

LES PROBIOTIQUES

Dr Jean Marc ROBIN,
Armelle ROUCHY

Les probiotiques sont présents dans les produits fermentés (yaourt et laits fermentés). Sous forme de compléments alimentaires, leur concentration est plus élevée et ils sont exemptes de lactose. Leur intérêt est non seulement fonctionnel pour améliorer la physiologie digestive et l'immunité, mais aussi thérapeutique pour le traitement de certaines pathologies digestives.

La flore endogène.

Les êtres humains naissent axéniques. En 1 à 2 jours, une flore microbienne spécifique se développe et s'organise sous forme de populations, en état d'équilibre, le long du tube digestif. Cette flore microbienne se divise en trois groupes :

- A) La flore dominante composée de *Bifidobacterium* et *Bacteroides*
- B) La flore sous-dominante composée en particulier de *Lactobacillus*
- C) La flore contaminante, potentiellement pathogène mais théoriquement absente.

Globalement, on trouve dans le tractus digestif environ 10^{14} bactéries appartenant à plus de 200 espèces différentes : cela signifie que l'on héberge dans notre tube digestif 10 fois plus de bactéries que de cellules constituant notre organisme ! La flore microbienne de l'estomac est très pauvre (moins de 1000 CFU/ml) et renferme quelques bactéries capables de résister aux conditions dysgéniques du milieu (ph 1 à 2). La flore microbienne de l'intestin grêle augmente progressivement du duodénum jusqu'à l'iléon (de 10^3 CFU/ml à 10^7 CFU/ml) avec une augmentation progressive des bactéries anaérobies. Le fait que la population microbienne reste faible est important à retenir pour expliquer les effets des bactéries ingérées avec les aliments. Enfin, la microflore du colon est très abondante (10^{11} CFU/ml). Elle est majoritairement représentée par des bactéries anaérobies strictes qui représentent la population dominante. Elle est responsable de nombreuses activités physiologiques et/ou toxiques pour l'hôte.

Cette flore microbienne intestinale est endogène : elle est présente de façon permanente dans l'intestin et est capable de s'y multiplier. Elle exerce de nombreuses fonctions physiologiques (fermentation...) et a un effet de barrière face à la colonisation par des micro-organismes pathogènes. La résultante pour l'hôte est souvent bénéfique mais peut être parfois néfaste ; ainsi, le rôle de la flore endogène est suspecté dans la pathogénie des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin et des cancers coliques. L'idée d'administrer de nouveaux micro-organismes afin de moduler la flore endogène dans un sens bénéfique, ou plus simplement d'utiliser leurs propriétés métaboliques, est ancienne et a conduit à introduire le terme de probiotique.

Définition des probiotiques.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur l'organisme hôte en améliorant les propriétés de sa flore intestinale. Il s'agit le plus souvent de bactéries ou de levures présentes soit dans des aliments, notamment les produits laitiers fermentés, soit dans des compléments alimentaires sous forme lyophilisée. Les micro-organismes tués par la chaleur ne répondent pas à la définition des probiotiques, même si certains effets thérapeutiques leur ont été attribués.

Il existe 4 grands groupes de probiotiques :

A) Les ferments lactiques

Ils sont capables de produire de l'acide lactique par la fermentation de certains sucres comme le lactose. Ils sont regroupés en 2 catégories, en fonction de leur morphologie : les lactobacilles (*Lactobacillus bulgaris*, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei*) et les coques (*Enterococcus* et *Streptococcus*)

B) Les bifidobactéries

D'origine humaine ou animale, elles appartiennent à la flore intestinale normale et possèdent une bonne résistance aux sucs gastriques. La population de *Bifidobacterium* diminue avec l'âge et leurs espèces varient selon l'âge.

C) Les différentes levures de type *Saccharomyces*

Elles sont principalement utilisées par l'industrie agroalimentaire.

D) Les autres bactéries sporulées, dont *Bacillus subtilis* et *cereus*.

Les genres bactériens les plus utilisés sont *Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *Enterococcus faecium* et *Saccharomyces*. Le nombre de micro-organismes vivants présents dans chaque produit est très élevé.

Les probiotiques peuvent être considérés comme un moyen de véhiculer des principes actifs qu'ils contiennent (enzymes, composants de paroi, peptides immunomodulateurs, substances antibactériennes...) jusqu'à leurs cibles d'action dans le tractus digestif. Ils peuvent avoir des effets soit directs soit indirects en agissant via des modifications de l'immunité et de la flore. Ils agissent en particulier en inhibant les bactéries indésirables, en neutralisant les produits toxiques, en améliorant la digestibilité de la ration alimentaire et en stimulant l'immunité. Ils sont également une source de vitamines (essentiellement du groupe B), et de sels minéraux assimilables.

Intéraction des probiotiques avec la flore endogène

Les effets des probiotiques sur la composition de la flore endogène sont paradoxalement assez mal connus si l'on excepte la survie du probiotique lui-même. Une modification reproductible d'activités enzymatiques bactériennes fécales, telles que la bêta-glucuronidase, l'azoréductase ou la nitroréductase, a en revanche été démontrée.

Dans la mesure où la nature exacte des principes actifs est souvent inconnue, c'est la capacité des micro-organismes à survivre aux différents étages du tube digestif qui est étudiée. Les concentrations de probiotiques véhiculés vivants aux différents étages du tube digestif sont influencées par le pourcentage de survie des probiotiques

et par leurs quantités ingérées. La capacité de survie varie beaucoup entre les genres et les souches. Certains probiotiques sont détruits dès leur passage dans l'estomac, alors que d'autres, tels des *Bifidobacterium*, *L. plantarum* ou *L. acidophilus*, traversent l'intestin grêle et parfois même le côlon à haute concentration : ainsi, les bifidobactéries et les lactobacilles acidophiles délivrés vivants dans l'estomac représentent respectivement 67 % et 64 % des quantités ingérées. La fraction des probiotiques survivant jusqu'à la fin de l'intestin grêle est significativement influencée par la présence et la quantité de bile. Celle-ci représente dans des conditions expérimentales simulant la physiologie 24 % et 10 % des quantités ingérées.

■ La possibilité d'une colonisation durable du tube digestif par un probiotique était jusqu'à peu considérée comme impossible en raison d'un grand déséquilibre de force en faveur de l'écosystème endogène. La flore est quantitativement plus abondante et occupe les sites d'adhérence au niveau du tube digestif. Deux études récentes ont montré que des souches adhérentes de *L. plantarum* et *L. rhamnosus* pouvaient coloniser de manière prolongée une partie du tube digestif. Les probiotiques pourraient agir en limitant l'implantation des germes pathogènes par compétition au niveau des sites de fixations pour la colonisation.

■ Les probiotiques pour lutter contre les bactéries pathogènes. L'inhibition des bactéries indésirables ou pathogènes par les probiotiques peut se faire de différentes façons. La production d'acides organiques (acide lactique ou acide acétique) à partir de glucides ingérés lors de la prise alimentaire limite, en abaissant le pH, le développement des *Escherichia coli* et des *Salmonella*. La baisse des coliformes dans le tube digestif serait due au pH très bas. Ce faible pH est obtenu grâce à l'apport de lait acidifié par de l'acide lactique. En milieu humide, les lactobactéries produisent du peroxyde d'hydrogène inhibiteur de nombreuses souches bactériennes pathogènes, mais respectant l'écosystème des bactéries elles-mêmes. Cette production de peroxyde d'hydrogène et d'acide lactique peut bloquer le développement de certaines espèces pathogènes comme le virus de la fièvre aphteuse, certains virus de la poliomyélite, certains champignons comme le *Candida Albicans*, ou encore certaines bactéries comme *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium butyricum*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella*. De plus, l'acidification favoriserait la régulation du transit intestinal.

■ Les probiotiques pourraient également réprimer la croissance des bactéries pathogènes par production de substances antimicrobiennes, de type bactériocine. De même, certaines souches utilisées comme probiotiques possèdent la capacité de déconjuguer les sels biliaires : les formes déconjuguées ont un pouvoir inhibiteur plus important sur le développement des bactéries que les formes conjuguées. La 7- α -déshydroxylase bactérienne est l'enzyme clé de la transformation des acides biliaires primaires en secondaires. Le pH module son activité et un milieu acide l'inactive.

■ Par ailleurs, les probiotiques pourraient agir en inhibant l'implantation des germes pathogènes par compétition pour la colonisation. Certains probiotiques ont une capacité d'adhérence à l'épithélium digestif, ceci peut être étudié in vitro avec des lignées cellulaires immortalisées, et/ou au mucus intestinal. Cette propriété pourrait constituer un avantage écologique favorisant les chances d'inter-

relations étroites avec l'épithélium entérocytaire et le système immunitaire local. Certains Lactobacilles adhèrent aux villosités intestinales et inhibent la fixation d'*Escherichia coli* entéropathogènes.

Enfin, l'implantation des germes indésirables pourrait être également empêchée, par des probiotiques, par la consommation des nutriments nécessaire au développement des souches pathogènes.

■ Le rôle antitoxique des probiotiques

Les probiotiques interviennent très certainement dans la neutralisation de produits toxiques. Ils provoqueraient une atténuation du catabolisme intradigestif et une orientation de la microflore intestinale pour réduire l'absorption des substances toxiques (ammoniac, amines et indoles) et diminuer les bio transformations des sels biliaires et des acides gras en produits toxiques. Les bactéries probiotiques auraient aussi la capacité de produire des métabolites susceptibles de neutraliser in situ certaines toxines bactériennes.

■ Les probiotiques pour améliorer la digestion et traiter les troubles digestifs.

Les probiotiques permettent d'améliorer la digestibilité de nombreux nutriments : leur rôle essentiel est de garantir une bonne hygiène digestive en favorisant la dégradation et l'absorption de certains aliments.

L'intolérance au lactose est due à l'absence de l'assimilation du lactose, le principal glucide du lait. Celle-ci est la conséquence d'un défaut de synthèse de la lactase, l'enzyme digestive du lactose. Cette anomalie provoque de nombreux troubles gastro-intestinaux chez les sujets sensibles. De multiples travaux ont montré que la lactase véhiculée par certaines bactéries lactiques participait dans l'intestin à la digestion du lactose. La lactase retrouvée dans les bactéries du yaourt a une membrane qui est très facilement attaquée par les acides biliaires (sécrétés lors de la digestion). Ceci explique l'excellente digestion du lactose du yaourt (90 %) (contenant les deux bactéries *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*) chez les sujets pourtant déficients en lactase. En pratique clinique, le remplacement du lait par du yaourt conduit à une meilleure absorption et à une meilleure tolérance du lactose chez les sujets présentant une intolérance primaire au lactose ou une intolérance secondaire survenant au cours de diarrhées persistantes ou après résection intestinale étendue.

■ Les probiotiques facilitent aussi la digestion de glucides plus complexes que le lactose : c'est le cas de certaines souches glycolytiques. Les probiotiques améliorent ainsi l'utilisation de la ration alimentaire de manière indirecte en agissant sur la microflore intestinale ou au niveau des cellules épithéliales du tube digestif de l'hôte. Les probiotiques stimulent l'activité enzymatique des microorganismes endogènes permettant ainsi une meilleure assimilation des aliments. Ils stimulent également l'activité lactase, invertase et maltase des cellules épithéliales du tractus digestif. De plus, la digestibilité de la ration alimentaire est augmentée par la prédigestion des facteurs antinutritionnels tels que l'acide phytique et les glucosinates en substrats assimilables par l'hôte. Les probiotiques permettent aussi d'améliorer l'assimilation des acides aminés essentiels pour l'hôte en inhibant l'action destructrice des désamidonnages et des décarboxylases bactériennes excrétées par la microflore du tube digestif. De même, les probiotiques peuvent synthétiser des acides aminés essentiels.

■ La flore intestinale et certains probiotiques semblent capables de moduler la perméabilité intestinale aux protéines, aux macromolécules, aux antigènes et aux bactéries (translocation). Des travaux sont donc entrepris à la recherche d'une efficacité clinique potentielle des probiotiques dans les situations caractérisées par une inflammation intestinale ou une perméabilité intestinale accrue. L'administration de *L. reuteri*, *L. plantarum* et d'autres lactobacilles s'est avérée capable de diminuer la translocation bactérienne et de moduler l'insuffisance hépatique chez les rats atteints d'une insuffisance hépatique expérimentale induite par galactosamine.

■ Il semblerait que la biodisponibilité des minéraux, notamment celle du calcium, du fer, du zinc, du manganèse, du cuivre et du phosphore soit augmentée dans les produits laitiers fermentés par rapport à celle du lait. Les *Lactobacillus* sont normalement exigeants en vitamine B pour leur développement. Mais ces bactéries, dans certains cas, sont capables de synthétiser des vitamines B : La thiamine (B1), la riboflavine (B2), la niacine (B3), l'acide pantothénique (B5), la pyridoxine (B6), l'acide folique (B9) et la cyanocobalamine (B12)... Les produits fermentés contiennent donc une quantité élevée de vitamines et de minéraux facilement assimilables par l'organisme. Les bifidobactéries agissent sur la digestion en modifiant la morphologie et la physiologie du système gastro-intestinal de l'hôte. Ils influencent la maturation et le renouvellement des entérocytes (cellules du système digestif). Ils sont également impliqués dans la dégradation et la régénération des mucines intestinales.

■ De plus, les bifidobactéries sont également capables, en plus de synthétiser de nombreuses vitamines, de synthétiser de nombreux acides aminés : l'alanine, la valine, la thréonine et l'acide aspartique. De plus, ils ne produisent à partir des glucides que de l'acide lactique L + la seule forme assimilable par l'homme.

■ Les Lactobacilles peuvent avoir aussi des effets sur la constipation. Son administration même à faible dose améliore le transit intestinal et permet de réduire l'utilisation de laxatifs. Les laxatifs ont l'inconvénient majeur d'éliminer, en plus du bol fécal, différentes substances essentielles à l'organisme comme les acides aminés, les minéraux... Des effets bénéfiques sur la constipation ont été obtenus en utilisant des souches de Bifidobactérium. Ces effets n'ont été obtenus uniquement avec les bactéries vivantes. Les bactéries lactiques modifient l'équilibre de la flore microbienne intestinale provoquant de ce fait une excitation de la muqueuse et des muscles. Cet effet est amélioré par un apport quotidien de fibres.

■ Plusieurs essais randomisés contrôlés ont montré l'efficacité de souches probiotiques pour prévenir les perturbations digestives liées à l'antibiothérapie.

■ De même, la capacité des probiotiques pour prévenir la diarrhée du voyageur a fait l'objet de nombreuses études. La souche *Lactobacillus GG* est efficace en prévention de la turista. L'administration du probiotique durant la période à risque a permis de réduire l'apparition des diarrhées de 39,5 % chez les sujets traités.

■ Ces différentes propriétés font que l'utilisation des Bifidobactérium comme probiotique permet d'améliorer les bénéfices nutritionnels de l'hôte. La production d'enzymes par les probiotiques favorise la digestibilité de l'alimentation.

■ Influence des probiotiques sur le système immunitaire L'intestin est un organe immunitaire très particulier. Sa muqueuse représente la plus grande surface de contact entre le monde extérieur et le système immunitaire de l'homme. Soumise à de multiples agressions d'agents infectieux, cette muqueuse contient tous les éléments capables d'assurer la défense de l'organisme. La muqueuse intestinale contient un nombre de cellules immunes très important : c'est le premier organe lymphoïde de l'organisme. On dénombre au moins autant de cellules immunitaires dans la muqueuse intestinale, principalement dans l'intestin grêle, que dans l'ensemble des autres organes lymphoïdes (thymus, rate, moelle osseuse, ganglions, cellules lymphoïdes circulantes). Mais parallèlement, le tube digestif contient, chez l'homme, environ 10^{14} bactéries principalement présentes dans l'iléon et le côlon. Cette dualité, contradictoire en apparence, a des conséquences sur la physiologie du système immunitaire intestinal : il va devoir « tolérer » les protéines étrangères à l'organisme comme les protéines alimentaires et celles des bactéries intestinales, en même temps qu'il devra développer des défenses immunitaires contre les germes entéropathogènes. Inversement, la présence des bactéries intestinales va fortement influencer son développement et son fonctionnement et entraîner des conséquences sur l'immunité de l'hôte. Les deux fonctions très importantes du système immunitaire intestinal sont la synthèse d'anticorps appartenant à une classe particulière d'immunoglobulines, les IgA, et la tolérance orale.

■ De nombreuses études réalisées chez l'animal ont montré que l'administration orale de divers probiotiques pouvait moduler certains composants de la barrière immunitaire au niveau muqueux et systémique. Quatre travaux ont montré que l'ingestion chez l'homme de fortes quantités de bactéries du yaourt augmentait la capacité des lymphocytes à sécréter diverses cytokines, notamment l'interféron gamma après stimulation. Plusieurs essais randomisés contrôlés ont montré que la souche de *Lactobacillus rhamnosus GG* administrée à des enfants atteints de gastro-entérite à rotavirus raccourcissait significativement la durée de la diarrhée. L'équipe d'Isolauri a montré que l'administration de ce probiotique pouvait entraîner une augmentation de l'immunité non spécifique. Cela était reflété par une nette augmentation des cellules circulantes capables de sécréter des immunoglobulines. Au moment de la convalescence, 90 % des nourrissons du groupe recevant le probiotique contre seulement 46 % de ceux recevant le placebo, avaient développé une réponse en anticorps spécifique IgA contre les rotavirus. Les mêmes auteurs ont rapporté que l'immunogénicité d'un vaccin oral antirotavirus pouvait être augmentée par l'administration simultanée de *L. rhamnosus GG*. Dans une étude, des souriceaux nouveau-nés étaient mieux protégés contre une infection à rotavirus si leur mère allaitante recevait une immunisation orale contre le rotavirus en association au probiotique *Bifidobactérium breve YIT* que si elle le recevait seul.

■ De nombreux effets protecteurs de certains probiotiques contre des infections intestinales ont été démontrés sur des modèles animaux. Les mécanismes impliqués incluent la production d'acide, de peroxyde d'hydrogène, de substances antimicrobiennes, la compétition pour des nutriments ou des récepteurs d'adhésion, des actions antitoxines et la stimulation du système immunitaire. Plusieurs essais ouverts réalisés chez l'homme ont suggéré que certains probiotiques pourraient intervenir dans l'éradication de certaines bactéries pathogènes chez des

porteurs chroniques de salmonelles, *Campylobacter* ou *Clostridium difficile*. Plusieurs travaux ont démontré un effet thérapeutique significatif et intéressant de plusieurs probiotiques, notamment *Lactobacillus rhamnosus GG*, pour raccourcir la durée de la diarrhée en cas de gastro-entérite. Un essai randomisé contrôlé a montré que l'administration chez des nourrissons hospitalisés de *Bifidobacterium sp.* et *S. thermophilus* diminuait significativement le risque de diarrhée et de portage de rotavirus.

■ Des probiotiques protecteurs du cancer ?

La flore endogène et le système immunitaire jouent tous deux un rôle dans la modulation de la cancérogenèse colique. Ces paramètres pouvant être influencés par des probiotiques, un certain nombre de travaux en utilisant ont été réalisés chez l'animal puis chez l'homme pour tenter de prévenir la cancérogenèse. Plusieurs auteurs ont montré que certains probiotiques pouvaient diminuer l'activité d'enzymes, de mutagènes ou des acides biliaires secondaires dans les selles, qui pourraient chacun être impliqués dans la cancérogenèse colique. De même, l'administration orale de divers probiotiques diminue la carcinogénicité de l'azoxymétane chez le rat, et notamment l'apparition de cryptes aberrantes. Boutron et al. ont observé un moindre risque d'adénome colique de grande taille chez les sujets consommant du yaourt plus de trois fois par semaine. Deux essais randomisés contrôlés ont montré que l'administration orale de *L. casei* diminuait de manière significative le risque de récurrence de tumeur superficielle de la vessie chez l'homme. Il est intéressant de noter que cette maladie se traite d'ailleurs souvent par injections intravésicales de BCG, traitement conceptuellement proche de celui des probiotiques.

■ Une nouvelle indication des probiotiques : la cirrhose hépatique.

Les probiotiques peuvent de même intervenir en cas de cirrhose en modifiant la circulation sanguine au niveau du système porte hépatique. Des observations ont été faites sur un patient : l'homme âgé de 76 ans est atteint d'une hépatite C. Les complications ont évolué vers une cirrhose et des varices œsophagiennes. Le patient est traité avec de forte concentration de probiotiques (6 g/j de bactéries d'acide lactique à 10^{11} /g) pendant 1 mois. On y retrouve du *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacteria*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, et *Streptococcus faecium*. Vient ensuite un mois de repos puis l'homme reprend un second mois de traitement. À la fin du premier mois de traitement, la vitesse sanguine et le flux sanguin au niveau de la veine porte hépatique étaient augmentés. Par contre, après le mois de répit, les valeurs de ces deux paramètres étaient revenues à celles antérieures. Après le second cycle du traitement, la vitesse sanguine et le flux sanguin au niveau de la veine porte hépatique étaient augmentés significativement par rapport aux valeurs initiales. Par contre, la vitesse sanguine et le flux sanguin au niveau de la veine splanchnique étaient très réduits après le premier mois de traitement et cette réduction était maintenue pendant la période de répit et la seconde période de traitement. Ces paramètres hémodynamiques de la circulation sanguine au niveau de la veine porte hépatique étaient étroitement liés aux variations de la composition de la flore digestive endogène. On retrouve, chez les malades atteints d'une cirrhose du foie, de nombreux changements de la flore microbienne et celle de l'intestin grêle est en général augmentée. C'est pourquoi, des antibiotiques sont fréquemment administrés pour réduire la microflore digestive et pour limiter la production

de médiateurs qui peuvent aboutir à une encéphalopathie hépatique, à une hypertension au niveau du système porte hépatique et aux saignements des varices œsophagiennes. Les auteurs estiment que les infections bactériennes peuvent avoir une place dans la pathogénèse des conséquences hémodynamiques que l'on retrouve chez des patients atteints d'une cirrhose. On recommande tout de même une probiothérapie orale avec une forte concentration de probiotiques de façon à mieux contrôler la pression portale. La recolonisation du tube digestif par des lactobactéries permettrait de changer favorablement l'hémodynamique de la circulation portale hépatique sans pour autant aboutir à une résistance aux antibiotiques.

■ En conclusion

Les probiotiques trouvent leurs principales indications dans les troubles gastro-intestinaux: infections digestives bactériennes et virales, intolérance au lactose, diarrhées, gaz, ballonnements, constipations... Ils devraient être utilisés pour réensemencer la flore intestinale après une antibiothérapie. Une probiothérapie serait utile en traitement adjuvant de l'ulcère gastro-duodéal et de la cirrhose. Une supplémentation appropriée en probiotiques peut aboutir à des modifications vasculaires dans le système hépatique et donc améliorer les fonctions du foie. Elle pourrait avoir un intérêt en prévention des cancers du colon, chez les sujets prédisposés aux adénomes coliques.

Les probiotiques sont à consommer de préférence soit au moins 1/2 heure avant le repas, soit bien après le repas. Leur consommation est à répartir en plusieurs prises au cours de la journée.

• Bibliographie

- 1) BOURLIOUX P. *Composition, variations et rôles de la flore intestinale humaine.*
- 2) BOUTRON-RUAULT MC. *Revue de nutrition pratique, Bifidus et Probiotiques, Influence des Bifidobactéries dans la cancérogenèse. INSERM U290, Hôpital St Lazare, 1998.*
- 3) CLOT Jacques. *Le rôle de certains probiotiques sur la flore intestinale et l'immunité. Quel enjeu pour la nutrition de demain? Immunité de la muqueuse intestinale. Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Saint-Éloi, Montpellier, Medec, 1996.*
- 4) DE SANTIS A, FAMULARO G, DE SIMONE C. *Probiotics for the Hemodynamic Alterations of Patients With Liver Cirrhosis. Am J Gastroenterol. Janvier, 2000;95(1):323-324.*
- 5) HAGIAGE M. *La flore intestinale de l'équilibre au déséquilibre, Vigot, 1994.*
- 6) MARTEAU Ph, POCHART Ph, BOUHNİK Y, RAMBAUD J-C. *Écologie microbienne, Survie et effets de Lactobacilles acidophiles et Bifidobactéries de produits laitiers fermentés dans le tube digestif de l'homme. Cah. Nutr. Diet, XXIX, 6, 1994.*
- 7) MARTEAU P, RAMBAUD J-C. *Probiotiques en gastroentérologie. Hépatogastro n°4, vol 5, 1998.*
- 8) MOREAU M-C. *Les probiotiques : des micro-organismes bénéfiques pour notre système immunitaire ? UEPSD, INRA, Jouy-en-Josas.*
- 9) MOREAU M-C, NUYS V, RAIBAUD P. *Effet de l'ingestion d'un lait fermenté sur la stimulation de l'immunité chez la souris axénique. Écologie microbienne. Cah. Nutr. Diet., XXIX, 6, 1994.*
- 10) TOURNIER-CHÂTEAU N, LARPENT J-P, CASTELLANOS M-I, LARPENT J-L. *Les probiotiques en alimentation animale et humaine. Lavoisier Tec&Doc., Paris, 1994.*