

486

...des bifidobactéries et des lactobactéries en fait de la nature...  
 ...l'acte intestinal de l'homme et surtout par encore...  
 ...ment érudites, celle-ci est...  
 ...de travail...  
 ...devenir de ces bactéries...  
 ...colonne...  
 ...l'homme...

...des bifidobactéries et des lactobactéries en fait de la nature...  
 ...l'acte intestinal de l'homme et surtout par encore...  
 ...ment érudites, celle-ci est...  
 ...de travail...  
 ...devenir de ces bactéries...  
 ...colonne...  
 ...l'homme...

...des bifidobactéries et des lactobactéries en fait de la nature...  
 ...l'acte intestinal de l'homme et surtout par encore...  
 ...ment érudites, celle-ci est...  
 ...de travail...  
 ...devenir de ces bactéries...  
 ...colonne...  
 ...l'homme...

...des bifidobactéries et des lactobactéries en fait de la nature...  
 ...l'acte intestinal de l'homme et surtout par encore...  
 ...ment érudites, celle-ci est...  
 ...de travail...  
 ...devenir de ces bactéries...  
 ...colonne...  
 ...l'homme...

...des bifidobactéries et des lactobactéries en fait de la nature...  
 ...l'acte intestinal de l'homme et surtout par encore...  
 ...ment érudites, celle-ci est...  
 ...de travail...  
 ...devenir de ces bactéries...  
 ...colonne...  
 ...l'homme...

...des bifidobactéries et des lactobactéries en fait de la nature...  
 ...l'acte intestinal de l'homme et surtout par encore...  
 ...ment érudites, celle-ci est...  
 ...de travail...  
 ...devenir de ces bactéries...  
 ...colonne...  
 ...l'homme...

المجلة الزراعية  
 العدد 45/102

Agro  
 N° 45/102



**THE BRITISH LIBRARY**

This document has been supplied by or on behalf of, The British Library Document Supply Centre, Boston Spa, West Yorkshire LS23 7BQ United Kingdom

**WARNING:** Further copying of this document (including storage in any medium by electronic means), other than that allowed under the copyright law, is not permitted without the permission of the copyright owner or an authorised licensing body.

## Survie, dans l'intestin grêle, de *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium* sp, ingérés dans un lait fermenté

### Une base rationnelle à l'utilisation de probiotiques chez l'homme

Philippe MARTEAU (1), Philippe POCHART (2), Yoram BOUHNİK (1), Sémia ZIDI (1),  
Isabelle GODEREL (1), Jean-Claude RAMBAUD (1)

(1) INSERM U290, Hôpital Saint-Lazare, 107 bis, rue du Faubourg-Saint-Denis, F-75010 Paris;

(2) Département de Microbiologie et Immunologie, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Paris-XI, F-92296 Châtenay-Malabry.

#### RÉSUMÉ

La survie de *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium* sp a été quantifiée chez 6 sujets volontaires sains, après ingestion d'un repas comprenant, dans un ordre aléatoire, soit 100 g d'un lait fermenté contenant  $10^8$ /g *Lactobacillus acidophilus* et  $10^7$ /g *Bifidobacterium*, soit un lait fermenté stérilisé. Les *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium* étaient dénombrés dans le liquide iléal prélevé par aspiration continue pendant 8 h; les débits bactériens étaient déterminés grâce à la méthode de perfusion continue et lente d'un marqueur non absorbable. Les résultats (exprimés en  $\log_{10}$  UFC, moyennes  $\pm$  ES) étaient les suivants : après ingestion du lait fermenté, les débits de *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium* augmentaient respectivement de  $4,8 \pm 0,2$  et  $4,9 \pm 0,6$  à  $7,2 \pm 0,3$  et  $8,0 \pm 0,3$ ; sur les 8 h,  $8,3 \pm 0,2$  *Lactobacillus acidophilus* et  $8,8 \pm 0,1$  *Bifidobacterium* parvenaient à l'iléon, représentant 1,5 p. 100 et 37,5 p. 100 des *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium* ingérés. Les concentrations et quantités de *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium* transitant, vivants, dans le tube digestif sont donc compatibles avec l'expression d'effets physiologiques.

Mots-clés : Flore intestinale — Bifidobactéries — Lactobacilles — Produits laitiers fermentés — Probiotiques.

#### SUMMARY

**Survival of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* sp ingested in a fermented milk in the small intestine: a rational basis for the use of probiotics in man.**

Oro-ileal intubation was performed in 6 healthy volunteers who ingested, either 100 g of a fermented milk containing  $10^8$ /g *Lactobacillus acidophilus* and  $10^7$ /g *Bifidobacterium* sp or sterilized fermented milk along with a meal in random order. *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* were counted in the ileal fluid which was aspirated continuously for 8 h, and flow rates were calculated using the constant slow infusion of PEG 4000. After ingestion of fermented milk but not after control, hourly ileal flow rates of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* increased from  $4.8 \pm 0.2$  and  $4.9 \pm 0.6$  to  $7.2 \pm 0.3$  and  $8.0 \pm 0.3$ , respectively (mean  $\pm$  SE  $\log_{10}$  CFU).  $8.3 \pm 0.2$  *Lactobacillus acidophilus* and  $8.8 \pm 0.1$  *Bifidobacterium* were recovered in the ileum which represented 1.5 percent and 37.5 percent of the ingested bacteria, respectively. In conclusion, under usual conditions of fermented milk ingestion, a large number of living *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* pass through the upper gastrointestinal tract and reach the colon.

Key-words: Intestinal flora — Bifidobacteria — Lactobacilli — Fermented dairy products — Probiotics.

*Lactobacillus acidophilus* est présent physiologiquement dans la flore oropharyngée de nombreux sujets, mais également et surtout au sein de la flore colique où son niveau de population varie entre  $10^6$  et  $10^8$ /g de matières

fécales (1). Les bifidobactéries, quant à elles, constituent l'une des principales espèces de la flore colique physiologique dominante de l'homme (niveau de population entre  $10^8$  et  $10^{11}$ /g), aussi bien chez l'adulte que chez le nourrisson (1; 2). Des bactéries appartenant à ces deux genres sont utilisées depuis longtemps dans des préparations pharmaceutiques à des fins prophylactiques ou thérapeutiques, ainsi que pour la fabrication de laits fermentés (3-12).

Chez des sujets sains, nous avons observé que l'inges-

Tirés à part : Ph. MARTEAU, à l'adresse ci-dessus.

Article reçu le 21 février 1991, accepté le 26 juin 1991.

tion d'un lait fermenté contenant *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium bifidum* (Ofilus®, Yoplait) entraînait des modifications de certaines fonctions métaboliques de la flore fécale, notamment une augmentation de l'activité bêta-glucosidase, dont l'une des explications pouvait être la survie de ces bactéries alimentaires dans le tube digestif (8). Or, et bien que certains travaux qualitatifs aient montré la possibilité d'une survie de *Lactobacillus acidophilus* dans le jéjunum (13-15), cette dernière n'avait jamais été quantifiée de manière rigoureuse jusqu'ici. Dans un travail récent, nous avons adapté la technique de perfusion intestinale à l'étude du devenir de bifidobactéries présentes dans un lait fermenté consommé à jeun (16).

Le but de ce travail était donc de mesurer, par cette méthode directe et quantitative, la survie, à la fin de l'intestin grêle, des bactéries du produit laitier fermenté Ofilus® dans des conditions de consommation courantes.

## SUJETS ET MÉTHODES

Six sujets sains, âgés de 18 à 30 ans (2 hommes, 4 femmes), ont donné leur consentement éclairé pour participer à cette étude. Le premier jour, une sonde lestée était introduite par voie nasale et laissée libre de progresser jusqu'à ce que son extrémité atteigne le caecum, le point de recueil étant situé dans l'iléon. La position de cette sonde était vérifiée au début et à la fin de chaque période de perfusion par radioscopie par amplificateur de brillance, et les sujets devaient rester en position demi-assise de manière à éviter la migration de la sonde. Cette sonde permettait de déterminer le débit et la composition du liquide intraluminal selon la technique de perfusion lente d'un marqueur non absorbable (17). Elle comprenait un canal proximal servant à perfuser le marqueur non absorbable, un deuxième canal (situé 25 cm en aval du premier) servant à prélever le liquide iléal, et un troisième canal dont l'extrémité distante de 25 cm du point de recueil était lestée d'un sac en latex gonflable contenant 30 g de mercure. Le matin des deuxième et troisième jours, à 8 h, une perfusion iléale de sérum physiologique additionné de polyéthylène glycol (PEG 4000, 10 g/l, 2 ml/min) était débutée chez les sujets à jeun depuis 12 h. Le schéma du protocole est résumé sur la figure 1. Après une période d'équilibration de 60 min, le liquide iléal était recueilli par aspiration manuelle continue, à la seringue et sur un lit de glace. Les prélèvements étaient effectués à jeun, puis pendant les 8 h suivant l'ingestion du repas-test; ils étaient séparés par des périodes d'une heure, et analysés extemporanément.

Les repas-tests comprenaient un œuf, 125 g de purée de pommes de terre, 30 g de beurre, 30 g de fromage de gruyère, 100 g de pain, 30 g de confiture, 250 ml de thé ou de café, 10 g de sucre et un pot de 100 g de lait fermenté. Ce dernier était, dans un ordre aléatoire, soit un Ofilus® (Yoplait, Paris, France) contenant  $10^8$  *Lactobacillus acidophilus* (souche A1) et  $10^7$  *Bifidobacterium bifidum* (souche B1) par gramme, soit, dans la période contrôle, un yaourt dont les bactéries avaient été tuées par thermisation (70° C pendant 10 min). A chaque pot de lait fermenté, étaient ajoutés 2 ml d'une suspension contenant  $10^8$  spores de *Bacillus stearothermophilus* par millilitre (Merck, Darmstadt, Allemagne) utilisées comme marqueur du transit bactérien (18).

## DOSAGES

Le pH du liquide iléal était mesuré au moyen d'un pH-mètre. Les dénombrements bactériens étaient effectués à partir de dilutions décimales successives et extemporanées dans du sérum physiologique stérile ensemencées sur milieux gélosés. Les spores de *Bacillus stearothermophilus* étaient dénombrées après incubation à 65° C en aérobiose pendant 24 h sur gélose standard de dénombrement (Diagnostics Pasteur, Marne-la-Coquette, France). Les lactobacilles étaient dénombrés après 72 h d'incubation en anaéro-

## Repas test

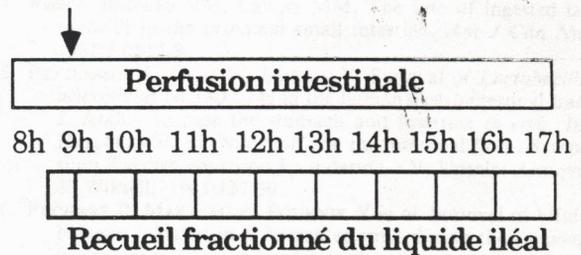


Fig. 1. — Schéma du protocole de perfusion iléale avec recueil fractionné utilisé chez les 6 sujets, 2 jours de suite, le repas test étant tiré au sort avec cross-over (lait fermenté ou contrôle).

Design of the protocol of intestinal perfusion with ileal fractionated collection which was used in the six subjects on two consecutive days. Test meal was randomized and consisted in a cross-over fashion of fermented milk or control.

biose à 37° C sur milieu MRS (Merck, Darmstadt, Allemagne) acidifié à pH 5,4 (19). Les bifidobactéries étaient dénombrées après 5 jours d'incubation en anaérobiose à 37° C sur milieu TPY rendu sélectif par addition d'acide propionique à raison de 0,5 p. 100 et dont le pH était ajusté à 5,0 (20). Le PEG était dosé par une méthode turbidimétrique (21).

## CALCULS

Les débits aqueux dans l'iléon terminal étaient calculés pour chaque échantillon selon la formule :

$$DR \text{ (ml/h)} = \frac{DP \text{ (ml/h)} \times PEG \text{ (P)}}{PEG \text{ (R)}}$$

où DR et DP représentent respectivement le débit iléal et le débit de perfusion, PEG (P) et PEG (R) les concentrations de PEG respectivement dans le liquide de perfusion et dans le liquide iléal. Les débits de chaque espèce bactérienne (exprimés en  $\log_{10}$  UFC/h) étaient calculés pour chaque échantillon en multipliant la concentration de bactéries (exprimée en  $\log_{10}$  UFC/ml) par le débit liquidien iléal (DR, exprimé en ml/h). Les pourcentages de survie de chaque espèce bactérienne étaient calculés en divisant la quantité totale de bactéries récupérées vivantes à l'iléon terminal pendant la période totale de recueil (somme de chaque période individuelle) par le nombre de bactéries présentes dans le produit ingéré. La concentration de bactéries dans l'iléon était calculée en divisant le débit bactérien par le débit liquidien vrai (DVrai = DR - DP).

## STATISTIQUES

Les résultats sont exprimés en logarithmes décimaux du nombre de bactéries par gramme de poids frais (moyenne  $\pm$  erreur standard). Les comparaisons ont été faites au moyen du test non paramétrique de Wilcoxon.

## RÉSULTATS

Le pH du liquide iléal n'était influencé par aucun des 2 repas-tests et oscillait entre 6,5 et 7,5. Les débits iléaux de lactobacilles et de bifidobactéries n'étaient pas modifiés par l'ingestion du produit contrôle (fig. 2). Après ingestion du produit Ofilus®, les débits iléaux de lactobacille-

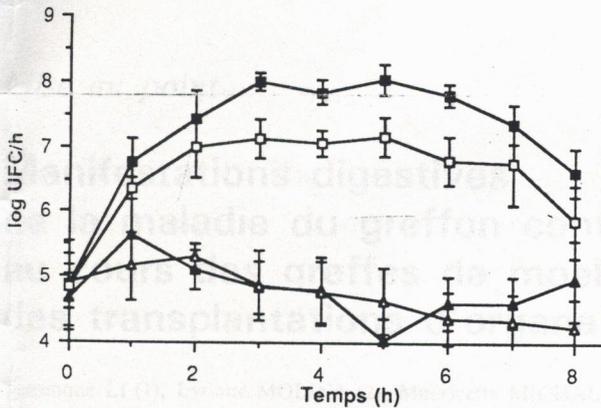


Fig. 2. — Débits de lactobacilles (symboles blancs) et de bifidobactéries (symboles noirs) recueillis au niveau de l'iléon terminal durant 8 heures après ingestion des repas (avec lait fermenté : carrés; période contrôle : triangles). Les résultats sont exprimés en moyennes  $\pm$  erreur standard sur la moyenne pour  $n = 6$ .

Ileal flow rates of lactobacilli (white symbols) and bifidobacteria (black symbols) during 8 hours following meals (with fermented milk: squares; control period: triangles). Results are expressed as means  $\pm$  SE ( $n = 6$ ).

Tableau 1. — Quantités de lactobacilles et de bifidobactéries ingérées et récupérées au niveau de l'iléon terminal durant les 8 heures après l'ingestion du repas.

Quantities of lactobacilli and bifidobacteria ingested and recovered in the ileum during 8 hours after meals.

	Ingérées	Récupérées	P
<i>L. acidophilus</i>	9,8 $\pm$ 0,2	8,3 $\pm$ 0,2	0,014
<i>B. bifidum</i>	9,2 $\pm$ 0,1	8,8 $\pm$ 0,1	0,023
Spores	8,1 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 0,1	NS

Les résultats sont exprimés en logarithmes décimaux du nombre de bactéries (moyenne  $\pm$  ESM pour  $n = 6$ ).

et de bifidobactéries augmentaient significativement parallèlement au passage des spores (fig. 2). Le tableau 1 exprime les résultats des quantités cumulées de lactobacilles, de bifidobactéries et de spores ayant atteint l'iléon terminal pendant la durée des tests. La quantité de spores récupérées n'était pas différente de la quantité ingérée; par contre, les quantités de lactobacilles et de bifidobactéries récupérées étaient significativement plus faibles que celles ingérées dans le lait fermenté (tableau 1). Le pourcentage de récupération des bifidobactéries était significativement supérieur ( $P = 0,022$ ) à celui des lactobacilles, avec une médiane de récupération de 1,5 p. 100 pour les lactobacilles et de 37,5 p. 100 pour les bifidobactéries. Les concentrations bactériennes vraies maximales atteintes dans l'iléon étaient de  $5,9 \pm 0,2$  pour les lactobacilles et de  $6,4 \pm 0,1$  pour les bifidobactéries.

## DISCUSSION

Très peu de travaux ont été jusqu'ici consacrés au devenir des bactéries alimentaires dans le tube digestif de l'homme.

Plusieurs auteurs ont constaté une survie de *Lactobacillus bulgaricus* et de *Lactobacillus acidophilus* dans l'intestin de l'homme (13-15, 22, 23). La plupart de ces études n'a pas permis de déterminer les débits exacts de ces bactéries, mais seulement leur concentration à un temps donné et à un endroit donné du tube digestif; néanmoins, la comparaison chez les mêmes sujets a montré que *Lactobacillus bulgaricus* survivait moins bien que *Lactobacillus acidophilus*, sans doute du fait d'une plus grande sensibilité à l'acide (23, 24). Enfin, un travail a montré que des bifidobactéries ingérées dans un lait fermenté résistaient à leur passage dans l'estomac (25).

Seuls 2 travaux ont permis de quantifier avec précision la survie de ces bactéries d'origine alimentaire dans l'intestin grêle de l'homme. Dans le premier (15), 1,3 p. 100 des *Lactobacillus acidophilus* ingérés dans 500 ml d'un lait fermenté était recueilli à l'iléon terminal d'un sujet iléostomisé. Dans le second (16), la survie de bifidobactéries ingérées dans 400 ml d'un lait fermenté et quantifiée par la méthode de perfusion iléale était de 23,5 p. 100. Notre travail montre que la survie de ces bactéries est comparable dans des conditions de consommation courante.

Les facteurs impliqués dans la survie des lactobacilles et des bifidobactéries durant leur passage dans le tube digestif sont, d'une part, les propriétés du vecteur et, d'autre part, la résistance intrinsèque de ces bactéries à l'acidité. Ainsi, s'il est bien connu que l'acidité gastrique constitue un moyen de défense efficace contre la plupart des bactéries ingérées (1), il est également bien établi que les produits laitiers fermentés ont un fort pouvoir tampon qui s'exprime aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* dans l'estomac ou le duodénum (22, 26), ce qui a pour conséquence de protéger les bactéries et leur activité, comme cela a été suggéré pour la lactase du yaourt (18, 22, 26). De plus, il a été montré *in vitro* que les lactobacilles résistent bien en milieu acide et que la présence de lait augmente cette résistance (24).

La survie de bactéries d'origine alimentaire dans l'intestin de l'homme soulève naturellement la question de ses éventuelles conséquences, notamment sur la physiologie de l'intestin grêle et sur celle du côlon. Dans notre étude, les concentrations bactériennes élevées atteintes dans l'intestin grêle après la prise du lait fermenté (environ  $10^6$ /ml) laissent présumer de la possibilité d'effets physiologiques de cette flore allochtone en transit dans l'organisme hôte (27). Ce chiffre est, en effet, du même ordre de grandeur que celui observé au cours de colonisations bactériennes chroniques du grêle, et bien supérieur à celui observé avec les bactéries du yaourt (*Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*) qui exercent, cependant, une activité probiotique certaine par l'activité lactasique qu'elles véhiculent (18, 22, 28). De même, le nombre total de ces bactéries parvenant au côlon étant élevé, cette survie constitue clairement l'une des explications possibles à des modifications fonctionnelles de la flore colique telles que la diminution de l'activité nitroréductase et l'augmentation de l'activité glucosidase que nous avons observées (8). Dans un récent travail, nous avons pu montrer que les bifidobactéries ingérées n'étaient pas détruites dans le côlon, mais éliminées vivantes dans les selles, et que le niveau de population fécale de bifidobactéries ingérées pouvait atteindre celui d'une bactérie appartenant à la flore dominante (29).

On définit les probiotiques comme des micro-organismes transitant vivants dans le tube digestif à des concentrations suffisantes pour exprimer certaines activités métaboliques (27, 30, 31). Bien que les fonctions physiologiques

des bifidobactéries et des lactobacilles au sein de la microflore intestinale de l'homme ne soient pas encore totalement élucidées, cette étude ouvre des perspectives intéressantes de travaux afin de déterminer avec précision le devenir de ces bactéries exogènes au sein de l'écosystème colique, ce qui devrait permettre d'aborder de manière rationnelle la question des effets éventuels des probiotiques chez l'homme.

## RÉFÉRENCES

1. SIMON GL, GORBACH SL. Intestinal flora and gastrointestinal function. In : JOHNSON LR, ed. Physiology of the gastrointestinal tract. New York : Raven Press, 1987:1729-47.
2. MITSUOKA T. *Bifidobacterium* ecology. In: Mission Scientifique de Recherche Nutritionnelle sur les Aliments Laitiers Frais, ed. Les laits fermentés. Actualités de la recherche. Paris : John Libbey/Eurotext, 1989:41-9.
3. COLOMBEL JF, CORTOT A., NEUT C., ROMOND C. Yoghurt with *Bifidobacterium longum* reduces erythromycin-induced gastrointestinal effects. *Lancet* 1987;2:43-.
4. GORBACH SL, CHANG TW, GOLDIN B. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus* gg. *Lancet* 1987;2:1519.
5. GOTZ V, ROMANKIEWICZ JA, MOSS J, MURRAY HW. Prophylaxis against ampicillin-associated diarrhea with a lactobacillus preparation. *Am J Hosp Pharm* 1979;36:754-7.
6. HITCHINS AD, DONOUGH FE. Prophylactic and therapeutic aspects of fermented milk. *Am J Clin Nutr* 1989;49:675-84.
7. ISOLAURI E, JALONEN T, JUNTUNEN M, RAUTANEN T, KOIVULA T. A human lactobacillus strain (*Lactobacillus* gg) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Ped Res* 1990;27:529.
8. MARTEAU Ph, POCHART Ph, FLOURIE B *et al.* Effect of chronic ingestion of a fermented dairy product containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* on metabolic activities of the colonic flora in man. *Am J Clin Nutr* 1990;52:685-8.
9. OKSANEN PJ, SALMINEN S, SAXELIN M *et al.* Prevention of traveller's diarrhea by *Lactobacillus* gg. *Ann Med* 1990;22:53-6.
10. SITONEN S, VAPAATALO H, SALMINEN S *et al.* Effect of *Lactobacillus* gg yoghurt in prevention of antibiotics associated diarrhoea. *Ann Med* 1990;22:57-9.
11. SALMINEN E, ELOMAA I, MINKKINEN J, VAPAATALO H, SALMINEN S. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures. *Clin Radiol* 1988;39:435-7.
12. KURMANN JA. Micro-organismes des laits fermentés. Aspects généraux, les bactéries, les levures, les moisissures, les souches et les organismes moins connus. In : Mission Scientifique de Recherche Nutritionnelle sur les Aliments Laitiers Frais, ed. Les laits fermentés. Actualités de la recherche. Paris : John Libbey/Eurotext, 1989:3-10.
13. CLEMENTS ML, LEVINE MM, RISTIANO PA, DAYA VE, HUGHES TP. Exogenous lactobacilli fed to man. Their fate and ability to prevent diarrheal disease. *Prog Fd Nutr Sci* 1983;7:29-37.
14. ROBINS-BROWNE RM, LEVINE MM. The fate of ingested lactobacilli in the proximal small intestine. *Am J Clin Nutr* 1981;34:514-9.
15. PETTERSSON L, GRAF W, SEVELIN V. Survival of *Lactobacillus acidophilus* NCDO 1748 in the human gastrointestinal tract. 2. Ability to pass the stomach and intestine *in vivo*. In : HALLGREN B, ed. Nutrition and the intestinal flora. Symposium Swedish Nutrition Foundation XV. Upsala: Almqvist & Wiksell, 1985:127-30.
16. POCHART P, MARTEAU P, BOUHNIC Y *et al.* Survival of bifidobacteria ingested in a fermented milk during their passage in the upper GIT: an *in vivo* study using an ileal perfusion technique in man. *Am J Clin Nutr* 1992 (*in press*).
17. MODIGLIANI R, RAMBAUD JC, BERNIER JJ. The method of intraluminal perfusion of the human small intestine. I. Principle and technique. *Digestion* 1973;9:176-92.
18. MARTEAU P, FLOURIE B, POCHART P, CHASTANG C, DESJEUX JF, RAMBAUD JC. Effect of the microbial lactase activity in yogurt on the intestinal absorption of lactose: an *in vivo* study in lactase deficient humans. *Br J Nutr* 1990;64:71-9.
19. DE MAN JC, ROGOSA M, SHARPE ME. A medium for the cultivation of lactobacilli. *J Appl Bacteriol* 1969;23:130-5.
20. BEERENS H. An elective and selective isolation medium for *Bifidobacterium* sp. *Let Appl Microbiol* 1990;11:155-7.
21. HYDEN S. A turbidimetric method of the determination of higher polyethylene glycols in biologic materials. *Ann R Agric Coll Sweden* 1956;22:139-45.
22. POCHART P, DEWIT O, DESJEUX JF, BOURLIUOX P. Viable starter culture,  $\beta$ -galactosidase activity and lactose in duodenum after yogurt ingestion in lactase-deficient humans. *Am J Clin Nutr* 1989;49:828-31.
23. LINDWALL S, FONDEN R. Passage and survival of *L. acidophilus* in the human gastrointestinal tract. *Int Dairy Fed Bull* 1984;21:179.
24. CONWAY PL, GORBACH SL, GOLDIN BR. Survival of lactic acid bacteria in the human stomach and adhesion to intestinal cells. *J Dairy Sci* 1987;70:1-12.
25. BERRADA N, LAROCHE G, LEMELAND JF, TONETTI H. Survie de bifidobactéries dans l'estomac de l'homme. In : Mission Scientifique de Recherche Nutritionnelle sur les Aliments Laitiers Frais, ed. Les laits fermentés. Actualités de la recherche. Paris : John Libbey/Eurotext, 1989:259-60.
26. MARTINI MC, BOLLWEG GL, LEVITT MD, SAVAIANO DA. Lactose digestion by yoghurt  $\beta$ -galactosidase: influence of pH and microbial cell integrity. *Am J Clin Nutr* 1987;45:432-6.
27. DUCLUZEAU R. Role of experimental microbial ecology in gastroenterology. In: BERGOGNE-BÉRÉZIN E, ed. Microbial ecology and intestinal infections. Paris: Springer-Verlag, 1989:7-26.
28. KING CE, TOSKES PP. Small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1979;76:1035-55.
29. BOUHNIC Y, POCHART P, MARTEAU P, FLOURIE B, GODEREL I, RAMBAUD JC. Survival and kinetics in the human colon of *Bifidobacterium* sp. ingested in a fermented dairy product (*abstr*). *Gastroenterology* 1991;100:A516.
30. FULLER R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991;32:439-42.
31. MARTEAU P, POCHART P. Effect of probiotics on intestinal metabolism. *Eur J Clin Nutr* 1992 (*in press*).