



HAL
open science

Les microbes intestinaux

Elie Metchnikoff

► **To cite this version:**

Elie Metchnikoff. Les microbes intestinaux. Bulletin de l'Institut Pasteur, 1903, 1 (6), pp.217-225 ; 265-282. pasteur-00724013

HAL Id: pasteur-00724013

<https://pasteur.hal.science/pasteur-00724013>

Submitted on 16 Aug 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

10.7.16

1903

1903 p. 217-225

Extrait du *Bulletin de l'Institut Pasteur*, tome I, n^{os} 6 et 7. pp. 265-282



10716

LES MICROBES INTESTINAUX

Par EL. METCHNIKOFF



Lorsque, il y a presque quarante ans, on s'est mis à discuter le rôle probable des bactéries dans l'étiologie des maladies infectieuses, on faisait valoir que ces microbes se trouvent en quantité innombrable dans notre tube digestif et que, malgré cela, il n'en résulte aucun trouble pour l'organisme. On considérait les microbes intestinaux comme des hôtes inoffensifs, dont il était inutile de se préoccuper. Sous ce rapport, on raisonnait comme les paysans qui croient que les poux ne doivent pas être dérangés, étant plutôt utiles que nuisibles, ou même comme beaucoup de médecins qui sont persuadés que la présence des Trichocéphales dans le tube digestif de l'homme est incapable d'occasionner le moindre trouble de la santé.

Quoique découverts depuis plus de deux cents ans, les microbes intestinaux sont très mal connus même à notre époque, ce qui tient en partie à l'idée que l'on s'est fait de leur innocuité, et en partie à la grande difficulté que l'on rencontre dans leur étude.

Comme ces microbes sont très nombreux et de nature très diverse, il a fallu des méthodes appropriées pour les isoler et les différencier. Les cultures sur milieux solides, introduites en bactériologie par Koch, ont donné, entre les mains de ce savant, les premiers résultats sur la flore intestinale. Recherchant le microbe qui produit le choléra asiatique, Koch a remarqué que

les selles normales d'homme, ensemencées sur des plaques de gélatine, donnent naissance à des colonies plus ou moins nombreuses, incapables de liquéfier ce milieu de culture. Mais, occupé par le vibrion cholérique, Koch n'a pas poursuivi l'étude des microbes normaux de l'intestin.

C'est à propos des recherches sur l'étiologie des maladies des enfants en bas âge, qu'Escherich (1) s'est vu dans la nécessité d'étudier de plus près la flore normale des nourrissons. Il constata que celle-ci est représentée principalement par deux bacilles, dont l'un se distingue par son activité comme ferment lactique (*Bacillus aerogenes lactis*), tandis que l'autre, répandu surtout dans les parties les plus inférieures du tube intestinal, est caractérisé par sa forme plus petite et grêle, par sa faible action coagulante sur le lait, ainsi que par le faible rendement en acide (*Bacillus coli commune*).

La prédominance de ces deux microbes intestinaux des nourrissons ne se manifeste que quelque temps après que l'enfant commence à téter. Dans le méconium, milieu d'abord stérile, se développe une flore bactérienne particulière, dans laquelle on peut distinguer plusieurs espèces, notamment des bacilles sporulés, semblables à des épingles, des *Bacillus subtilis*, *Torulas*, etc.

Les deux principaux habitants de l'intestin infantile passent en grande quantité dans les matières fécales, d'où ils peuvent être facilement cultivés sur des milieux nutritifs ordinaires, se comportant comme des aërobies ou des anaërobies facultatifs.

Ces données, recueillies par Escherich, furent bientôt confirmées de tous côtés et devinrent pour ainsi dire classiques. Et ce n'est que dans ces dernières années qu'il a pu être démontré qu'elles ne représentent qu'une partie de la vérité.

Tissier (2) a constaté que les selles des nourrissons, alimentés par le lait de femme, contiennent surtout une espèce de bacilles qui ne peut être confondue avec aucun des deux microbes décrits par Escherich. C'est un petit bacille mince qui se colore par la méthode de Gram et qui ne se développe, en dehors de l'organisme, que difficilement et seulement à l'abri de l'air. Tissier a désigné cette nouvelle espèce sous le nom de *Bacillus bifidus*. Il

(1) *Fortschritte d. Medicin*, 1885.

(2) *Recherches sur la flore intestinale des nourrissons*, Paris, 1900.

l'a rencontrée également dans les matières fécales des nourrissons, élevés au biberon avec du lait de vache. Seulement, dans ces conditions, il est beaucoup moins abondant et accompagné d'une flore microbienne beaucoup plus variée que celle des nourrissons alimentés par le lait de femme. Tandis que ces derniers ne contiennent dans leur tube digestif que très peu de microbes autres que le *B. bifidus*, les selles des nourrissons, alimentés au biberon, contiennent de nombreux *Bacillus coli commune*, des streptocoques, des bacilles du lait aigri, des staphylocoques, des sarcines et plusieurs autres microbes.

La différence entre la flore intestinale des nourrissons, nourris soit par le lait de femme, soit par le lait de vache, est tellement grande, qu'il suffit de jeter un coup d'œil sur les préparations des selles, pour déterminer aussitôt le régime auquel est soumis l'enfant.

La découverte de Tissier a été pendant quelque temps combattue par certains observateurs et notamment par Escherich, mais elle a dû être finalement reconnue comme exacte et définitive. Tout récemment encore, Escherich (1), dans son grand résumé de l'histoire naturelle du Colibacille, a accepté le *Bacillus bifidus* comme le principal hôte de l'intestin infantile et n'a attribué aux *B. coli* et *B. aerog. lactis* qu'un rôle secondaire. Son ancienne opinion, soutenue pendant un si grand nombre d'années, s'explique par le fait que la méthode des plaques de gélatine et de gélose, appliquée d'après le procédé de Koch, exclut le développement du *B. bifidus* qui est un strict anaérobie, et constitue une méthode d'élection pour les deux bacilles décrits par Escherich.

Il y a lieu de se demander si le *B. bifidus* est réellement un microbe typique de la flore intestinale et s'il se trouve partout au même degré que chez les nourrissons de Paris, étudiés par Tissier. En réponse à cette question, je dois signaler le travail de Mlle Tsiklinsky (2) qui a fait des recherches sur la flore intestinale à Moscou. Elle a constaté, dans les matières fécales des enfants de cette ville, la présence constante et prédominante du *B. bifidus*. Un frottis de ces matières, à partir du cinquième ou sixième jour après la naissance, présente, pour ainsi dire, une

(1) Kolle et Wasserman, *Handbuch der pathogenen Microorganismen*, livraisons 7 et 8

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903, p. 218.

culture pure du *B. bifidus*. Le Colibacille et le *Bac. lactis aerogenes* d'Escherich ne s'observent qu'en quantité peu marquée.

D'un autre côté, la flore intestinale des nourrissons de Moscou est plus variée que celle des nourrissons de Paris. Dans la première, on trouve encore de gros et de petits cocci, ainsi que plusieurs espèces de bacilles autres que les trois espèces fondamentales déjà mentionnées.

Même la flore du méconium n'est pas la même à Paris et à Moscou, quoique dans les deux capitales on y trouve le bacille sporulé de Bienstock.

Il résulte de ces recherches que la flore des nourrissons, bien que présentant des caractères communs dans les différents pays, n'est pas pour cela identique. Il existe donc des modifications locales de la flore intestinale, fait important à plusieurs points de vue.

Les microbes typiques de l'intestin des nourrissons se retrouvent-ils aussi chez l'homme adulte ? Ce dernier renferme une flore intestinale beaucoup plus riche. On y trouve une quantité d'espèces bactériennes aérobies et anaérobies, ainsi que des Streptothricées et des Blastomycètes. Cette flore, étant très variée et très riche, est beaucoup moins connue que celle des nourrissons. Dans un travail d'ensemble sur la flore intestinale de l'homme, fait en 1898, Mannaberg (1) ne compte que 27 espèces, dont 14 bacilles, 9 cocci et 4 blastomycètes. Ce nombre est certainement bien au-dessous de la réalité, car il ne contient ni le *Bac. bifidus*, découvert plus tard, ni toute une flore d'autres anaérobies. En effet, il a suffi d'introduire quelques perfectionnements dans la technique des cultures, pour augmenter aussitôt la quantité d'espèces, isolées des matières fécales de l'homme adulte.

Un japonais, Matzuschita (2), s'est mis à étudier un grand nombre de milieux de culture à l'Institut d'hygiène de Giessen, dans le but d'en trouver un qui conviendrait d'une façon toute particulière aux microbes intestinaux. Après une longue série de recherches très patientes, il est arrivé à ce résultat qu'une gélose nutritive, préparée avec une décoction de foie, présente un milieu de culture de choix pour les microbes des matières

(1) Die Bacterien des Darmes, dans Nothnagel, *Specielle Pathologie und Therapie*, t. XVII, 1898, pp. 17-41.

(2) *Archiv. für Hygiene*, 1902, t. XLI, p. 211.

fécales. Ce milieu doit être neutre ou faiblement acide pour donner le meilleur rendement en colonies microbiennes. Dans des conditions de vie anaérobie, dans une atmosphère d'hydrogène, il pousse beaucoup plus de colonies bactériennes qu'en présence de l'air. Matzschita est arrivé à isoler, de 48 échantillons de matières fécales, 44 espèces de microbes, parmi lesquels prédominaient de beaucoup les divers représentants du groupe des Bactéries. Malgré cela, l'auteur japonais avoue lui-même qu'il lui a été impossible d'épuiser toute la richesse de la flore intestinale de l'homme.

L'exactitude de cette dernière conclusion a pu être facilement confirmée par des recherches sur la flore intestinale qui se poursuivent depuis quelques années à l'Institut Pasteur. M. Cohendy se sert, pour ses recherches, de milieux de cultures préparés avec de l'intestin de chien ou de mouton. Ces milieux lui donnent de meilleurs résultats que ceux préparés avec une décoction de foie. Cohendy et Tissier ont pu établir que les matières fécales de l'homme adulte renferment plusieurs espèces de microbes strictement anaérobies, parmi lesquelles se retrouve le plus constamment le *Bac. bifidus*. Cette bactérie n'est donc point spéciale à la flore des nourrissons et fait partie de celle des hommes adultes, nourris de façons bien variées.

Malgré la constance du *Bac. bifidus*, ainsi que du Colibacille, dans la flore intestinale humaine, il ne peut plus être contesté que cette flore présente des variations individuelles plus ou moins grandes. Parmi les bactéries des matières fécales, on rencontre assez souvent une espèce qui frappe l'attention d'une façon toute particulière. Ce sont des chaînettes, composées de cellules ovales de dimensions énormes qui produisent des endospores volumineuses, au nombre d'une ou deux dans chaque cellule. Avant la sporulation, chaque cellule se divise en deux et l'extrémité libre des cellules filles ne tarde pas à former une endospore ovale. Quelquefois les spores se développent sans que la cellule se divise. Dans ce cas, il se produit, à chaque extrémité d'une cellule bactérienne, une spore, de sorte que la cellule renferme deux spores pareilles.

Cette espèce gigantesque est très facile à étudier sur des préparations microscopiques fraîches ou colorées ; mais jusqu'à présent on n'a jamais pu réussir à la cultiver. Elle est très commode

pour certaines recherches et fournit la meilleure preuve de l'existence des différences individuelles de la flore intestinale.

Dans l'intention de compléter autant que possible l'étude de cette flore, Mlle Tsiklinsky (*l. c.*) s'est mise à cultiver les matières fécales à des températures élevées (57°), qui permettent d'isoler les microbes thermophiles. Par ce procédé, elle a pu obtenir toute une série d'espèces, parmi lesquelles elle a rencontré des thermophiles obligatoires. Il est intéressant de signaler, comme nouvelle preuve de différences locales dans la flore intestinale, que ce n'est qu'à Moscou que Mlle Tsiklinsky a pu trouver de ces thermophiles stricts. Les thermophiles de Paris ne sont que des bactéries qui se développent également à des températures moins élevées.

Dans l'état actuel de nos connaissances, malgré tous les perfectionnements des méthodes, introduits dans ces dernières années, il est donc impossible d'établir même approximativement le nombre d'espèces microbiennes qui végètent dans les intestins de l'homme.

Il est presque aussi difficile de se faire une idée de la quantité numérique totale des microbes intestinaux, sans tenir compte de la variété des espèces. On a essayé à plusieurs reprises d'établir le nombre des microbes qui se développent dans l'intestin de l'homme et qui sont rejetés avec les matières fécales. Pour arriver à ce résultat, on comptait le plus souvent le nombre des colonies, développées sur des plaquesensemencées avec une quantité donnée de matières fécales.

D'après les données réunies par Vignal (1) et Suckdorf (2), on peut évaluer que l'homme rejette de 30 à 50 milliards de microbes par jour. Les quantités, établies par Gilbert et Dominici (3), sont bien au-dessous de ces chiffres. D'après leurs essais de cultures, faits exclusivement dans des conditions de vie aérobie, l'homme adulte, nourri avec des aliments variés, ne rejetterait que 11.725.000.000 de microbes dans les 24 heures. Soumis au régime lacté, cette quantité serait réduite à 1/71, de sorte que dans ces conditions l'homme ne fournirait que 164.250.000 microbes par jour. Inutile d'insister, d'après tout ce qui a été rap-

(1) *Comptes Rendus Ac. Sciences*, t. CV, 1887, p. 311.

(2) *Archiv für Hygiene*, 1886, t. IV.

(3) *Comptes rendus Soc. de Biologie*, 1894, pp. 117 et 277.

porté plus haut, sur ce que ces chiffres ne peuvent pas correspondre à la réalité.

En présence des grandes difficultés pour aboutir à un résultat précis à l'aide de cultures, plusieurs observateurs se sont mis à chercher des méthodes d'appréciation basées sur l'énumération des microbes, sans les soumettre à un procédé de culture quelconque. C'est ainsi que A. Klein (1), à Amsterdam, a proposé d'appliquer la méthode si connue de l'énumération des globules rouges dans le sang. Dans ce but, il prélève un poids donné d'excréments et il les émulsionne avec de l'eau stérilisée, se servant de mortier pour broyer les matières fécales aussi finement que possible. L'énumération à l'aide d'un compte-globules lui permet d'établir le nombre des bactéries dans un volume donné de l'émulsion.

Comme les cultures, faites avec de pareilles émulsions, donnent beaucoup moins de colonies qu'il n'y avait de microbes énumérés, Klein en conclut qu'une grande quantité des bactéries meurent dans le tube digestif. Il appelle même « indice de stérilisation » le rapport entre la quantité d'individus morts et vivants dans une population bactérienne donnée. Il désigne par 10 cet indice dans le cas où le nombre des microbes morts est dix fois plus grand que celui des microbes vivants.

En se servant de sa méthode, A. Klein arrive à ce résultat que l'homme normal rejette en moyenne 8.800.000.000 microbes par 24 heures. Seulement le plus grand nombre de ces microbes ne sont plus vivants, car, d'après la méthode de cultures, Klein n'en retrouve que 99.000.000.000 dans le même espace de temps.

Il est évident que la méthode de Klein est incapable de nous renseigner sur la situation exacte de la flore intestinale. Cet auteur est persuadé que « les bactéries vivantes des matières fécales de l'homme se cultivent facilement sur nos milieux nutritifs bien connus », ce qui n'est vrai que pour quelques espèces. Il y en a plusieurs qui ne se développent que dans des conditions particulières et il y en a aussi qui n'ont pu jusqu'à présent être cultivées par aucune des nombreuses méthodes connues. Parmi ces dernières, se trouvent le ou les microbes qui commu-

(1) *Centralbl. f. Bakter., I. Abth.*, 1900, t. XXVII, p. 834; *Archiv für Hygiene*, 1902, t. XLV, p. 117.

niquent aux matières fécales l'odeur caractéristique du skatol.

Non satisfait par la méthode de Klein, J. Strasburger (1) en a inventé une autre qu'il considère comme très exacte et pratique, malgré que son emploi demande une procédure très compliquée. Il pèse les microbes desséchés et puisés dans 2 c. c. de matières fécales. Pour arriver à isoler les microbes des autres parties solides des selles, il traite celles-ci d'abord avec de l'alcool, opération qui doit être renouvelée plusieurs fois. Les matières desséchées sont mélangées avec une quantité déterminée d'eau stérile, à laquelle on ajoute un peu d'acide chlorhydrique (à 0,50/0). Le mélange est ensuite centrifugé à plusieurs reprises pour que les particules solides tombent au fond du tube, tandis que les microbes restent suspendus dans le liquide. En faisant ses recherches par ce procédé, Strasburger a déterminé que les microbes constituent un tiers de la substance sèche des matières fécales d'homme normal. Dans l'espace de 24 heures, l'homme rejette 8 grammes de microbes, ce qui correspond à un chiffre colossal de 128.000.000.000.000, chiffre de beaucoup supérieur à ceux trouvés par les prédécesseurs de Strasburger.

En présence de cette différence entre les résultats obtenus par les deux chercheurs, il s'est engagé une polémique entre Klein (2) et Strasburger (3). Mais nous pouvons ne pas entrer ici dans leurs discussions, car il est clair que les deux méthodes sont sujettes à de nombreuses causes d'erreur. Même on ne conçoit pas facilement l'intérêt que pourrait présenter cette recherche globale de la flore intestinale, attendu qu'il y a des quantités de facteurs qui entrent en jeu. On a déjà perdu tant de temps avec des recherches quantitatives des microbes dans l'eau, l'air et le sol qui n'ont donné aucun résultat stable, qu'on devrait bien ne pas entrer dans la même voie au sujet d'une question encore plus délicate. La quantité des microbes en elle-même ne dit pas encore grand chose. Il faut savoir ce que ce sont ces microbes, à quel état ils se trouvent dans le tube digestif et quels effets ils sont capables de produire. Il est évident qu'un très grand nombre de microbes utiles ou inoffensifs a une tout autre signification qu'une petite quantité de microbes très viru-

(1) *Zeitschrift für klinische Medizin.*, 1902, t. XLVI, p. 434.

(2) *Ibid.*, 1903, t. XLVIII, p. 163.

(3) *Ibid.*, p. 492.

lents. Or, jusqu'à présent, la science ne possède pas encore de données suffisamment exactes sur toutes ces questions.

A. Klein, comme nous l'avons déjà mentionné, insiste beaucoup sur ce fait qu'un très grand nombre de microbes subissent dans le tube digestif une influence nuisible, ce qui l'a amené à supposer l'existence d'une action stérilisante dans l'organisme même. Ainsi il admet « que dans les matières fécales d'homme seulement 1,1 0/0 du nombre total d'individus microbiens sont vivants, tandis que 98,9 0/0 de ces organismes inférieurs des selles sont morts » (*Arch. f. Hyg.*, p. 146). Plusieurs autres observateurs soutiennent aussi la thèse de quelque influence antimicrobienne du tube digestif.

Déjà Macfadyen, Nencki et Madame Sieber (1) ont constaté que l'intestin grêle de l'homme contient une flore microbienne moins riche que le colon. Ils ont fait leurs observations pendant plusieurs mois sur le contenu intestinal qui s'écoulait d'une fistule, consécutive à une hernie étranglée, opérée chez une vieille femme. Ils ont isolé de ce liquide, provenant de l'intestin grêle, 14 formes microbiennes, parmi lesquelles les levures et les moisissures étaient rares. La grande majorité de la flore de l'intestin grêle était constituée par les différents bacilles : les plus constants étaient le colibacille et le bacille du lait aigri.

Les auteurs cités ont établi que la flore de l'intestin grêle changeait avec la nourriture que prenait le malade. Le régime carné et l'alimentation végétarienne provoquaient le développement de formes bactériennes particulières. Même avec un régime constant, ils ont pu observer des variations notables dans la population microbienne.

Il a été observé par plusieurs chercheurs que l'intestin grêle de l'homme, ainsi que d'un grand nombre d'animaux, est beaucoup moins peuplé par les microbes que le gros intestin. Dans le but d'établir la cause de ce fait, on a supposé l'existence de quelque propriété antiseptique de l'intestin grêle. Seulement, comme cette question ne peut pas être facilement étudiée chez l'homme, on a cherché à la résoudre à l'aide de recherches sur d'autres mammifères. C'est ainsi que Schütz (2) donnait à ingérer à des chiens des aliments auxquels il avait ajouté une

(1) *Archiv für experimentelle Pathologie*, 1900, t. XXVIII, p. 311.

(2) *Berliner klinische Wochenschrift*, 1900, p. 553.

grande quantité de vibrions de *Gamaleïa* (*Vibrio Metchnikovi*). Ces microbes périssaient en traversant le tube digestif et ne se retrouvaient jamais dans les excréments. Après avoir établi ce fait, Schütz a constaté que les vibrions, introduits directement dans le duodénum, ne pénétraient dans le gros intestin qu'en petit nombre. La partie inférieure du colon, le rectum et les excréments ne donnaient point de cultures vibrioniennes. Schütz s'est assuré que la destruction des vibrions ne dépendait guère de l'acidité du suc gastrique et se réduisait à quelque action désinfectante du contenu de l'intestin grêle. Seulement, il lui a été impossible d'établir le mécanisme intime de cette bactériolyse.

Kohlbrugge (1) insiste surtout sur le pouvoir antimicrobien de l'intestin grêle. Il affirme que, chez plusieurs espèces animales (lapin, cobaye, taupe, veau), les parties de l'intestin grêle qui ne contiennent pas d'aliments ingérés, ne renferment point de microbes. Aussi il pense qu'après le passage de la nourriture, le contenu de l'intestin grêle est complètement stérile, ce qui l'a amené à admettre le phénomène de « l'autostérilisation » de cette partie du tube digestif. Cette conclusion ne repose pas cependant sur des constatations directes. Kohlbrugge admet que la destruction des microbes dans l'intestin grêle est l'œuvre des sucs sécrétés dans cette région, mais il pense que ce phénomène ne se manifeste que dans l'organisme vivant. Il considère pour cela comme « tout à fait inutile de faire des recherches avec le suc intestinal mort, car, d'après l'expérience, l'autostérilisation est une action qui ne se montre qu'*in vivo* » (*Centr.*, XXX, p. 76). Kohlbrugge n'admet cette influence bactéricide que pour l'intestin grêle, car, à partir du cœcum, tout le gros intestin permet un développement très abondant des microbes intestinaux.

Sous ce dernier rapport, il se trouve en contradiction avec A. Klein qui pense que les microbes intestinaux, au moins chez le lapin, sont détruits dans le cœcum et dans le gros intestin en proportion beaucoup plus grande que dans l'intestin grêle. Seulement, de même que les autres conclusions du même auteur, celle que nous venons de résumer ne peut non plus être acceptée. Klein se base sur des essais de cultures, faits avec des milieux impropres. Il est donc au moins tout aussi probable que le

(1) *Centralbl. f. Bacteriol.*, 1901, t. XXIX, p. 571; t. XXX, pp. 10, 70.

faible rendement en colonies qu'il a observé sur ses plaques de cultures,ensemencées avec du contenu du gros intestin, dépend de la qualité des milieux employés, incapables de faire pousser les microbes si délicats de la flore intestinale.

Dans tous les cas, il est indéniable que l'intestin grêle, non seulement chez le lapin, mais aussi chez les vertébrés en général, est beaucoup moins riche en microbes que l'ensemble du gros intestin, notamment le cœcum. Souvent, en examinant sur des préparations, colorées avec des couleurs d'aniline basiques, le contenu de l'intestin grêle, on est frappé de la petite quantité de microbes qui s'y trouvent. Ce fait, commun chez des animaux de nature très différente, qui se nourrissent avec des aliments crus et riches en germes microbiens, justifie l'opinion tant de fois exprimée de quelque action antiseptique des sucs digestifs. Seulement, chaque fois que l'on voulait examiner de près cette influence, on obtenait des faits contraires à toute précision. On sait avec quelle facilité le suc pancréatique, prélevé du canal de Wirsung, se peuple de toutes sortes de microbes. C'est là une cause d'erreur des expériences physiologiques sur la digestion pancréatique *in vitro*, qui a amené l'emploi des antiseptiques. On en a conclu à l'impuissance du suc pancréatique pour détruire les microbes qui pénètrent dans l'intestin grêle.

Les grands progrès, réalisés dans ces dernières années au sujet de la physiologie de la digestion intestinale, ont provoqué une revision complète de la question de l'influence des ferments digestifs sur les microbes. M. Delezenne, de l'Institut Pasteur, s'est mis, avec le concours de M. Nicolle, à étudier ce sujet. Il a démontré, dans des recherches encore inédites, qu'en effet le suc pancréatique, tel qu'il sort de la glande, n'exerce sur les bactéries qu'une influence insignifiante ou nulle. Il est seulement capable d'empêcher pendant un certain temps le développement des microbes, car il constitue, à l'état inaltéré, un très mauvais milieu de culture. Le suc intestinal, lui aussi, n'exerce aucune action bactéricide appréciable, quoiqu'il soit capable d'agglutiner les microbes d'une façon extrêmement manifeste. Ce n'est qu'en réunissant les deux sucs de l'intestin grêle, c'est-à-dire le suc pancréatique et le suc intestinal, qu'on obtient un effet bactériolytique manifeste. Delezenne a constaté que c'est le vibrion cholérique qui est le plus facilement atteint par le mélange digestif. Le bacille typhique l'est déjà à un moindre degré et le



colibacille n'est détruit que faiblement. Bien que le pouvoir bactéricide du suc pancréatique, mélangé au suc intestinal, ne soit pas extraordinaire, il est tout de même suffisamment marqué pour être comparé à celui des sérums normaux.

Les expériences de Delezenne démontrent pour la première fois la fonction antiseptique de l'intestin grêle et prouvent la grande analogie qui existe entre le mécanisme de la digestion intestinale et l'effet bactéricide et hémolytique des sérums sanguins, préparés en dehors de l'organisme.

Nous avons commencé cette revue par le récit des faits concernant la flore intestinale de l'homme. Mais, dès que nous avons voulu tant soit peu approfondir le sujet, il est devenu indispensable de s'adresser aux animaux, qui se prêtent beaucoup mieux à l'expérimentation. C'est ainsi que la question du pouvoir antiseptique des sucs digestifs de l'intestin, a été étudiée par Delezenne sur des chiens.

En cet état de choses, il est tout naturel de se demander si la flore intestinale du chien présente quelque analogie avec celle de l'homme. Le lecteur ne s'étonnera pas de l'imperfection de nos connaissances à ce sujet. Lembke (1) a exécuté au laboratoire du Prof. Rubner à Berlin, plusieurs séries de recherches très patientes sur la flore intestinale de chiens soumis à différents régimes alimentaires. Il a pu isoler 33 espèces microbiennes, en se servant seulement de plaques de gélatine dans des conditions de vie aérobie. Lembke a remarqué que, selon que la nourriture était végétale ou animale, la flore des matières fécales présentait des différences assez notables. Il a constaté en outre que, en ajoutant à la nourriture certaines cultures microbiennes, on peut modifier jusqu'à un certain point la flore intestinale. L'administration de quelques microbes diminuait le nombre des bactéries dans les selles, tandis que l'absorption des microbes, capables de décomposer les substances albuminoïdes augmentait la putréfaction intestinale et la quantité des éthers sulfoconjugués dans l'urine. Les recherches dans cette voie promettent des résultats des plus importants, mais il est évident qu'on ne peut plus se borner à la seule recherche des microbes aérobies. Aussi MM. M. Cohendy et Tissier, qui étudient la flore intestinale à l'Institut Pasteur, ont voulu d'abord rechercher

(1) *Archiv. für Hygiene*, 1896, t. XXVI, p. 293; 1897, t. XXIX, p. 304.

quels sont les anaérobies qui peuplent les intestins des chiens. Tissier (dans un travail encore inédit) a établi que la flore des selles de jeunes chiens, âgés de quarante-huit heures seulement, présente une grande analogie avec la flore du méconium de l'enfant. Vers le sixième jour, la flore commence à se simplifier et quelque temps après, apparaît un *B. bifidus*, identique à celui de l'homme. Seulement, cette espèce est loin d'être aussi prédominante que chez le nourrisson alimenté avec du lait de femme; chez le jeune chien, elle se rencontre au milieu d'une flore variée, ce qui tient à ce que cet animal commence de bonne heure à manger comme le chien adulte. Chez des jeunes chiens plus avancés en âge et chez des chiens adultes, Tissier a trouvé huit espèces de microbes, parmi lesquels le colibacille, le *B. bifidus*, le *B. acidophilus*, le streptocoque intestinal, c'est à-dire plusieurs formes qui se trouvent aussi dans l'intestin de l'homme.

Michel Cohendy a retrouvé chez le chien adulte à peu près les mêmes formes et a pu isoler neuf espèces de microbes. Chez des chiens soumis au régime lacté, il a constaté une prolifération notable du colibacille, avec une modification à peine sensible du nombre total des microbes.

Il ne faut pas croire cependant que la présence simultanée chez l'homme et le chien de plusieurs espèces de bactéries, implique le même fait pour les mammifères en général. Ainsi, chez le lapin, on n'a jamais pu retrouver le *B. bifidus*. Chez les petits lapins, nourris à la mamelle, la flore intestinale est particulièrement pauvre en espèces et en individus microbiens.

Tissier n'a trouvé chez des lapins âgés de huit jours que des streptocoques et une espèce de diplobacille, comme représentants constants de la flore intestinale. Cette rareté des microbes est un fait intéressant au point de vue général. Sous ce rapport, la flore des petits lapins est à rapprocher de celle des perroquets et du caïman, flore étudiée par Michel Cohendy.

La flore intestinale des perroquets jeunes ou âgés est extrêmement pauvre. L'iléon est de beaucoup la région la moins habitée. Viennent ensuite le duodénum et le rectum. Cohendy n'a pu isoler en tout que cinq espèces microbiennes. Même les matières fécales, prises dans le rectum, accusent une grande pauvreté de la flore. Chez un jeune perroquet, Cohendy n'a trouvé que deux bactéries environ et chez un perroquet plus âgé 90 à

100 bactéries par milligramme de matières. Dans ce nombre, il a reconnu un colibacille typique.

Chez un caïman, étudié par Cohendy, la flore intestinale s'est trouvée plusieurs centaines de fois moins riche que celle de l'homme.

Cette étude comparative des microbes intestinaux, étude qui ne fait que commencer, doit nous fournir le moyen d'éclaircir la question du rôle de la flore intestinale.

Pendant longtemps, on considérait les microbes intestinaux comme des hôtes peu intéressants qui n'étaient ni utiles, ni nuisibles à l'homme. Plus tard, on s'est aperçu que cet indifférentisme n'était point justifié. Pasteur s'est demandé si ces microbes n'étaient pas indispensables pour la digestion normale de l'homme et des animaux. Cette idée suggéra toute une série de travaux, ayant comme but d'élever des animaux nouveaux nés à l'abri des microbes. Pour la première fois, Nuttall et Thierfelder (1) réalisèrent des expériences avec des cobayes extraits par opération césarienne et élevés, dans des réservoirs privés de microbes, avec des aliments (lait et biscuits) complètement stériles. Les petits cobayes supportèrent bien ce régime et augmentèrent de poids pendant le temps de l'expérimentation, quoique à un degré moindre que les cobayes témoins, élevés dans des conditions normales. L'autopsie confirma que les cobayes, employés pour l'expérience, étaient restés totalement dépourvus de microbes.

Nuttall et Thierfelder conclurent de deux séries de leurs expériences que des jeunes mammifères sont bien capables de vivre et d'utiliser les matières alimentaires sans aucun concours de microbes, uniquement grâce à leurs sucs digestifs propres. Cette conclusion n'a pas pu être étendue aux oiseaux. Les petits poussins que Schottelius (2) faisait éclore dans un espace privé de germes et spécialement approprié pour l'élevage de ces oiseaux, nourris avec des aliments stériles (millet, blanc d'œuf), ont vécu pendant 17 jours. Seulement, au lieu d'augmenter de poids, comme leurs témoins gardés en liberté, ils ont tellement maigri et leur faiblesse est devenue si grande que Schottelius a dû interrompre ses expériences. Les poussins sacrifiés se sont montrés

(1) *Zeitschrift für physiolog. Chemie*, 1895, t. XXI, p. 109.

(2) *Archiv f. Hygiene*, 1899, t. XXXIV, p. 210.

complètement privés de microbes et c'est justement à leur absence dans le tube digestif qu'il attribue le très mauvais état dans lequel se sont trouvés les jeunes oiseaux, abandonnés exclusivement à leurs propres ressources digestives.

En confirmation de ses conclusions sur l'utilité des microbes intestinaux pour la digestion normale, Schottelius (1) a entrepris une nouvelle série d'expériences, dans laquelle il a vu que des petits poussins, cachectisés par manque de microbes, se rétablissent lorsqu'on leur en donne des cultures, isolées du tube digestif des poussins normaux.

Comme l'élevage des jeunes cobayes et des petits poussins présente des difficultés extraordinaires, il a fallu chercher dans la série animale quelque autre sujet d'expérience, capable d'éclaircir le problème. Il y a bien des Invertébrés dont le tube digestif est complètement stérile et qui cependant se développent normalement et digèrent très bien leur nourriture. Il n'est pas rare de trouver de pareils exemples parmi les papillons : ainsi les larves de plusieurs espèces de mites (*Galleria*, *Tinea*, etc.) ne renferment pas du tout de microbes intestinaux. L'intestin des scorpions est également stérile. Il existe donc certainement des animaux qui peuvent se passer du concours des microbes pour l'utilisation des aliments.

Parmi les Vertébrés, ce sont les larves des Batraciens qui réunissent les meilleures conditions pour l'élevage à l'abri des microbes. Aussi, Mme Metchnikoff (2) a-t-elle réussi à faire développer toute une série de têtards de grenouille rousse, retirées de l'intérieur de l'œuf dans des conditions d'asepsie complète et élevés dans des bocalis stérilisés, remplis d'eau et de pain également stériles. La technique de ces expériences demande beaucoup de soins, mais elle est incomparablement plus facile que celle qui est nécessaire pour l'élevage aseptique des cobayes et des poussins.

Les têtards, élevés à l'abri des microbes, ont vécu pendant des mois et ont même survécu à leurs témoins, qui étaient nourris avec du pain, en présence des microbes. Mais leur développement était beaucoup plus lent que celui des témoins. Les têtards aseptiques restaient petits, arriérés et devenaient cachectiques,

(1) *Archiv für Hygiene*, 1902.

(2) *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1901, t. XV, p.

tandis que leurs témoins parcouraient leur cycle de développement normal.

Il ne peut donc pas être contesté qu'il existe des animaux qui, placés dans certaines conditions, exigent le concours des bactéries intestinales pour se développer normalement. Il s'agit maintenant de préciser ces conditions et d'expliquer la contradiction des résultats des expériences sur des cobayes d'un côté et sur des poussins et des têtards de l'autre. Il est possible qu'obligés de se nourrir avec des aliments inusités, tels que le pain pour les têtards ou le millet et le blanc d'œuf pour les poussins, ces animaux aient besoin du concours des microbes, capables de décomposer les parties constituantes de ces aliments. Si l'homme était soumis à un régime dans lequel entrerait pour une large part de la cellulose, ses microbes intestinaux, capables d'attaquer cette substance, lui seraient d'une grande utilité. Dans les cas de Schottelius et de Mme Metchnikoff, doit encore entrer en ligne de compte cette circonstance qu'il s'agit de jeunes animaux, chez lesquels la production des ferments digestifs est généralement très incomplète. Il y aurait donc lieu, pour résoudre le problème, de répéter les expériences avec les petits cobayes, en variant leur nourriture et en leur donnant à manger des aliments moins faciles à digérer que le lait et les biscuits. Il faudrait aussi faire des expériences nouvelles avec des poussins et des têtards, en les soumettant à un régime mieux approprié et en leur donnant une nourriture plus facilement assimilable. En variant les conditions, on pourrait peut-être arriver à des résultats tout opposés, c'est-à-dire développer bien des jeunes poussins et des têtards en dehors du concours des microbes et voir des jeunes cobayes se cachectiser et périr par manque de bactéries.

Dans tous les cas, les expériences sur des animaux tout jeunes ne sont pas capables de trancher la question de l'utilité de la flore intestinale en général. Le fait que cette flore est le moins développée dans l'intestin grêle, c'est-à-dire dans la partie du tube digestif qui accomplit le rôle principal dans la digestion, ainsi que le fait de l'action antiseptique du suc pancréatique associé au suc intestinal, plaident hautement contre l'importance des microbes intestinaux pour la vie normale des animaux.

Quoique les phénomènes de digestion s'accomplissent *in vitro* beaucoup moins intensivement que dans l'organisme vivant,

cependant, même dans le premier cas, ils peuvent facilement se passer du concours des microbes. Nencki (1) a depuis longtemps soutenu cette idée de l'inutilité des bactéries pour la digestion normale. Les produits que ces organismes développent dans l'intestin aux dépens des matières hydrocarbonées, tels que les acides lactiques, les acides acétique et succinique, l'acide carbonique, etc., ne servent guère à la nutrition. La décomposition des substances albuminoïdes prend une marche telle que ses produits ultimes deviennent impropres à être utilisés par l'organisme.

Dans ses recherches sur la flore intestinale des enfants, Tissier arrive à des résultats confirmant ceux de Nencki et conclut que les fermentations microbiennes sont chez le nourrisson de très peu d'importance, et qu'aucun des corps qui en résultent n'est véritablement nécessaire à l'organisme (*l. c.*, p. 240). Et cependant, malgré ce résultat négatif, Tissier soutient que certains microbes intestinaux, notamment le *Bac. bifidus*, peuvent être d'une grande utilité. Seulement, il ne s'agit plus de quelque fonction directe qui favoriserait la digestion et l'assimilation, mais d'une action sur les représentants nuisibles de la flore intestinale. Les produits de la décomposition des substances hydrocarbonées qui par eux-mêmes ne servent à rien à l'organisme, peuvent lui être utiles à cause de leur action empêchante sur certains microbes.

La putréfaction intestinale, lorsqu'elle atteint un degré considérable, peut amener des troubles plus ou moins graves de la santé. Les maladies intestinales sont souvent caractérisées par la fétidité des matières fécales qui résulte de la putréfaction des substances ingérées et qui certainement est l'œuvre des bactéries.

Comme les microbes de la putréfaction sont le plus souvent des anaérobies qui se développent sur des milieux alcalins et qui ne supportent pas l'action des acides, on en a déduit que l'administration des acides est capable d'empêcher les putréfactions intestinales. C'est pour cela que Hayem emploie l'acide lactique dans les troubles intestinaux et obtient avec ce remède de très bons résultats. Or, l'acide lactique est un produit microbien et est fourni par certaines bactéries intestinales, telles que le Colibacille et surtout le *Bac. aerogenes lactis*.

(1) *Archiv für experim. Pathol.*, 1885, T. XX, p. 387; *Ibid.*, 1889, T. XXVIII, p. 347.

Les recherches de Bienstock (1) sur la putréfaction et celles de Tissier et Martelly (2) ont définitivement établi que certains microbes de la flore intestinale empêchent la putréfaction, grâce à la production des acides qui empêchent le développement des bactéries anaérobies. Il suffit d'ajouter de la soude à des macérations de viande dans lesquelles on a ensemencé des microbes putréfiants et des microbes lactiques, la putréfaction, d'abord empêchée par le développement de l'acide, se produit aussitôt.

Dans ces cas, le rôle utile de certains représentants de la flore intestinale se réduit à leur opposition à la végétation des microbes nuisibles de cette flore. Il y a donc des microbes nuisibles dans notre tube digestif. On sait depuis longtemps que les plaies de l'abdomen sont particulièrement graves dans les cas où le contenu intestinal se répand dans la cavité péritonéale. Les microbes intestinaux se multiplient dans l'épanchement et ne tardent pas à provoquer une péritonite généralisée qui, le plus souvent, occasionne la mort. Ce sont les Colibacilles, les Streptocoques et les Staphylocoques, hôtes habituels de l'intestin, qui produisent le plus souvent cette maladie si terrible. D'autres microbes viennent se joindre à eux.

On pourrait croire que ce n'est que dans ces cas, où l'intestin est lésé, que les microbes intestinaux peuvent se répandre au dehors de cet organe. Aussi a-t-on souvent soutenu cette thèse. Mais depuis, il a été démontré que, même dans des conditions d'intégrité parfaite de la paroi intestinale, les microbes peuvent pénétrer du tube digestif dans la lymphe et le courant sanguin. Cette découverte a été faite à l'occasion de travaux sérothérapeutiques, devenus si importants dans ces dernières années. Nocard (3) a remarqué que quelquefois le sang, prélevé sur des chevaux vivants dans des conditions d'asepsie irréprochable, se peuplait de bactéries au bout d'un temps plus ou moins long. Recherchant la cause de ce phénomène, le plus souvent très gênant, Nocard s'est aperçu que ce n'est que le sang, retiré dans les heures de l'après-midi, qui était contaminé, tandis que celui qui avait été prélevé le matin, restait définitivement stérile. Pour

(1) *Archiv für Hygiene*, 1902, T. XXXIX, p. 390.

(2) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1902, p. 865.

(3) *Comptes R. Soc. Biologie*, 1895, p. 104.

éclaircir la question d'une façon précise, Nocard demanda à ses élèves, Porcher et Désoubry (1), de l'étudier par la méthode expérimentale. Ces observateurs ont trouvé que le chyle des chiens renfermait des bactéries, capables de pousser sur divers milieux de culture. En plus, ils ont constaté que les microbes passaient aussi dans la circulation générale et qu'on pouvait les retrouver dans le sang veineux. Ces faits ont été établis d'une façon rigoureuse et ne peuvent plus être mis en doute. Aussi dans la pratique de la préparation des sérums, on ne saigne les chevaux (et autres animaux) qu'à jeun, ce qui permet d'obtenir un sérum privé de microbes.

Malgré l'exactitude des faits que je viens de citer, plusieurs auteurs ont affirmé que les microbes intestinaux ne passent jamais à travers la paroi intestinale, lorsque celle-ci est intacte. C'est surtout Opitz (2) qui, dans un travail exécuté sous la direction et dans le laboratoire de Flügge, a soutenu cette thèse. Les nombreux ganglions mésentériques de bœufs et de veaux qu'il a étudiés se sont montrés constamment stériles. Les expériences avec les chiens et les lapins lui ont donné aussi un résultat négatif. Sans vouloir le moins du monde contester l'exactitude des données d'Opitz, il est impossible de les considérer comme capables de réfuter les résultats positifs de Porcher et Désoubry. Opitz reproche à ces auteurs de ne pas s'être servi de technique irréprochable, mais les critiques de l'auteur allemand ne reposent que sur la connaissance imparfaite des mémoires de Porcher et Désoubry, dont il n'a pas lu l'original.

Il est incontestable que les lésions intestinales permettent la dispersion des microbes en plus grande quantité et avec une facilité beaucoup plus grande que dans le cas de l'intégrité de la paroi du tube digestif. Aussi voit-on certaines bactéries pathogènes traverser les parois de l'intestin sans provoquer aucun trouble de la santé. C'est le cas de la bactériidie charbonneuse. Ingérée en grande quantité par des animaux très sensibles au charbon, elle les laisse absolument indemnes. Mitchel, dans un travail inédit, exécuté dans mon service, a donné à manger à des cobayes des cultures charbonneuses, dont une partie était mélangée avec de la mie de pain trempée dans du lait, tandis qu'une autre était additionnée de verre pulvérisé. Les cobayes

(1) *C. R. Soc. Biologie*, 1895, pp. 104 et 344.

(2) *Zeitschrift. Hygiene*, 1898, T. XXIV, p. 505.

qui mangeaient le dernier mélange ont tous pris le charbon généralisé et mortel, tandis que ceux qui mangeaient les bactériidies avec du pain ne devenaient charbonneux que dans des cas exceptionnels.

Même dans des exemples où les microbes pathogènes ingérés provoquent une maladie très grave, leur passage peut s'effectuer à une période où la paroi intestinale est encore intacte. C'est ce que nous avons observé dans le choléra expérimental, provoqué chez des lapins à la mamelle par l'ingestion de vibrions de Koch. L'examen de l'intestin sur des coupes démontra l'intégrité de la paroi intestinale à un moment où la maladie était déjà très avancée.

Il est donc incontestable que les microbes peuvent pénétrer à travers l'intestin non lésé. Mais à cela il faut ajouter des cas de lésions insignifiantes, produites par des parties tranchantes de la nourriture, telle que os broyés, fragments de terre, pépins, etc. L'organisme peut rester intact dans son ensemble et en même temps permettre le passage des microbes à travers ces lésions minuscules et pour ainsi dire quotidiennes. Les microbes de la flore intestinale, ayant pénétré de cette façon dans le sang, sont rapidement éliminés et restent dans la grande majorité des cas inoffensifs ; mais quelquefois ils peuvent produire des troubles passagers ou plus durables.

Mais, même dans le cas où les microbes restent enfermés dans le contenu intestinal, ils peuvent être nuisibles par leurs produits résorbés dans la circulation. Nous abordons ici un problème difficile, complexe et encore insuffisamment étudié. Il aurait fallu une revue spéciale pour renseigner le lecteur d'une façon convenable. Nous nous bornerons ici à quelques remarques à ce sujet.

Le fait que les produits microbiens sont réellement absorbés dans le sang ne peut plus être mis en doute. On a pensé souvent que, puisque des toxines bactériennes des plus actives, telles que les poisons du tétanos et de la diphtérie, peuvent être impunément introduites par voie digestive, ceci prouverait que la paroi intestinale est incapable d'absorber ces substances et de les rejeter dans le sang. Mais la découverte de la toxine du botulisme par Van Ermenghem qui a démontré que des quantités infinitésimales, prises par la bouche, suffisaient déjà pour pro-

duire l'empoisonnement mortel, a renversé cette thèse. Il existe donc des toxines, élaborées par des microbes ayant pénétré dans le contenu intestinal, qui peuvent être très dangereuses. Le même fait est établi pour certaines toxines végétales, telles que l'abrine et la ricine.

Depuis longtemps, on a trouvé dans l'urine de l'homme et des animaux toute une série de substances, comme les dérivés du phénol, crésol, indol, skatol, pyrrocatechine, etc., dont on soupçonnait l'origine microbienne. Nencki a en outre démontré que l'hydrogène sulfuré et le mercaptan sont également des produits des microbes de la flore du gros intestin.

Les expériences de Nuttall et Thierfelder sur l'élevage de petits cobayes à l'abri des microbes, ont démontré que, dans l'urine de ces animaux, il n'y avait ni de l'indol, ni du scatol, ni aucun des autres corps analogues (phénol, crésol, pyrrocatechine), de sorte que l'origine microbienne de toutes ces substances doit être considérée comme définitivement prouvée.

Les microbes de notre flore intestinale sécrètent donc réellement beaucoup de substances qui passent dans le sang pour être éliminées par les émonctoires. Plusieurs de ces substances telles que acides gras, phénol, sels ammoniacaux, etc., ont une action plus ou moins nuisible pour l'organisme. Mais il est très probable qu'un grand nombre de produits toxiques de notre flore intestinale sont encore inconnus. Les anaérobies se distinguent par la facilité avec laquelle ils sécrètent des poisons. Or, la flore anaérobie du tube digestif est encore à peine connue.

Les pathologistes et les cliniciens se doutaient depuis longtemps du rôle nuisible de certains produits élaborés dans le tube digestif. Les chirurgiens voyaient leurs opérés manifester des troubles sérieux aussitôt que les intestins ne s'évacuaient pas d'une façon satisfaisante. Les accoucheurs étaient souvent témoins de phénomènes toxiques et fébriles chez leurs accouchées, phénomènes qu'ils attribuaient à la fièvre puerpérale, lorsqu'en réalité ils étaient causés par l'obstruction intestinale. Une simple purgation suffisait pour guérir de telles malades.

Bouchard (1) a développé d'une façon systématique la théorie de l'auto-intoxication de l'organisme, dans laquelle l'empoisonnement par les produits de la flore intestinale occupe une place

(1) *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, 1887.



prépondérante. Avec plusieurs de ses élèves, il a cherché à réunir à l'appui de sa théorie des arguments scientifiques. Dans ce but, il a étudié le rôle toxique des matières fécales et est arrivé à la conclusion « que cette toxicité est due pour la plus grande part à la potasse et à l'ammoniaque et pour une autre part, qui représente environ le cinquième de la toxicité totale, à la réunion des principes organiques, y compris les principes alcaloïdiques » (p. 149). A l'époque de ces études, les poisons bactériens étaient considérés comme des ptomaïnes et les vraies toxines étaient encore entièrement inconnues.

Pendant un certain nombre d'années, les médecins ont gardé un certain scepticisme vis-à-vis des auto-intoxications d'origine intestinale, mais à présent elles sont admises d'une façon générale. Il faut bien dire qu'on ne possède pas encore beaucoup de connaissances précises à ce sujet, de sorte que la théorie reste encore à l'état d'ébauche. On a essayé de la préciser en recherchant dans les urines, des substances d'origine microbienne telles que les éthers sulfoconjugués. On pensait trouver dans l'indican urinaire une mesure exacte des phénomènes de putréfaction intestinale, mais des essais nombreux ont démontré l'inexactitude de cette supposition. On sait en effet que cet indican qui provient de l'indol, développé dans le contenu intestinal, doit son origine en dernière instance à des bactéries. Or, parmi ces dernières, c'est le Colibacille qui se distingue par la richesse en indol, c'est-à-dire une bactérie qui non seulement ne produit pas de putréfaction intestinale, mais même, comme il a été mentionné plus haut, s'y oppose d'une façon très manifeste. D'un autre côté, la quantité des éthers sulfoconjugués dans l'urine dépend non seulement de leur production par les microbes intestinaux, mais aussi du degré de leur absorption dans le sang et de leur excrétion par les reins.

En présence des résultats contradictoires de ces recherches, on a essayé de modifier les méthodes. Ainsi, tout récemment, Baumstark (1) a proposé de réunir la quantité de l'indican urinaire avec celle de l'indol des matières fécales, pour préciser davantage le fonctionnement de la flore intestinale. Dans ce but, il emploie le procédé d'Ehrlich, appliqué à l'étude des matières fécales par Ad. Schmidt (2) et qui consiste à diluer ces matières

(1) *Münchener medicin. Wochenschr.*, 1903, p. 722.

(2) *Ibid.*, p. 721.

avec de l'alcool et à les agiter avec de l'acide chlorhydrique fumant, en ajoutant quelques cristaux de diméthylamidobenzaldéhyde.

Les recherches de Baumstark lui ont démontré d'abord que le rapport entre la quantité de l'indican urinaire, des éthers sulfoconjugués de l'urine et de l'indol des matières fécales ne peut être soumis à aucune règle générale, tellement il est irrégulier et variable. Ses essais de mesure des fermentations intestinales dans les différents états morbides en additionnant l'indican urinaire avec l'indol des selles ne lui ont pas non plus donné de grands résultats, ce qui était à prévoir d'après les faits que nous avons résumés plus haut.

Malgré l'insuffisance des connaissances actuelles, on a cependant le droit d'admettre que notre flore intestinale est une source d'inconvénients sérieux qui peuvent compromettre la santé et même la vie. Des intoxications aiguës ou chroniques, certains troubles de la digestion et de la nutrition, des affections de la peau (1), du système nerveux et des vaisseaux sanguins peuvent être ramenés à l'effet nuisible des microbes qui peuplent le tube digestif. Il ne faut pas oublier le rôle de certains microbes du tube digestif comme favorisant des maladies intestinales, ainsi que cela a pu être établi pour le choléra. Les méfaits de la flore intestinale sont d'autant plus regrettables que ces microbes se trouvent surtout accumulés dans le gros intestin, sorte de réservoir des déchets nutritifs, dont le rôle est plutôt néfaste.

Il y a des auteurs qui pensent que le gros intestin, si développé dans l'espèce humaine, remplit une fonction utile pour l'organisme. Ainsi, I. Goodhart (2), clinicien anglais bien connu, affirme que cette partie de notre tube digestif est indispensable pour la résorption des produits de la digestion. Le contenu de l'intestin grêle est liquide et ce n'est que dans le gros intestin qu'il devient solide, à la suite de la résorption des parties liquides nécessaires pour la nutrition des tissus. Mais la résorption des produits de la digestion, comme il est bien établi en physiologie, commence déjà dans l'estomac et s'effectue largement dans l'intestin grêle. Le gros intestin ne fait qu'achever le travail de la résorption qui peut s'effectuer sans lui. C'est pour

(1) Saalfeld, *Berliner klinische Wochenschr.*, 1901, Nos 1, 2.

(2) *Clinical remarks round about constipation*, London, 1902.

cela que l'homme peut bien vivre sans gros intestin. Dans le cas de la fistule de l'ileum, étudié par Nencki, Macfadyen et Mme Sieber, dont nous avons parlé plus haut, la femme opérée a été privée de son gros intestin pendant six mois, ce qui ne l'a pas empêchée de bien digérer et même d'augmenter en poids. En chirurgie, on connaît un grand nombre d'autres exemples où, malgré une véritable exclusion du gros intestin, les malades se portaient bien et n'éprouvaient aucune perte réelle à la suite de l'absence du colon. Le cas le plus remarquable est celui qui a été étudié par Ciechomsky (1) et Iakowsky (2) et qui se rapporte à une vieille femme qui, depuis trente-sept ans, a une fistule intestinale, par laquelle elle évacue les déchets de la digestion. La fistule s'est ouverte spontanément à la suite d'un abcès au côté droit du ventre. Cette infirmité ne l'a pas empêchée de se marier, d'avoir trois enfants et de gagner sa vie par un travail pénible. Trente-cinq ans après la formation de la fistule, la femme a été laparotomisée et on constata pendant l'opération que le gros intestin était atrophié dans toute sa longueur, depuis le cœcum jusqu'à son bout terminal. L'ouverture de la fistule se trouvait au-dessus du cœcum et conduisait directement dans l'intestin grêle. Par l'ouverture de l'ileum, il sortait tous les jours 300 grammes de matières fécales d'une consistance de bouillie. Quelquefois ces matières étaient plus épaisses, mais jamais il ne sortait d'excréments de consistance solide. Généralement, les selles n'avaient pas d'odeur, mais quelquefois on sentait une odeur qui rappelait celle de pâte fraîchement préparée et très rarement une faible odeur de matière fécale. A l'examen bactériologique, Iakowsky a pu isoler une série de formes microbiennes, parmi lesquelles se trouvaient le colibacille, le bacille pyocyanique, des petits streptocoques, des levures, etc. L'étude chimique des matières révéla surtout la présence d'alcool, d'acides lactiques, succinique et acétique.

Il ressort avec évidence de tout l'ensemble de faits connus que le gros intestin est un organe inutile pour la vie de l'homme et que la flore si riche de cette partie du tube digestif est inutile et même nuisible. Même si l'on voulait soutenir la proposition que certains microbes intestinaux sont indispensables à la digestion

(1) *Archiv. für klin. Chirurgie*, 1894, T. XLVIII, p. 136.

(2) *Archives des sciences biologiques*, 1893, p. 539.

normale. ce qui me paraît très difficile, il y aurait lieu de se rappeler qu'en absence du gros intestin, l'intestin grêle, bien qu'il ait un certain pouvoir antiseptique, n'est pas privé de bactéries.

On comprend qu'après avoir acquis la conviction que les microbes intestinaux dans leur ensemble et ceux du gros intestin en particulier constituent un véritable danger pour l'homme, et sont capables d'amener des troubles de toute sorte et de raccourcir notre existence, lui empêchant d'arriver à son terme désiré, on ait cherché des moyens pour nous débarrasser de cette flore si gênante. Pendant longtemps, on supposait que cette tâche n'est pas bien difficile et on s'ingéniait à choisir parmi les antiseptiques ceux qui pouvaient rendre les meilleurs services pour détruire notre flore intestinale ou au moins diminuer sa richesse. Un travail circonstancié de Stern (1) a mis fin à ces espérances. Des expériences nombreuses avec du calomel, du salol, du β -naphtol, de la naphthaline et du camphre lui ont démontré que ces substances, administrées à des doses officinales, étaient incapables de désinfecter tant soit peu le tube digestif. Depuis, on est beaucoup revenu de la prescription des antiseptiques intestinaux dans la pratique médicale et on se contente de purger les malades, pour diminuer le nombre des microbes et surtout la quantité des éthers sulfoconjugués, comme le prouvent des faits bien établis.

Récemment, la question de la désinfection du contenu intestinal a été reprise par Strasburger (2). Il a observé qu'après l'administration de quantités de naphthaline suffisantes pour communiquer aux matières fécales une odeur marquée de cette substance, les microbes intestinaux, au lieu de disparaître, augmentaient en nombre. Au contraire, après les repas, faits avec du lait additionné d'environ 0,25 gr. d'antiseptique par litre, les microbes intestinaux accusaient une véritable diminution de leur nombre. Les meilleurs résultats de Strasburger ont été obtenus avec le tanocol. Deux personnes qui prenaient de 3 à 6 grammes de tanocol par jour, présentaient une diminution notable de la masse microbienne, établie d'après la méthode de ce savant que nous avons rapportée plus haut.

En résumé, Strasburger arrive à ce résultat que « l'essai de

(1) *Zeitschr. f. Hygiene*, 1892, T. XII, p. 88.

(2) *Zeitschr. f. klin. Medic.*, 1903, T. XLVIII, p. 491.

détruire les bactéries intestinales avec des substances chimiques n'a pas beaucoup de chances pour réussir. On ne peut pas nier que, dans certaines circonstances, il soit possible de limiter jusqu'à un certain point le développement des bactéries, surtout dans l'intestin grêle. Mais cet effet est faible et peut être suivi du phénomène tout opposé, lorsque les moyens naturels de défense de l'intestin sont déprimés et lorsque cet organe éprouve plus de dommage que les bactéries » (p 503).

Strasburger n'est pas non plus grand partisan des purgatifs. La diminution des éthers sulfoconjugués dans l'urine, qui suit les purgations, pourrait s'expliquer non par la diminution de la putréfaction intestinale, mais par la résorption diminuée des produits bactériens. Cette supposition est soutenue par le fait que chez une chienne de Strasburger, munie de fistule de l'intestin grêle, la diarrhée provoquée par le calomel, a amené une augmentation incontestable de la quantité totale des bactéries intestinales.

Strasburger espère qu'on obtiendrait de meilleurs résultats en aidant l'intestin dans ses fonctions naturelles. Si l'on réussit à amener l'intestin à mieux utiliser la nourriture, il en restera d'autant moins pour les microbes. Le même résultat peut être obtenu par la diminution de la quantité des aliments ingérés. C'est à cette cause qu'il faut attribuer en partie l'effet bienfaisant du jeûne dans les troubles intestinaux aigus.

La conclusion générale des recherches nombreuses, poursuivies depuis plus de dix ans sur l'antisepsie intestinale, est plutôt décourageante. Il est incontestable qu'on ne peut pas beaucoup compter sur ce moyen. Mais néanmoins on doit considérer cette question comme loin d'être définitivement réglée. Cohendy a fait des recherches sur la flore intestinale de quelques personnes, soumises à une cure de thymol dans le but de les débarrasser de vers intestinaux. La quantité de cette substance, administrée à un individu, était de 9 à 12 grammes, pris dans l'espace de trois jours. L'effet antiseptique de ce traitement ne peut pas être nié. D'après Cohendy (dont le travail, exécuté dans notre service, sera publié ailleurs), ces doses de thymol diminuent en général de treize fois le nombre des bactéries, évalué par l'énumération directe et de 400 fois, lorsqu'on compare le nombre des colonies après ensemencement sur plaques. Dans les cultures, faites avec les selles pendant l'action du thymol, les

colonies restent très petites, ont l'air en souffrance ; les anaérobies ne poussent qu'après le quatrième jour, tandis qu'avec les selles normales, ils apparaissent après 24 heures et n'augmentent plus à partir du troisième jour.

Des cas déjà nombreux du traitement de l'appendicite avec les doses indiquées de thymol, cas que nous avons observés, démontrent l'innocuité parfaite de cette cure. Il y aurait donc lieu, dans certains cas, d'appliquer l'antisepsie intestinale par cette méthode.

La connaissance plus approfondie de la flore intestinale permettra sans doute de trouver d'autres moyens pour atténuer son effet désastreux. Si ce sont surtout les toxines bactériennes, résorbées par la paroi intestinale, qui nous font du mal, il y aurait lieu de diriger l'attention vers ce point.

Parmi les bactéries intestinales qui ne font pas partie de la flore normale de l'homme, mais qui se rencontrent dans l'intestin des porcs (1), se trouve le bacille anaérobie du botulisme, découvert et si bien étudié par van Ermenghem. Ce terrible microbe, incapable de se reproduire d'une façon sensible, sécrète une toxine, dont des quantités minimales suffisent pour causer un empoisonnement grave, fréquemment suivi de la mort. Eh bien, on connaît déjà l'antitoxine botulinique, préparée pour la première fois par Kempner et Chepilewsky (2). Le bacille tétanique est un hôte de l'intestin, capable de provoquer dans des conditions particulières le tétanos d'origine intestinale. L'antitoxine tétanique, bien connue depuis la découverte célèbre de Behring et Kitasato, peut rendre de grands services dans des cas de ce genre.

Ce sont certainement des anaérobies qui occasionnent des phénomènes de nécrose dans les maladies du tube digestif et du péritoine, si redoutés par les médecins et les chirurgiens. Depuis le travail de Veillon et Zuber (3), on en connaît dans certaines appendicites. La préparation des sérums antitoxiques contre ces anaérobies nécrosants de la flore intestinale pourrait être d'une grande utilité contre l'appendicite et dans le cas de toutes sortes de plaies de l'abdomen exposées à la souillure funeste des microbes. Ces sérums et d'autres analogues, préparés contre les

(1) Kempner et Pollack, *Deutsche med. Woch.*, 1897, n° 32.

(2) *Zeitschr. f. Hygiene*, 1898, t. XXVII, p. 213.

(3) *Archives de médéc. expérim.*, juill. 1898.

représentants nuisibles de la flore intestinale, pourraient peut-être même servir dans des troubles chroniques, provoqués par ces microbes.

Malgré les grands progrès, réalisés en chirurgie, on ne peut pas encore sérieusement poser le problème de l'intervention chirurgicale dans le but d'éliminer la flore du gros intestin par l'enlèvement de cet organe ancestral et nuisible. Mais, grâce à ces progrès de la chirurgie, les exemples se multiplient où, pour une cause ou une autre, on exclut une grande partie du gros intestin. Il serait très intéressant de se rendre compte des modifications que cette opération amène dans la flore intestinale. Grâce à l'obligeance de M. Mauclair, il nous a été possible d'étudier avec M. Cohendy une malade, chez laquelle la majeure partie du gros intestin (cæcum, colon ascendant et colon transverse) a été éliminée à la suite de l'abouchement du bout inférieur de l'iléum dans l'S iliaque. Bien que l'opération ait été pratiquée depuis environ six mois, la partie éliminée du gros intestin continue à fonctionner, car elle se remplit de déchets de nourriture qui y séjournent pendant un temps très long. Ainsi des spores de truffes se retrouvent, dans les matières rejetées, encore trois semaines après leur absorption. Il ne peut pas être mis en doute (comme ceci doit être exposé dans le travail complet) que cette rétention si prolongée se passe dans la partie « exclue » du gros intestin. Ce fait se trouve en parfaite harmonie avec des variations considérables de la quantité des éthers sulfoconjugués dans l'urine de la malade, établies par les analyses de M. Heupel.

Peut-être qu'avec le temps l'élimination chirurgicale du gros intestin finira par amener son atrophie plus ou moins complète. Mais, pour le moment, on n'a pas le droit de compter sur ce résultat dans le but d'amener la disparition de la flore de cette partie du tube digestif.

Dans le problème de la flore intestinale, il y a une question qui mérite une étude toute spéciale. C'est le sort des microbes introduits artificiellement dans le tube digestif.

A l'occasion de ses recherches sur l'antiseptie intestinale. Stern (*l. c.*) a donné à ses malades du bouillon, additionné de *Coccobacillus prodigiosus*. L'examen des matières fécales démontra la présence de ces microbes vivants encore pendant 44 heures

après leur absorption et ceci malgré l'administration des antiseptiques. D'un autre côté, Lembke (*l. c.*) a vu des bactéries de plusieurs espèces qu'il donnait à avaler à ses chiens, disparaître durant le parcours du tube digestif et ceci malgré que ces bactéries provinssent des selles d'autres chiens. Schütz (*l. c.*) a observé un fait analogue au sujet du vibrion de Gamaleïa qu'il donnait à ingérer à des chiens. Ce microbe disparaissait pendant son séjour dans le tube digestif. Nous avons observé le même fait même avec des jeunes poussins qui détruisaient rapidement les vibrions de Koch et de Gamaleïa.

Il existe donc des lois particulières qui règlent le sort des microbes ingérés et il serait très important de les établir d'une façon précise, dans l'intention de modifier notre flore intestinale. Celle-ci doit être considérée comme une flore sauvage, développée sans le concours conscient de l'homme. D'origines très variées, ces microbes remplissent des fonctions différentes et présentent de très nombreux inconvénients. Il faut tâcher de transformer cette flore sauvage en une flore cultivée, représentée par des espèces bénignes ou au moins inoffensives. On fait des tentatives nombreuses pour régulariser diverses fermentations à l'aide de cultures pures et pour améliorer la fabrication du vin, du cidre et des fromages. Il est bien temps d'appliquer des méthodes analogues pour perfectionner les fermentations intestinales de l'homme. L'état imparfait de nos connaissances de la flore intestinale, loin de décourager, doit au contraire stimuler le progrès de nos études microbiologiques.

