoire et l'étude chimique de cette ptomaine ne présentent rien d'intéressant car ce n'est pas à elle mais à une toxine diastatique qu'il faut rapporter les propriétés physiologiques de la Malleine si précieuse pour le diagnostic précoce de la morue latente.

---

# Scarlatine.

Luff appliquant la méthode de Griffiths aux urines d'un malade atteint de scarlatineisola en 1889 un alcaloïde blanc de structure semi cristalline donnant un précipité jaune pâle avec l'acide phosphomolybdique et l'iodure double de mercure et de potassium et un précipité jaune avec l'acide picrique, mais ne précipitant pas par le tannin.

Griffiths en 1891 obtint de son côté cette base et complète ainsi sa description: cette base faiblement alcaline soluble dans l'eau forme un chlorhydrate et un chlorurate cristallisés, donne un précipité blanc avec l'acide phosphomolybdique et sa composition lui assigne la formule  $C^5H^{12}AzO^4$

# Oreillons.



Griffiths en 1891 dit avoir isolé des urines d'un malade atteint d'oreillons une ptomaine cristallisée en aiguilles prismatiques très toxique et répondant à la formule  $C^6H^{13}Az^3O^2$ . Il ajoute que cette base se transforme en créatine puis en méthylguanidine.

# Erysipéle.

La ptomaine extraite en 1892 des urines des erysipelateux par Griffiths est une substance blanche cristallisant en lamelles orthorhombiques soluble dans l'eau et à réaction faiblement alcaline.

Ses solutions salines donnent un précipité floconneux avec le bichlorure de mercure, grenu avec le chlorure de Zinc, ce précipité se dissout à chaud en se décomposant.

Le réactif de Fessler donne un précipité vert, l'acide picrique un précipité jaune légèrement soluble, il en est de même du chlorure d'Or. Les acides phosphomolybdique, phosphotungstique et tannique précipitent également cette base erysipeline répondant à la formule  $C^{11}H^{13}AzO^3$ . Elle est toxique (Bulletin de la Société chimique 1892)

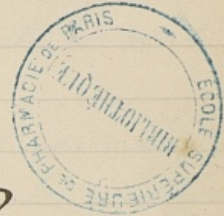
# Rougeole.

Découverte par Monsieur Villiers isolée par Griffiths en 1892 cette ptomaine qui répond à la formule de la glycoxiamidine  $HAz = \begin{matrix} C & HAz & H^2C \\ & & \\ & C & HAz & OC \end{matrix}$  est cristallisée en petites lames



lames blanches solubles dans l'eau à réaction alcaline. Les solutions sont précipitées en aiguilles prismatiques par le bichlorure de platine et le bichlorure de mercure et en blanc par les acides phosphomolybdique, phosphotungstique et picrique.

Elle est très toxique.



## Coqueluche

M<sup>r</sup> A. Massiel a trouvé dans les crachats des coquelucheux un bacille cultivant sur la gélatine et les pommes de terre et qui produit dans ces cultures la ptomaine que Griffiths avait isolée en 1892 des urines des mêmes malades : cette ptomaine est blanche, cristalline soluble dans l'eau, donne un chlorure et un chlorhydrate cristallisés, un précipité blanc par l'acide phosphomolybdique, jaune avec l'acide picrique, marron avec l'acide tannique et sa formule établie par l'analyse est  $C^5H^{19}AzO^2$ .

## Eczéma.

Griffiths a isolé des urines des eczémateux en 1893 une substance qu'il a appelée eczémine à laquelle il a assigné pour formule  $C^7H^5AzO$  c'est

C'est une substance blanche cristalline soluble dans l'eau faiblement alcaline donnant un chlorhydrate, un chloraurate et un chloroplatinate cristallisés, précipitant en brun avec l'acide phosphotungstique, en jaune avec l'acide phosphomolybdique l'acide picrique et le nitrate d'argent, en vert avec le bichlorure de mercure.

La solution injectée à des animaux produit une inflammation locale (même après stérilisation) une forte fièvre et la mort.

# Grippe



Griffiths et Sadel (C. R. Académie des Sciences du 12 Septembre 1892) ont isolé des urines de malades atteints de la grippe une ptomaine blanche cristallisée en aiguilles prismatiques, soluble dans l'eau, faiblement alcaline donnant un chlorhydrate, un chloraurate et un chloroplatinate cristallisés précipitant en brun par l'acide phosphotungstique, en jaune par l'acide phosphomolybdique et par l'acide picrique, en rouge par l'acide tannique, en brun par le bichlorure de platine ainsi que par le réactif de Nesseler

Elle répond à la formule  $C^9H^9AzO^4$  et est très toxique et pyretogène

105

# Cancer.

Griffiths dans une note à l'Académie des Sciences en date du 11 juin 1894 dit avoir isolé des urines d'une malade atteinte d'un cancer utérin une ptomaine blanche cristallisée en aiguilles microscopiques, soluble dans l'eau, à réaction alcaline formant un chlorhydrate, un chloraurate et un chloroplatinate cristallisés, donnant un précipité jaune avec l'acide phosphotungstique, brun avec l'acide phosphomolybdique et avec le bichlorure de mercure, rouge avec le nitrate d'argent.

— Cette base répondrait à la formule  $C^8H^5AzO^3$  et serait très basique.

Griffiths propose de lui donner le nom de cancerine.

+ Au cours de recherches que j'ai entreprises sur l'urine des cancéreux de diverses localisations, je n'ai jamais rencontré la ptomaine dont parle Griffiths et même dans les urines de deux malades atteintes de cancer de l'utérus, en prélevant les urines directement dans la vessie, je n'ai pu retirer de 10 litres d'urine une trace de cet alcaloïde, je pense donc qu'il est un peu téméraire de la considérer comme caractéristique du cancer ainsi que son nom semble l'indiquer, elle est plutôt à mon avis le résultat d'associations microbiennes groupées sur

sur le cancer ainsi que cela s'observe si sou-  
vent surtout dans le cancer de l'utérus, c'est  
à ce titre seulement que nous l'avons citée  
car jusqu'à plus ample démonstration nous  
nous refusons avec Messieurs Simon Duplay  
et Cazin à admettre la doctrine microbienne  
du cancer.

---

## Stomaine extraite

des Cultures du  
"Micrococcus tetragenus."

---

Le microbe a été isolé des crachats des  
phtisiques et il cultive très bien sur la gélatine  
peptonisée et ces cultures traitées par la méthode  
de Brieger donnent un corps solide blanc  
cristallisant en aiguilles prismatiques obtenu  
par Griffiths (C. Rendus Académie des Sciences 1892)  
Soluble dans l'eau, douée d'une réaction faible-  
ment alcaline elle forme un chlorhydrate,  
un chloraurate et un chloroplatinate cristallisés.  
Elle est précipitée par les acides phosphomolibdique,  
phosphotungstique et picrique. L'iode de  
potassium et de bismuth donne un précipité vert,  
le tannin un précipité marron.

Cette base dont la formule est  $C^5H^6AzO^2$   
est toxique et résulte certainement de la décom-  
position des matières albuminoïdes sous l'influence  
de la vie du microbe précité.

---

107

# Stomaines

extraites des cultures  
du Hog-Choléra  
(Pneumo-entérite<sup>1)</sup>)

Dans un travail publié en 1890 dans le Philadelphia Med. Rev., Schwentz étudia les stomaines contenues dans les cultures du bacille du Hog-Choléra dans la peptone acide de bouef: il traite ces cultures par le bichlorure de mercure, décompose le précipité au suin de l'eau par l'hydrogène sulfuré, il obtint ainsi une liqueur dans laquelle il retrouva la cascavérine, une amine primaire et le sel d'un alcaloïde présentant les réactions suivantes: précipité jaune clair avec l'acide phosphomolybdique, aiguilles rouges avec l'iodure double de bismuth et de potassium, précipité blanc avec l'acide phosphorique, rouge brun avec l'iodure de potassium, jaune et cristallin avec le bichlorure de platine, jaune roussâtre avec le chlorure d'or.

Le chloroplatinate répond à la formule  $C^{14} H^{34} N^{12} P_4 Cl^6$ , mais Schwegintz ne put en retirer la base, il en obtint seulement le chlorhydrate soluble dans l'alcool absolu; cette base ne donne pas de sel cristallisé avec l'acide sulfurique.

Les cultures traitées par l'alcool absolu en excès on obtient un précipité floconneux blanc soluble dans l'eau et qui en solution

<sup>1)</sup> Malaria du porc

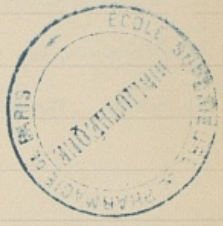
aqueuse

aqueuse précipite en blanc avec l'acide sulfurique, le précipité cristallise en lamelle.

Cette même solution aqueuse précipite en aiguilles cristallines par le bichlorure de platine. C'est probablement une toxalbumine.

Cette dernière substance a également été obtenue par Tony Frederick

# Cultures du Staphylococcus pyogenes aureus.



Brieger ayant entsemencé de la viande de bœuf, des bouillons et de la gelatine peptonisée avec le pus provenant d'abcès vit se développer des cultures de Staphylococcus, prenant alors ses cultures sur la viande de bœuf divisée, il la traita par la méthode générale et précipita seulement la peptone avec le bichlorure de mercure et la liqueur séparée du précipité contenait de l'Ammoniaque et une base organique peu toxique dont le chlorhydrate obtenu sous forme de fines aiguilles donne avec l'acide phosphomolybdique un précipité fauve floconneux avec l'acide phosphotungstique un précipité blanc soluble dans un excès de réactif, avec l'iodure de cadmium et potassium une coloration rose, avec l'iodure de bismuth et de potassium un précipité aciculaire rouge brun

brun avec l'acide picrique des aiguilles jaunes et qui produit très nettement la réaction Bronardel Boutmy

Messieurs Rodet et Courmont dans une note publiée en des comptes rendus de la Société de Biologie (Séance du 8 Décembre 1894) admettent que le corps signalé par Brieger est en réalité un mélange de plusieurs substances. Ces substances sont distinctes de la diastase isolée par Christomas dans les mêmes cultures.

## Cultures du Bacille pyocyane.

Les Observateurs qui ont étudié la coloration bleue produite à la surface des plaies par le bacille pyocyane sont nombreux, mais c'est Gordan qui l'isola le premier en 1859 et Gessard dans sa thèse de 1882 la reconnut comme produit du bacille pyocyane et en indiqua le mode d'extraction suivante:

Préparation: On cultive le microbe en question dans l'urine, dans le liquide de l'hydrocèle dans une décoction de carottes et quand le liquide a pris une coloration bleu verdâtre on l'agit avec du chloroforme qui dissout les matières

matières grasses et les matières colorantes, cette solution chloroformique bleue agitée avec de l'eau acidulée avec HCl lui abandonne la pycocyanine qui devient rouge, cette solution est saturée avec un carbonate alcalin qui met la pycocyanine en liberté; on la redissout avec une petite quantité de chloroforme et cette solution filtrée laisse déposer des cristaux de pycocyanine en s'évaporant.

**Propriétés:** Elle se présente en prismes ou en lamelles d'une couleur <sup>bleu</sup> foncé, d'une saveur amère, non déliquescents, solubles dans l'eau, dans l'alcool, le chloroforme, peu soluble dans l'éther, inaltérable par la chaleur, elle vire au rouge par les acides.

Les solutions de pycocyanine précipitent par le chlorure d'étain en lamelles jaunes verdâtres, le nitrate d'argent en vert.

La pycocyanine donne des sels cristallisés très solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans le chloroforme, ils précipitent de leur solution en jaune pour le chlorure d'or et le bichlorure de platine, en bleu par l'iodure double de mercure et de potassium, en vert par le bichlorure de mercure et l'acide phosphomolybdique.

Ils donnent très nettement la réaction  
Brouardel-Boutmy.

La pycocyanine en solution alcaline aqueuse s'oxyde à l'air en donnant la pycocyanthose qui est jaune et possède les réactions de la pycocyanine mais qui  
donne



donne avec le chlorure d'or un précipité violet, avec le chlorure platinique un précipité rouge et avec l'acide phosphomolybdique un précipité jaune. Elle faunit au contact des acides et devient violette avec les alcalis.

L'analyse de la pyrocyanine faite par Ledebrose lui assigne la formule  $C^{14}H^{14}Az^{2}O$ .

Les propriétés physiologiques ont été étudiées avec beaucoup de soins par M. Henri Charin.



# Conclusions.

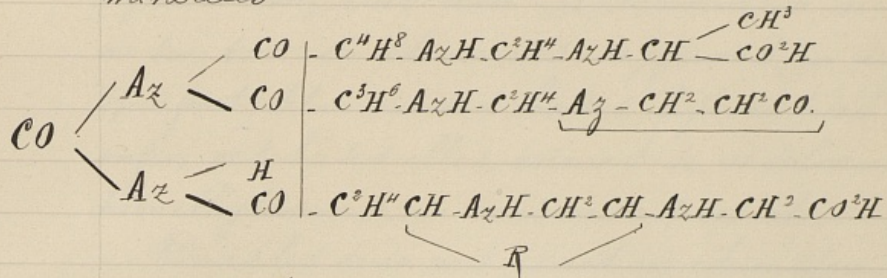


Cette rapide étude des alcaloïdes d'origine microbienne et des travaux auxquels ces alcaloïdes ont donné lieu suffit pour montrer quel intérêt puissant est attaché à ces recherches et quels résultats on pourra en tirer en continuant les travaux qui ont déjà permis de résoudre un certain nombre de problèmes de chimie générale, de chimie biologique, de médecine légale, de physiologie et de pathologie.

En ce qui concerne la chimie proprement dite, rappelons en effet que Monsieur Schutzenberger en chauffant à 200° en vase clos les matières albuminoïdes avec une solution de baryte avait obtenu une hydratation de ces matières suivie d'un doublement en tyrosine, leucine, glucoprotéines  $\beta$  non dédoublables et acides hydroprotéiques, il avait démontré également que les leucines en perdant leur acide carbonique se transforment en amines, que les glucoprotéines  $\beta$  non dédoublables s'hydratent en donnant des acides protéiques qui se transforment en bases oxygénées en perdant de l'acide carbonique; les acides hydroprotéiques perdent également de l'acide carbonique en donnant des

des amines oxygénées qui deshydratées donnent des bases hydro-pyridiques.

De ces dédoublements sous l'influence d'une hydratation, Monsieur Schützenberger avait conclu à la formule suivante pour représenter la constitution des matières albuminoïdes



L'hydratation de cette formule conduit à la formation d'urée pour la première partie et des corps suivants:

$\text{OH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}^n\text{H}^8 \cdot \text{AzH}^2$  (Succine)  $\text{OH} \cdot \text{C}^2\text{H}^4 \cdot \text{AzH}^2$  (base oxycarbonyléique analogue à la Neovine), etc....

Les hypothèses que M<sup>r</sup> Schützenberger avait émises à la suite de réactions chimiques de laboratoire ont reçu une confirmation éclatante par l'étude des produits de la putréfaction: la fermentation putride peut être considérée comme une véritable hydratation et non comme une oxydation car elle est anaérobie or elle donne des alcaloïdes qui sont semblables aux bases obtenues par M<sup>r</sup> Schützenberger nous avons vu, en effet, qu'on a trouvé parmi elles des amines, des ptomaines oxygénées et des bases pyridiques et hydro-pyridiques. La chimie physiologique est venue ainsi confirmer les hypothèses que la chimie pure avait élaborées: il y a plus

plus, Brieger a retrouvé dans la décomposition putride des matières albuminoïdes les mêmes stades que Schwänberger a trouvés dans leur hydratation par la baryte: il a démontré en effet que les albuminoïdes se transforment d'abord en peptoxine par hydratation, puis cette peptoxine se décompose à son tour en ptomaines oxygénées, en diamines qui font place à des bases pyridiques et enfin ces bases elles-mêmes se résolvent en triméthylamine, en ammoniacque etc...

Dans les deux cas réaction chimique ou réaction putrefactive suivant la période à laquelle on observe le phénomène on trouve des molécules albuminoïdes incomplètes, des noyaux cycliques qui perdent peu à peu leurs chaînes latérales et vont toujours en se simplifiant.

La chimie biologique doit à cette étude une connaissance plus approfondie de la nutrition de la cellule animale et de la déassimilation, elle a vu par elle se rapprocher l'analogie des phénomènes vitaux des deux règnes végétal et animal: tous deux sont susceptibles de produire des alcaloïdes doués de propriétés très voisines et parfois identiques telles la muscarine.

L'étude des ptomaines a conduit à celle des leucomaines qui éclaire d'un singulier jour les échanges organiques et le retour des substances organisées au règne minéral.

Nous avons vu en traitant des propriétés des

des alcaloïdes microbiens combien leur étude était utile au médecin légiste et au chimiste expert pour éviter des conclusions erronées dans les expertises et par suite des erreurs judiciaires. La formation des alcaloïdes toxiques dans les cadavres et même dans les tissus vivants au cours de diverses maladies infectieuses montre une fois de plus qu'il ne suffit pas de trouver dans les organes d'un cadavre une matière toxique pour conclure à un empoisonnement et il est indispensable de définir la nature et les propriétés de cette matière toxique, alors seulement on sera en droit de conclure affirmativement. on voit donc quel intérêt puissant s'attache à ces recherches et combien il serait à désirer que la connaissance de ces corps soit suffisante pour éviter les incertitudes que nous avons signalées et qui peuvent résulter du mélange de certains alcaloïdes avec les ptomaines dans les viscères exhumés après plusieurs semaines!

Nous avons montré également en citant les travaux de Messieurs Charrin, Bonchard Couvemont et Dojon comment l'étude des toxines avait modifié entièrement la conception de la pathogénie des maladies infectieuses: ces maladies doivent être considérées aujourd'hui comme de véritables intoxications et être traitées comme telles. C'est du reste ce que Monsieur Villiers disait dans une de ses communications à l'Académie des Sciences que nous avons citée: « L'étude de ces  
alcaloïdes

alcaloïdes peut donner des indications utiles en thérapeutique, peut être en effet, s'il est vrai que les maladies se terminent par un empoisonnement pourrait on empêcher ce dernier de se produire au moyen d'un contrepoison administré d'une manière continue jusqu'à ce que la cause de production du poison ait disparu.»

Le contre poison auquel M. Villiers faisait allusion était une substance chimique qui amènerait la destruction ou la neutralisation chimique du poison microbien. (C'est ainsi qu'il proposait l'administration de l'eau iodée contre le cholera.); mais dans la même voie de la thérapeutique par les antioxydants, sont venus des savants qui ont cherché à combattre le poison microbien par d'autres poisons microbiens ou à empêcher sa production en entravant la fermentation diastatique qui lui donne naissance. C'est cette idée qui a présidé à la découverte des vaccins chimiques, des sérums antioxydants et des infections immunisantes conséquence des études sur l'immunité naturelle ou acquise.

Mais ici encore le chemin parcouru est bien restreint en comparaison de ce qui reste à faire: il est certain en effet que dans ces vaccins chimiques, dans ces antioxydants, dans ces sérums encore inédits au point de vue chimique, il existe des substances chimiques bien définies et c'est probablement

blement à l'une de ces substances qu'il faut rapporter les propriétés du vaccin ou du sérum. il y aurait certainement avantage à préparer cette substance pure comme on l'a fait pour la pepsine, la pancréatine, etc et une posologie plus régulière qui en serait la conséquence permettrait d'en graduer les effets.

D'autre part pendant que le pharmacien bactériologiste cultivant les agents infectieux récolterait le poison soluble secreté par un microbe pour s'administrer à l'homme malade, le pharmacien chimiste l'aiderait peut être dans cette tâche en reproduisant par synthèse les substances chimiques auxquelles sérums et vaccins doivent leur activité.

Si nous ne pouvons dans l'état actuel de la science affirmer que ces substances chimiques sont des alcaloïdes nous sommes en droit de dire que c'est l'étude des alcaloïdes microbiens qui a mis les chercheurs sur la voie de la découverte de ces albumoses de ces albumotoxines, de ces sérums, ferments diastatiques, toxalbumines entre lesquels il est difficile de marquer d'autre limite que leur origine ou leur plus ou moins grande ou plus ou moins rapide activité.

La gradation est insensible des albumines inoffensives aux ptomaines et aux toxalbumines et même aux ferments diastatiques pathogènes dont l'action tardive nécessitée par l'incubation ne constitue pas une barrière infranchissable.

les séparant des ptomaines car suivant  
l'avis de M<sup>e</sup> A. Gautier: « La lenteur d'action  
de ces poisons solubles n'est pas contradictoire avec  
l'hypothèse d'une activité purement chimique: les  
molécules à fonctions mixtes réagissant d'autant plus  
lentement les unes sur les autres qu'elles sont plus lourdes  
et moins conductrices. » et c'est précisément le cas  
des dérivés des albuminoïdes.

Hôtel-Dieu le 20 Juillet 1891

Camille Favoire





