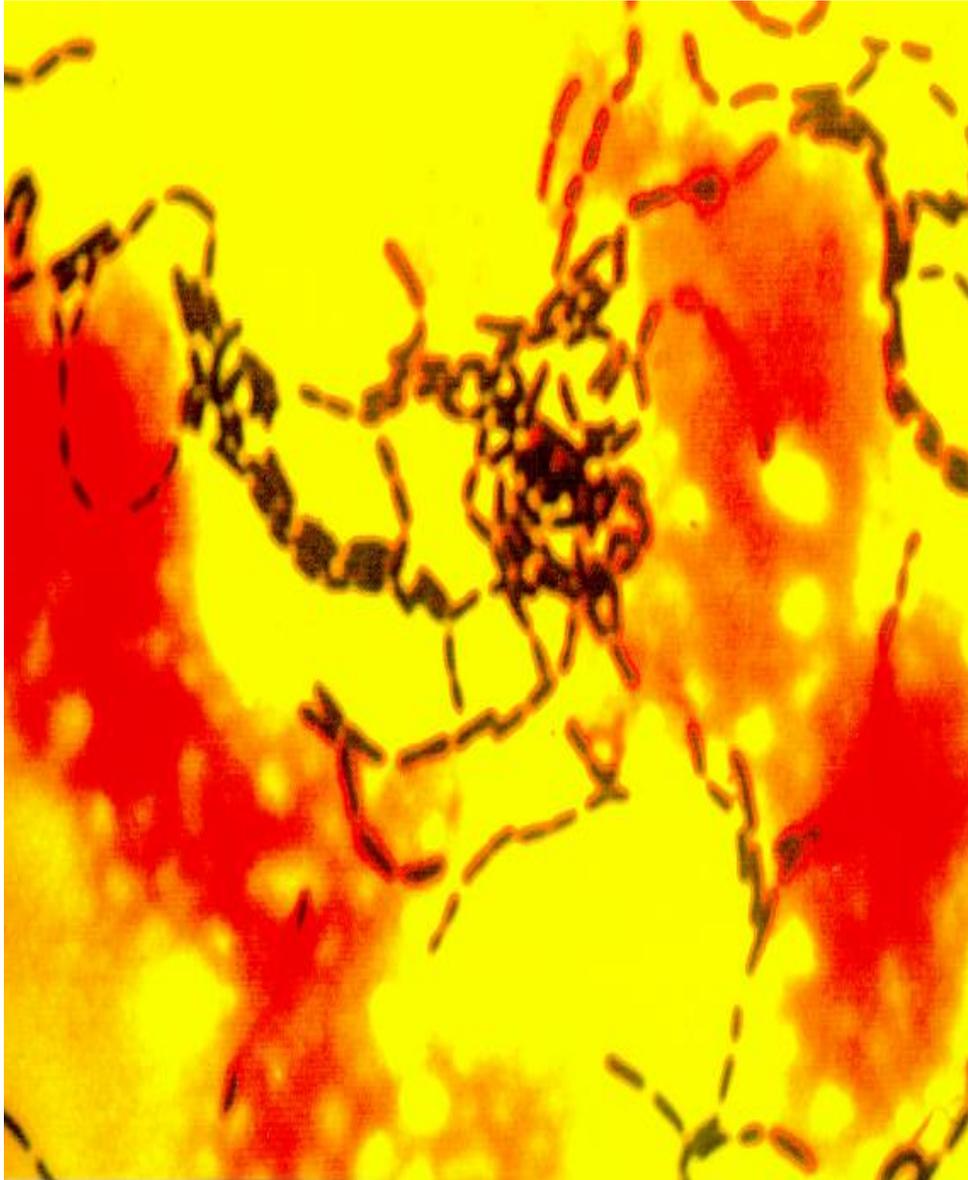


# Aperçu scientifique sur *Lactobacillus GG*



- Aperçu scientifique
- Aperçu des études cliniques



---

# Table des matières

---

## 1. Introduction

## 2. Définition Probiotique

## 3. Lactobacillus GG (LGG)

- 3.1 LGG, le lactobacille le mieux étudié au monde
- 3.2 Innocuité de LGG
- 3.3 La colonisation de l'appareil digestif par LGG
  - 3.3.1 La survie au passage par l'estomac et l'intestin
  - 3.3.2 Adhérence à la muqueuse intestinale
  - 3.3.3 Activités antimicrobiennes
- 3.4 L'action de LGG dans l'appareil digestif
  - 3.4.1 Action chez le prématuré
  - 3.4.2 Action chez le nouveau-né
  - 3.4.3 Action chez l'adulte
- 3.5 Études sur la prévention
  - 3.5.1 Diarrhées associées aux antibiotiques
  - 3.5.2 Diarrhées des voyageurs
  - 3.5.3 Autres études
- 3.6 Études thérapeutiques
  - 3.6.1 Colites à *Clostridium difficile*
  - 3.6.2 Diarrhées à rotavirus
  - 3.6.3 Autres études
- 3.7 Immunostimulation et allergies alimentaires

## 4. Résumé

## 5. Index de littérature

- Annexes**
  - Aperçu des tests cliniques avec LGG**
  - Informations sur Aktifit<sup>PLUS</sup> à LGG**
  - Informations sur le yaourt 4PLUS à LGG**

# Aperçu scientifique sur *Lactobacillus GG*

Dr. Albin Dubach, Leiter Analytik/Mikrobiologie, Emmi Schweiz AG, 6032 Emmen

## 1. Introduction

L'idée qu'il existe des bactéries dont l'effet serait bénéfique pour la santé a été présentée pour la première fois par le lauréat du prix Nobel russe Elie Metchnikoff au début du 20<sup>ème</sup> siècle. La conclusion de ses travaux était que l'on peut annuler les effets pathogènes de certaines bactéries par l'adjonction de bactéries d'acide lactique (comme par ex. des lactobacillus provenant de yaourts bulgares) et prolonger la vie en consommant régulièrement des yaourts. Au vu de ces études, la consommation de produits à base de lait caillé s'accrut fortement en Europe et en Amérique du Nord jusqu'aux années 20; après quoi l'intérêt s'atténuait, et la consommation diminuait. Au début des années 60, la flore intestinale fut l'objet de recherches plus intensives, et on étudia de manière approfondie les interactions entre entérobactéries et leurs effets sur des animaux préalablement débarrassés de leurs bactéries. En outre, un effet stimulant pour la recherche au cours des 15 dernières années a été la conscience croissante des consommateurs en matière de santé, avec le changement des modes d'alimentation humaine qui s'est ensuivi. La demande accrue de produits naturels et bénéfiques pour la santé, tels que les denrées alimentaires fermentées ou encore les cultures bactériennes utilisées comme médicaments pour la prévention des diarrhées ont incité l'industrie à mettre au point et à commercialiser de nouveaux produits.

Encore aujourd'hui, on connaît les bactéries et autres micro-organismes principalement comme agents pathogènes à maintenir sous contrôle au moyen d'antibiotiques. Par contre, en ce qui concerne la capacité des bactéries à contribuer à la santé, c'est-à-dire, à avoir des effets probiotiques (grec: pro bios = pour la vie, «favorisant la vie»), les connaissances restent toujours limitées. Non seulement les bactéries exercent une action probiotique, mais sans leur présence dans l'appareil digestif aucune vie normale ne serait possible pour l'être humain et l'animal. La microflore intestinale revêt, chez l'être humain, une importance fondamentale du fait de ses fonctions essentielles pour la vie, qui sont entre autres:

- la constitution et la préservation d'une barrière microbienne contre les germes "étrangers";
- l'alimentation de la muqueuse intestinale en substrats riches en énergie;
- les influences exercées sur le système immunitaire associé à l'intestin;
- la stimulation de la motilité intestinale;
- la production de vitamines;
- la déconjugaison des acides biliaires, etc.

La surface de l'intestin, au total 150 à 200 m<sup>2</sup>, constitue une énorme surface d'échanges avec l'environnement. L'adulte héberge environ 10<sup>14</sup> micro-organismes vivant, un nombre 10 fois supérieur à celui des cellules constituant l'organisme (Holzapfel et al., 1998). Dès la naissance, l'intestin est colonisé par des micro-organismes, du fait du contact avec la mère. 48 heures après la naissance, on peut mettre en évidence, dans les premières fèces du nouveau-né, de 10<sup>9</sup> à 10<sup>10</sup> bactéries par gramme, essentiellement des espèces appartenant à la famille des entérobactériacées et aux genres *Staphylococcus* et *Streptococcus*. Entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour apparaissent des espèces anaérobies des genres *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium* et *Lactobacillus*, qui deviennent dominantes 1 semaine après la naissance, avec environ 10<sup>10</sup> à 10<sup>11</sup> par gramme de fèces. La flore qui prédominait jusqu'alors

est réduite de plusieurs ordres de grandeur. Ces conditions demeurent stables pendant l'allaitement, en raison de la composition relativement constante du lait maternel. Lors du sevrage et du passage à une autre alimentation, la microflore intestinale subit un autre changement fondamental: les espèces des genres *Bacteroides*, *Eubacterium* et *Peptostreptococcus* prolifèrent, tandis que la proportion des bifidobactéries se réduit d'un facteur 10 à 100. Les teneurs en lactobacilles, en *Escherichia coli* et en streptocoques restent stables, tandis qu'apparaissent des espèces de *Clostridium*. On suppose que, chez l'adulte, la composition demeure stable. Des recherches menées sur les fibres alimentaires solubles, appelées bifidogènes, telles que par ex. l'oligofructose ou l'inuline, provoquent dès leur introduction dans l'alimentation un accroissement notable de la proportion des bifidobactéries, et influent donc fortement sur la composition de la flore du gros intestin (Gibson, 1998; Roberfroid, 1993, 1998; Roberfroid et al., 1998; Wang et Gibson, 1993). Chez le vieillard, lorsque la sécrétion gastrique diminue on observe une nouvelle modification progressive de la flore intestinale, où diminuent les micro-organismes tolérant les acides tels qu'*Escherichia coli* et *Clostridium* tandis qu'augmente la proportion d'*Enterococcus* et de *Lactobacillus*; quant aux bifidobactéries, elles se raréfient elles aussi.

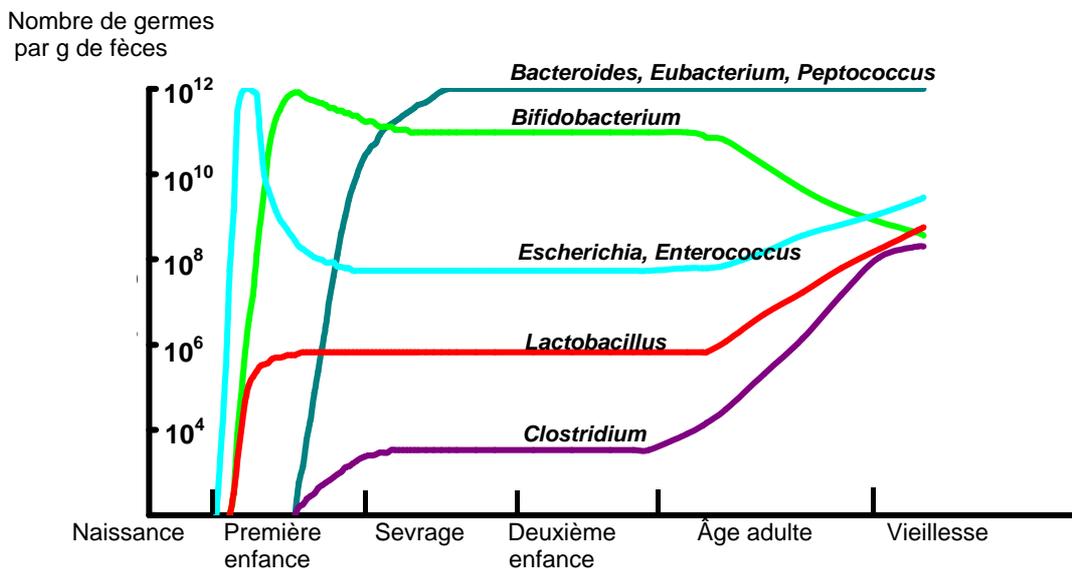
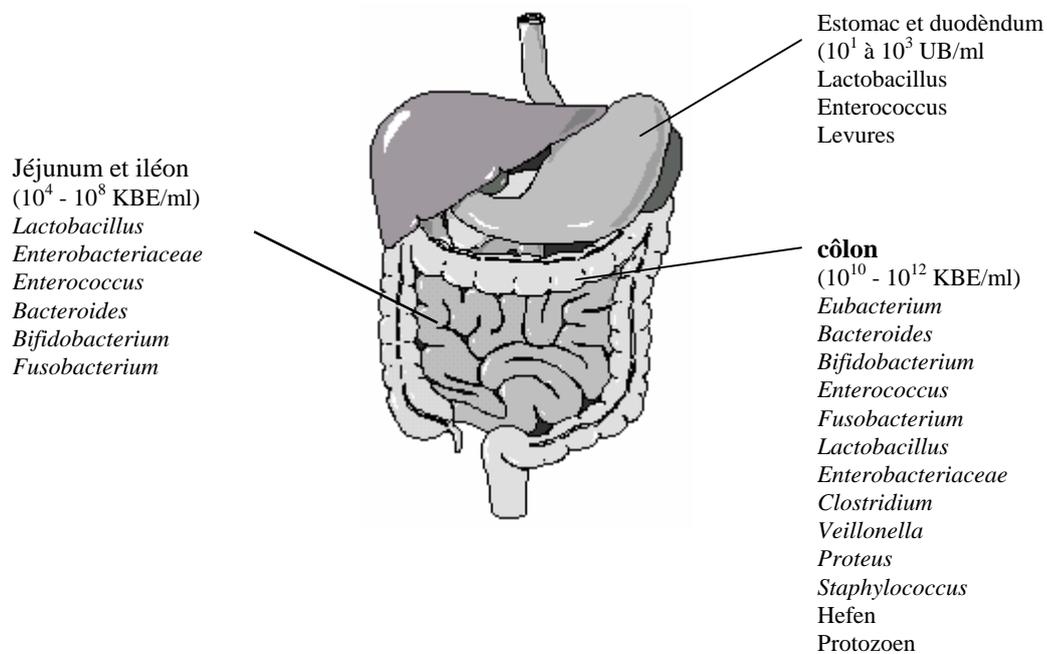


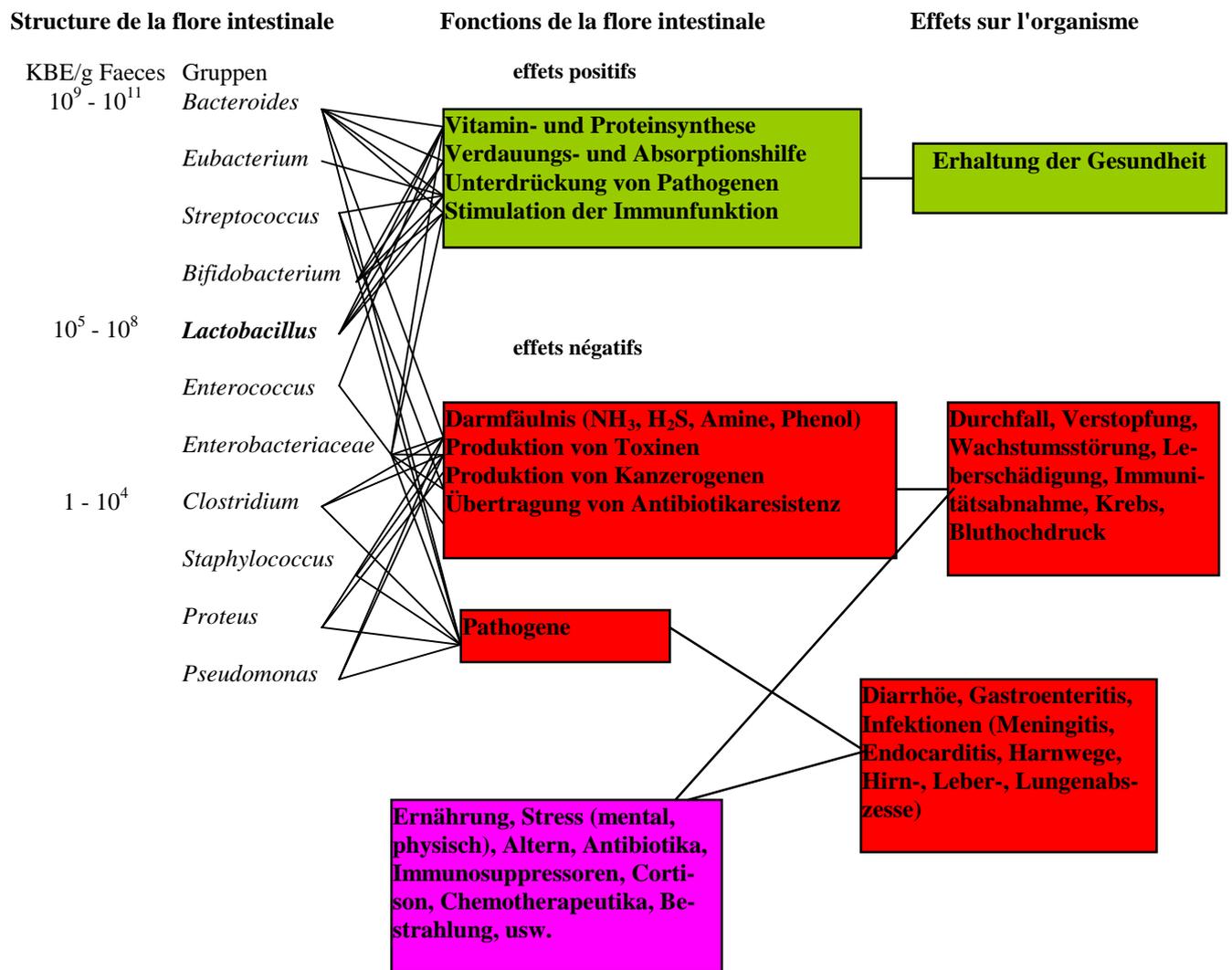
Figure 1: évolution de la flore du côlon avec l'âge (d'après Mitsuoka, 1990)

Dans les fèces humaines, on a identifié jusqu'ici plus de 400 espèces diverses de micro-organismes. La composition moyenne de la flore intestinale de l'adulte dans les diverses portions du tube digestif est illustrée dans la fig. 2. Les genres y sont mentionnés dans l'ordre de leur fréquence. La population buccale de micro-organisme est comprise entre  $10^7$ /ml et  $10^9$ /ml environ, surtout des espèces des genres *Streptococcus*, *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Dans l'estomac, en raison de son faible pH, 2,5 à 3,5, le nombre total de germes tombe rapidement à moins de 1000/ml, avec des espèces des genres *Lactobacillus* et *Enterococcus* ainsi que des levures. Dans l'intestin grêle, le nombre de germes grimpe ensuite rapidement à 100 millions/ml, avec des germes du genre *Lactobacillus*, de la famille des entérobactériacées et des genres *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* et *Fusobacterium*, pour atteindre dans le gros intestin, du fait de l'épaississement, de 10 à 100 milliards de micro-organismes par g de fèces, avec des espèces des genres *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Fusobacterium* et *Lactobacillus*, de la famille des entérobactériacées, des genres *Clostridium*, *Veillonella*, *Proteus* et *Staphylococcus* ainsi que des levures et des protozoaires. On retrouve des lactobacilles dans toutes les portions du tube digestif, même s'ils ne constituent pas toujours le groupe dominant. Les espèces les plus fréquentes sont ici *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus casei* (Aimé et al., 1999).



**Figure 2:** composition de la flore intestinale humaine dans les diverses portions du tube gastro-intestinal (d'après Holzapfel et al., 1998, modifié)

La flore intestinale agit sur l'organisme de différentes manières, illustrées dans la figure 3, où l'on a réparti les micro-organismes selon le caractère positif, négatif ou neutre de leur action. Celle-ci est exclusivement positive chez les lactobacilles, car ils contribuent à la digestion des aliments, entravent la prolifération d'agents pathogènes et stimulent le système immunitaire; Par contre, *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Proteus sp.* et certaines espèces de *Bacteroides* agissent négativement sur l'organisme humain, où ils peuvent former des substances putrides telles que des amines, des indoles, de l'ammonium, de l'anhydride sulfureux et des phénols. En outre, certaines de ces bactéries sont potentiellement pathogènes, en particulier parce qu'elles forment des toxines (germes appelés opportunistes).



**Figure 3:** Concentrations et fonctions de la flore intestinale, et ses effets sur l'organisme hôte (modifié, d'après Mitsuoka, 1990)

Les actions directes des micro-organismes sur la santé de l'organisme hôte ont des conséquences indirectes: positifs, ils le préservent, voire le renforcent; négatifs, ils l'affaiblissent. Quant aux micro-organismes pathogènes, ils causent dans tous les cas des maladies, dont l'apparition dépend de leur concentration: pour *Cryptosporidium*, 1 à 10 spores suffisent; pour *Salmonella sp.*, plus de  $10^5$  germes doivent être présents. La durée et la gravité de la maladie dépendent des conditions et de la nutrition de l'organisme hôte. Comme le montre la fig. 3, les relations sont complexes et présentent en partie une structure réticulaire à plusieurs niveaux, ce qui rend difficiles la définition et l'évaluation des actions des espèces bactériennes individuelles.

## 2. Définition des probiotiques

Selon Havenaar et Huis in't Veld (1992), les probiotiques sont définis comme suit:

**"Un probiotique contient des monocultures ou des cultures mixtes vivantes de micro-organismes agissant de façon bénéfique sur l'organisme hôte (animal ou humain) en améliorant les caractéristiques de la microflore qui y réside".**

Cette définition englobe presque toutes les surfaces d'échange entre organismes supérieurs et environnement, c-à-d non seulement l'intestin mais aussi la peau, les voies respiratoires supérieures et l'appareil urogénital.. On connaît aujourd'hui un certain nombre de micro-organismes probiotiques tels que par ex. *Bifidobacterium bifidum*, *Bif. infantis*, *Bif. longum*, *Escherichia coli* Nissle, *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lb. casei*, *Lactobacillus johnsoni*, *Saccharomyces boulardii*, etc.. Pour pouvoir être utilisés comme germes probiotiques dans les denrées alimentaires, les micro-organismes doivent répondre aux critères ci-après, basés sur la définition ci-dessus (Goldin et Gorbach, 1992; Holzapfel et al., 1998; Klein et al., 1998; Mikelsaar, 1994; Naidu et al., 1999; Nighswonger et al., 1996; Parodi, 1999; Saavedra, 1999; Salminen et Tanaka, 1995; Salminen et al., 1996b, 1998b; Vaughan et Mollet, 1999):

1. absence de nocivité (aucune réaction immunitaire de l'hôte contre le germe probiotique; aucune réaction pathogène, toxique, allergénique, mutagène ou cancérigène déclenchée par le germe lui-même, ses produits de sécrétion ou ses composants cellulaires après sa mort);
2. atteindre vivants le site de l'action, s'y multiplier et/ou le coloniser;
3. donner lieu à des actions cliniquement documentables (modifications de la flore intestinale, élimination de germes pathogènes ou opportunistes, stimulation immunitaire, etc.);
4. être aisément maîtrisables au point de vue technologique (génétiquement stables, pas de transferts de plasmides, production aisée et reproductible, bonne survie dans les denrées alimentaires tout au long de leur période de conservation).

Ces exigences doivent être satisfaites pour chaque souche individuelle. *Lactobacillus GG* est l'un des rares micro-organismes qui les satisfait toutes. On a mené et publié à ce propos plus de 40 études cliniques).

### 3. Lactobacillus GG

#### 3.1 Lactobacillus GG, la lactobactérie la mieux étudiée dans le monde

Aktifit<sup>plus</sup> d'Emmi est une boisson probiotique spéciale contenant *Lactobacillus* GG. Découvert au milieu des années 80 par Sherwood L. Gorbach et Barry R. Goldin, professeurs à la Boston School of Medicine, une université américaine (Gorbach, 1996a; Gorbach et Goldin, 1989), *Lactobacillus* GG a été déposé dans la collection originale américaine (ATCC 53103). Depuis, ses propriétés bénéfiques pour la santé ont été étudiés et documentées de façon détaillée. Les études ont été effectuées dans des conditions rigoureuses et scientifiquement fiables, et sont accessibles au grand public, l'annexe en contient un aperçu. (Aureli 1998, Berg 1998, De Vrese und Schrezenmeir 1998, Goldin 1998, Isolauri 1994, 1998, Kasper 1998, Kneifel und Bonaparte 1998, Marteau 1995, Ouwehand et al. 1999, Rabelais 1996, Roffe 1996, Salminen 1994, Salminen and Deighton 1992, Salminen and Isolauri 1995, Salminen et al. 1996a, 1998b, Salminen and Saxelin 1996, 1997, 1999 Saxelin et al. 1998, Vanderhoof and Young 1998, Weberhofer 1998).

*Lactobacillus* GG (v. la photo accompagnant le titre) est une bactérie gram-positif et catalase-négative en forme de bâtonnet, qui appartient au groupe des lactobactéries. On l'a assigné au genre *Lactobacillus* et, en son temps, à l'espèce *Lactobacillus rhamnosus*. Il croît aux températures comprises entre 15 et 45°C, mais au mieux à 37°C, et dans une plage de pH allant de 4,0 à 7,0.

Les effets bénéfiques de *Lactobacillus* GG pour la santé ont été et sont toujours, et de plus en plus, étudiés dans de nombreux hôpitaux et universités dans le monde entier. En Estonie, Finlande, Grande Bretagne, Italie, Japon, Pakistan, Pérou, Thaïlande, USA etc., *Lactobacillus* GG a été testé scientifiquement en milieu hospitalier, en ce qui concerne l'utilisation thérapeutique et prophylactique sur des humains sains et malades. Ceci a donné lieu à un grand nombre de publications scientifiques accessibles au public (v. biographie et annexe 1). Les recherches ayant été fortement intensifiées depuis le début des années 90, *Lactobacillus* GG est aujourd'hui la lactobactérie probiotique la mieux étudiée (Reid 1999).

Grâce aux résultats scientifiquement fondés, Emmi est le premier producteur alimentaire à avoir obtenu de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) un agrément en tant que **produit alimentaire probiotique spécial**.

#### 3.2 L'innocuité de *Lactobacillus* GG

L'aspect de la sécurité est essentiel aux fins de l'utilisation dans les denrées alimentaires. Aux USA, les lactobacilles ont le statut "Generally Recognized As Safe" (G.R.A.S.); elles sont donc considérées comme dépourvues de risques pour l'emploi dans les denrées alimentaires. On a décrit sporadiquement des bactériémies impliquant des lactobacilles (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, etc.), mais leur incidence est considérée comme très faible. *Lactobacillus rhamnosus* fait en outre partie intégrante de la flore intestinale autochtone humaine, et on ne le trouve que rarement chez les animaux (Baumgartner et al., 1998). *Lactobacillus* GG a été isolé en 1985 chez un être humain en bonne santé (Gorbach et Goldin, 1989). Diverses études sur les animaux ont confirmé l'innocuité de LGG. Donohue et al. (1993) n'ont pu déterminer aucune LD<sub>50</sub> orale précise pour *Lactobacillus* GG chez la souris, car même à la dose maximale de 5 g/kg aucun animal n'est mort. Quelques-unes des données disponibles jusqu'ici sur LGG et d'autres lactobactéries sont reproduites dans le tableau 1.

Lactobactéries	DL <sub>50</sub> (g/kg poids corporel)
<i>Streptococcus thermophilus</i> S101	>6.00
<i>Lactobacillus salivarius</i> AD0001 <sup>a</sup>	>6.47
<b><i>Lactobacillus GG (ATCC53103)</i></b>	<b>&gt;6.00</b>
<i>Lactobacillus helveticus</i> 230	>6.00
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	>6.00
<i>Streptococcus equinus</i> <sup>a</sup>	>6.39
<i>Enterococcus faecium</i> AD1050 <sup>a,b</sup>	>6.6
<i>Lactobacillus fermentum</i> AD002 <sup>a</sup>	>6.62
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536	>50.0

**Tableau 1:** toxicité de *Lactobacillus GG* et d'autres lactobactéries chez la souris (d'après Donohue et al., 1993, 1998 et Salminen et von Wright, 1996).  
<sup>a</sup>cellules inactivées par la chaleur; <sup>b</sup> auparavant *Streptococcus*

*Lactobacillus GG* n'exerce aucune influence sur l'agrégation des plaquettes, qu'elle soit spontanée ou induite physiologiquement (Korpela et al., 1997; Kirjavainen et al., 1999; Molanen et al., 1996). LGG est en outre incapable de dégrader les glycoprotéines de la muqueuse intestinale (Ru-seler-van Embden et al. 1995a, b). Dong et al. (1987) ont pu montrer un net ralentissement de la mortalité chez les rongeurs ayant subi une dose léthale de radiations lorsqu'ils avaient reçu LGG dans leur alimentation; la cause la plus fréquente de mort fut dans cette étude une bactériémie à *Pseudomonas sp.*. Chez les rats lésés par l'alcool, LGG n'a révélé aucune toxicité aiguë et même atténué la gravité des lésions hépatiques (Goldin et Gorbach, 1992; Nanji et al., 1993).

LGG a été bien absorbé et bien tolérés dans toutes les études cliniques effectuées à ce jour sur les prématurés, les nouveau-nés, les petits enfants atteints d'infections à rotavirus et autres, les adultes, les personnes âgées, etc.. Depuis 1990, ils sont employés avec d'excellents résultats dans plus de 18 pays du monde entier (Donohue et al., 1996, 1998; Renner, 1993; Saavedra, 1999; Salminen, 1994; Salminen et Donohue, 1996; Salminen et al., 1991a, b, 1993, 1998c).

En Finlande, depuis 1990 on consomme des produits fermentés contenant LGG; on a pu démontrer que, depuis 1989, dans ce pays, les lactobacilles commerciaux, et donc aussi LGG, n'étaient impliqués dans aucun cas de bactériémie à *Lactobacillus* (Saxelin et al., 1996a, b).

### 3.3 Colonisation du tube digestif par *Lactobacillus GG*

Une bactérie probiotique contenue dans certains aliments et exerçant son effet dans l'intestin doit pouvoir résister à la digestion, aussi bien aux acides de l'estomac qu'à l'effet des acides biliaires dans l'intestin grêle. La résistance aux pH bas et aux sels biliaires est relativement aisée à démontrer *in vitro* (Jacob-sen et al., 1999). *Lactobacillus GG* avait déjà été sélectionné dans ces conditions (Goldin et Gorbach, 1989). Après le passage dans l'estomac, c'est en premier lieu la vitesse de croissance qui détermine si un micro-organisme sera capable de s'imposer. Les lactobacilles, mais aussi les bifidobactéries, sont des organismes à vitesse moyenne de croissance, avec des durées de génération d'environ 1 heure (celle d'*Escherichia coli* est de 20 minutes). Les micro-organismes à croissance plus lente ne peuvent cependant se créer des avantages que s'ils réussissent à se nicher dans la muqueuse intestinale.

*Lactobacillus* GG adhère à la paroi intestinale, qu'ainsi il colonise, ce que des expériences *in vitro* ont pu démontrer (Benno et al., 1996; Chauvière et al., 1992; Coconnier et al., 1992; Eio et al., 1991; Hudault et al., 1996; Lehto et Salminen, 1996, 1997a, b; Meurman et al., 1994). Comme le montre le tableau 2a, la capacité d'adhérence dépend de l'espèce, et se révèle très bonne chez LGG.

Bactérie	Origine <sup>1</sup>	CaCo-2 avec EGTA <sup>2</sup>	CaCo-2 sans EGTA <sup>2</sup>	CaCo-2 <sup>3</sup>	CaCo-2 <sup>4</sup>	CaCo-2 <sup>5</sup> %
<b><i>Lactobacillus</i> GG (ATCC 53103)</b>	<b>HU</b>	<b>125</b>	<b>105</b>	<b>62</b>	<b>+++(+)</b>	<b>10.4</b>
<i>Lactobacillus acidophilus</i> BG2FO4	HU	- <sup>6</sup>	-	<b>230</b>	-	-
<i>Lactobacillus acidophilus</i> C7	TI	<b>150</b>	<b>88</b>	-	-	-
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB	HU	<b>210</b>	<b>175</b>	-	-	-
<i>Lactobacillus acidophilus</i> PA 19	HU	<b>66</b>	<b>63</b>	-	-	-
<i>Lactobacillus casei</i> FPC01.89	KL	<b>36</b>	-	-	-	-
<i>Lactobacillus casei</i> CNRZ387	MP	-	-	<b>387</b>	-	-
<i>Lactobacillus helveticus</i> CNRZ32	MP	<b>200</b>	<b>40</b>	-	-	-
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> FPC02.91	KL	<b>36</b>	-	-	-	-
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> CNRZ205	MP	<b>5</b>	-	-	-	-
<i>Bifidobacterium bifidum</i> Bb-12	MP	-	-	-	±	-
<i>Escherichia coli</i> H10407 <sup>7</sup>	KL	-	-	-	<b>+++++</b>	<b>14.2</b>
<i>Escherichia coli</i> B44 <sup>8</sup>	KL	-	-	-	-	<b>4.0</b>

**Tableau 2a:** adhésion de diverses bactéries aux cellules CaCo-2; valeurs en tant que nombre de cellules par cellule CaCo-2. <sup>1</sup>HU: humaine; KL: clinique; MP: produit laitier; TI: animale. <sup>2</sup>d'après Chauvière et al., 1992. <sup>3</sup>d'après Coconnier et al., 1992. <sup>4</sup>: d'après Eio et al., 1991. <sup>5</sup>: d'après Lehto et Salminen, 1997a (en tant que pourcentage de cellules adhérant après lavage). <sup>6</sup>: non déterminé. <sup>7,8</sup>: Sujets de contrôle positifs et négatifs. EGTA: acide éthylène-glycol-tétracétique.

En comparaison avec d'autres lactobactéries, *Lactobacillus* présente une très bonne adhérence aux cellules CaCo-2 et aux glycoprotéines en provenance de l'iléon (v. tableau 2b). Comme sujets de contrôle, on a utilisé ici des *Escherichia (E.) coli* producteurs d'entérotoxines.

Bactérie	Produit, fabricant	CaCo-2 %	Glycoprotéines iléales %
<b><i>Lactobacillus</i> GG (ATCC 53103)</b>	<b>Gefilus, Valin</b>	<b>9.7 ± 3.3</b>	<b>28.7 ± 4.7</b>
<i>Lactobacillus casei</i>	Fyos <sup>®</sup> , Nutricia	14.4 ± 3.9	1.2 ± 0.3
<i>Lactobacillus johnsonii</i> LA-1	LC-1 <sup>®</sup> , Nestlé	12.6 ± 2.5	5.6 ± 1.5
<i>Lactobacillus casei</i>	BIO <sup>®</sup> , Danone	4.8 ± 1.3	0.4 ± 0.1
<i>Lactobacillus casei</i> immunitass	Actimel <sup>®</sup> , Danone	4.4 ± 1.1	0.5 ± 0.2
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult <sup>®</sup> , Yakult	3.2 ± 0.5	0.4 ± 0.1
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Lactophilus <sup>®</sup> , Lyocentre	2.6 ± 0.7	0.4 ± 0.3
<i>Escherichia coli</i> B44	Negativkontrolle	4.0 ± 0.4	0.9 ± 0.4
<i>Escherichia coli</i> H10407	Positivkontrolle	14.0 ± 0.4	14.4 ± 3.9
<i>Escherichia coli</i> H101	Positivkontrolle	-	9.5 ± 0.4

**Tableau 2b:** comparaison entre les adhérences des bactéries en provenance de produits probiotiques (d'après Tuomola-Lehto, 1999; Tuomola et Salminen, 1998; Tuomola et al., 1999). Valeurs en pourcentages de cellules adhérant après lavage.

*E. coli* B44 a servi ici de contrôle négatif (entérotoxigène chez le bovin); *E. coli* H104107 (entérotoxique pour l'être humain) et H101 (pAZZ50, avec Sfa II Fimbrien), comme contrôle positif. Si, en utilisant d'autres types de cellules comme modèles de cellules intestinales, on en évalue l'adhérence par ex. au mucus intestinal d'êtres humains de divers âges, on obtient des résultats similaires à ceux obtenus sur les cellules citées plus haut. Comme le montre la

fig. 4, ici aussi les caractéristiques diffèrent selon l'espèce: *Lactobacillus* GG déploie uniformément, dans toutes les catégories d'âge, une activité d'adhésion partout identique, tandis que pour les organismes objet de la comparaison on constate des différences dues à l'âge (Kirjavainen et al., 1998; Ouwehand et al., 1999).

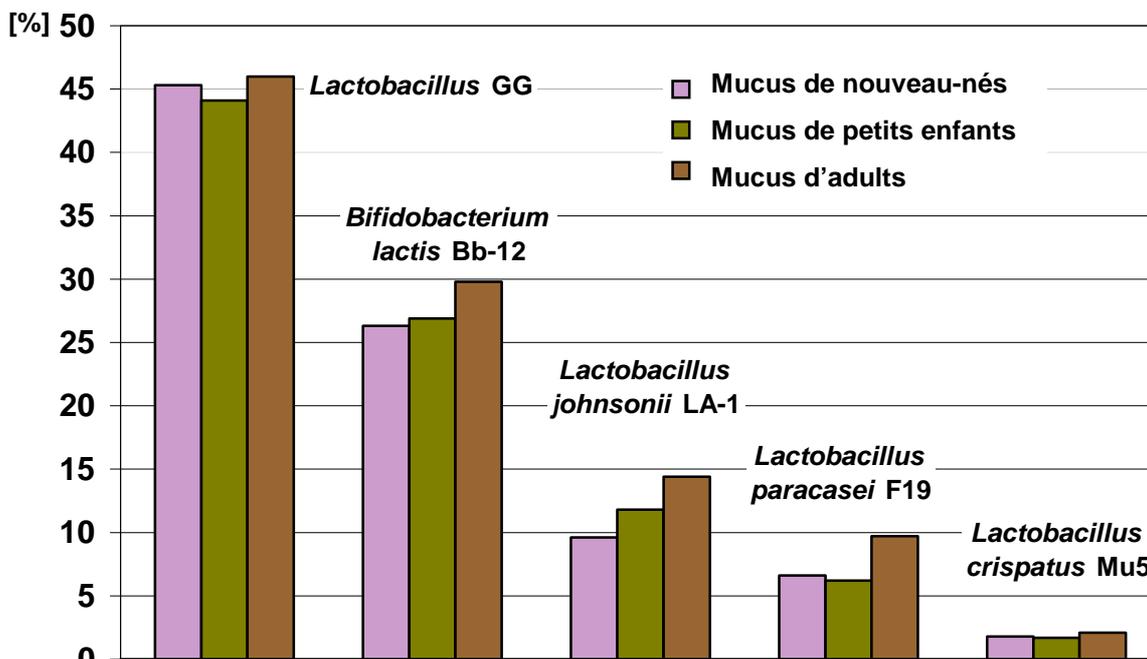
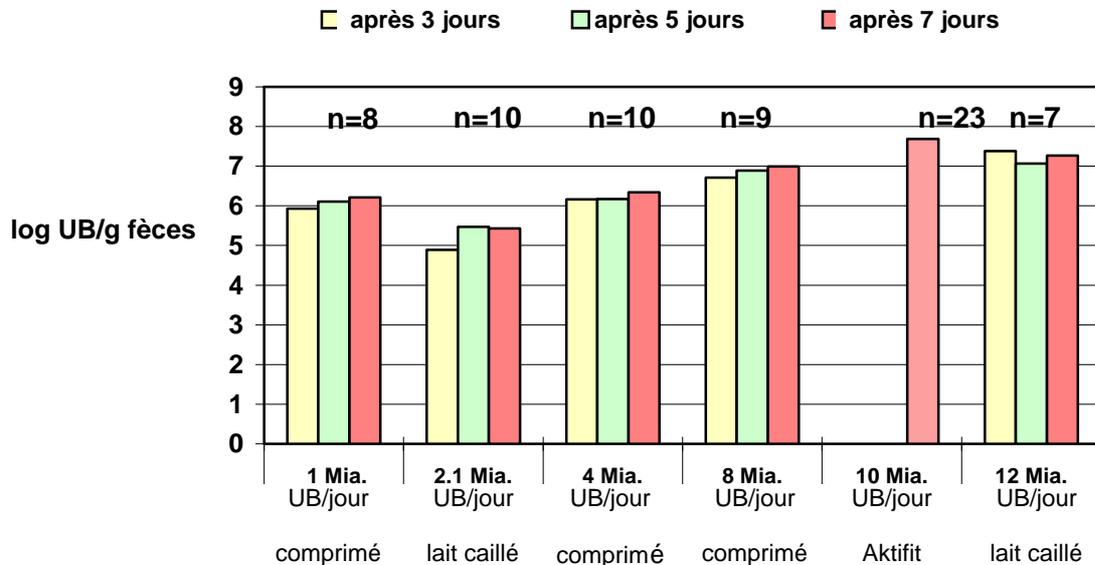


Figure 4: adhésion de diverses bactéries au mucus humain en provenance de diverses catégories d'âge (d'après Kirjavainen et al., 1998), valeurs en pourcentages de cellules adhérant après lavage.

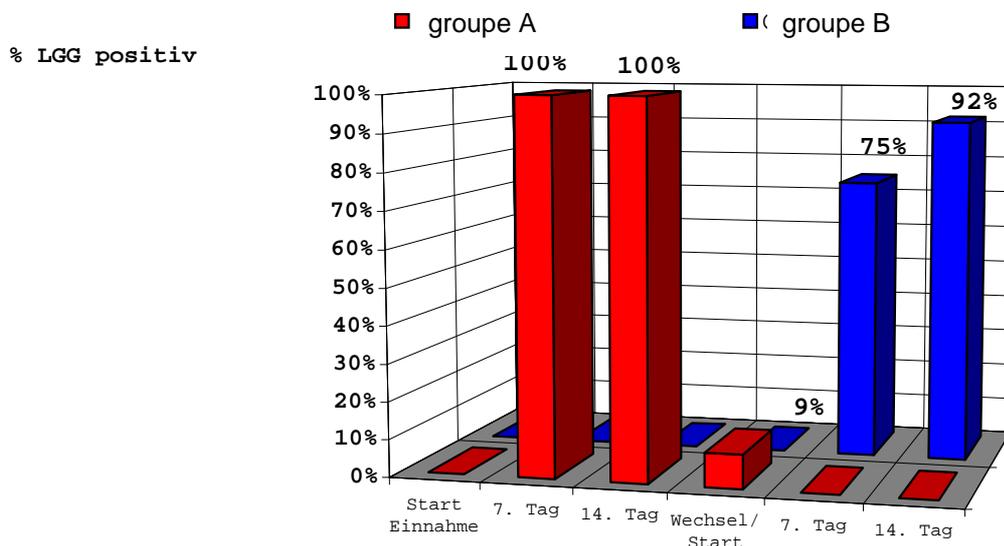
Les études *in vivo* de la colonisation par LGG, réalisées moyennant biopsie sur des volontaires, ont confirmé les résultats des recherches *in vitro*. On a en fait pu observer *Lactobacillus* GG sur la muqueuse intestinale, alors qu'on n'a plus réussi à mettre des bactéries LGG en évidence dans les selles (Alander, 1996, 1997 et 1999).

Une autre méthode de détermination du succès de la colonisation est la mise en évidence LGG dans les selles (Goldin et al., 1992; Grönlund et al., 1997; Hosoda et al., 1994; Ling et al., 1992; Millar et al., 1993; Salminen et al., 1996b; Sarem-Damerdjji et al. 1995; Saxelin, 1996; Saxelin et al., 1991, 1993, 1995; Sepp et al., 1993, 1995; Sheen et al., 1994; Siitonen et al., 1994). L'entité de la colonisation dépend de la dose et de la matrice dans laquelle on a administré LGG. Saxelin (1995) a pu démontrer que le succès de la colonisation exige 10 milliards de LGG lorsqu'on emploie ceux-ci dans des préparations lyophilisées, par ex. sous forme de poudre ou de capsules. Par contre, on n'a besoin que de 1 milliard de bactéries si LGG est ingéré dans des produits laitiers fermentés (lait caillé, boissons à base de petit-lait, yaourts, etc.). Ces résultats sont représentés dans la figure 5, où ils sont complétés par ceux obtenus avec Aktifit<sup>Plus</sup>. Dès une dose de 1 milliard d'UB/jour, on a pu observer le succès de la colonisation après 3 jours seulement. Dans le lait caillé, on constate une relation statistiquement significative avec la dose ingérée. 1 flacon d'Aktifit<sup>Plus</sup> par jour pendant 1 semaine permet d'obtenir le même rythme de colonisation qu'avec le lait caillé.



**Figure 5:** Influence de la matrice et de la dose sur la colonisation par *Lactobacillus* GG (d'après Saxelin, 1996, modifié). Nombre de LGG par gramme de fèces après 3, 5 et 7 Jours avec ingestion quotidienne; pour Emmi Aktifit™, seulement contenu après 7 jours. n = nombre de sujets examinés.

Une étude de la colonisation par LGG via Aktifit<sup>plus</sup> a été menée en collaboration avec l'Institut de microbiologie et d'hygiène du Kantonsspital de Lucerne dans le cadre d'une étude croisée en aveugle a été conduite avec Aktifit<sup>plus</sup> à LGG. On a fait deux groupes A et B avec des adultes et des adolescents. Dans le groupe A l'âge moyen était 22 ans (14-51 ans, 10 hommes et 1 femme) et dans le groupe B 40 ans (14-62 ans, 10 hommes et 2 femmes). Les sujets concernés ont ingéré respectivement, chaque jour, un flacon d'Aktifitplus à LGG (groupe A) ou bien un placebo Aktifit<sup>plus</sup> (Groupe B) pendant 2 semaines. Après une pause de 4 semaines sans Aktifit<sup>plus</sup>, les prises ont été renouvelées, cette fois-ci avec Aktifit<sup>plus</sup> avec LGG pour le groupe B et le placebo Aktifit<sup>plus</sup> pour le groupe A. Chaque fois avant le début, après 7 et après 15 jours, la présence de LGG dans les selles a été recherchée. Après 7 jours de prise d'Aktifit<sup>plus</sup> avec LGG, on en a trouvé dans les selles chez 87 % des personnes, et après 15 jours chez 96 % des personnes, à savoir entre 20 et 50 millions de LGG/g. Ces résultats prouvent qu'une prise régulière d'Aktifit<sup>plus</sup> permet une colonisation après une semaine seulement de traitement (voir figure 6).



**Figure 6:** Résultats de l'étude en double aveugle avec Emmi Aktifit<sup>plus</sup> en collaboration avec l'Institut d'hygiène et de microbiologie de l'hôpital cantonal de Lucerne. Part de personnes LGG-positives (minimum 10'000 LGG par g de fèces) par groupe. Groupe A (11 personnes avec LGG du 1<sup>er</sup> au 15<sup>ème</sup> jour, groupe B (12 personnes) avec placebo Aktifit<sup>plus</sup> (bactéries tués). Après le changement groupe A avec placebo Aktifit<sup>plus</sup>, groupe B avec Emmi Aktifit<sup>plus</sup> à LGG.

### 3.4 L'action de LGG dans l'appareil digestif

C'est à l'intérieur du corps, dans l'intestin humain, qu'a lieu la rencontre la plus intensive entre homme et microorganismes. La totalité de la surface de la muqueuse (env. 200m<sup>2</sup>) est recouverte par des microorganismes les plus variés. Les microorganismes appartenant à la flore naturelle de l'organisme sont appelés physiologiques, terme qui les distingue des germes pathogènes.

#### 3.4.1 Les effets des *Lactobacillus* chez le prématuré

La flore intestinale des prématurés se distingue de celle des bébés nés normalement par le fait que la colonisation par les lactobacilles et les bifidobactéries a souvent lieu avec retard. Millar et al. (1993) ont étudié la colonisation par LGG chez le prématuré (moins de 33 semaines de grossesse). Cette étude a été menée sous contrôle et en double aveugle sur 2 x 10 prématurés. Ceux du groupe LGG ont reçu pendant 14 jours, avec leur lait, 2 x 10<sup>8</sup> LGG/jour. Chez 9 de ces prématurés sur 10, on a mis en évidence LGG dans les selles. Deux d'entre eux ont en outre reçu des antibiotiques par voie intraveineuse (flucoxacilline, nétilimycine); chez eux, les teneurs des fèces en LGG étaient de quatre puissances de 10 (ordres de grandeur) inférieures à celles observées chez les autres. Le seul prématuré chez qui on n'a pas pu observer de LGG avait reçu, au début, du Cefotaxim par voie intraveineuse et, en outre, d'autres antibiotiques par voie parentérale pendant la totalité des 14 jours. Les *Lactobacillus* n'ont pas altéré la flore intestinale des prématurés, et ils ont eux aussi disparu après le sevrage. LGG était encore observable chez 7 prématurés après une semaine, chez 5 d'entre eux après 2 semaines, et chez 4 d'entre eux après 3 semaines. La formation d'acides gras à chaînes brèves (SCFA) a été identique chez les deux groupes. Les concentrations et la fréquence de l'éthanol étaient notablement plus élevées dans le groupe LGG, ce que les auteurs n'ont cependant pas considéré comme cliniquement important (Standbridge et al., 1993). Globalement, l'emploi de LGG chez le prématuré sain n'entraîne aucune modification négative de la flore intestinale et du SCFA. Marini et al. (1997) ont pu montrer, dans une étude menée sur 15 prématurés, que LGG s'établit avec succès dans l'intestin et modifie la flore intestinale dans un sens favorable aux bactéries anaérobies. On a en outre constaté une immunisation naturelle due à la formation d'anticorps IgA et IgM spécifiques de LGG.

#### 3.4.2 Les effets des *Lactobacillus* GG chez le nouveau-né

Sepp et al. (1993) ont examiné les effets des *Lactobacillus* GG sur 25 bébés en bonne santé, nés normalement et allaités. Le groupe LGG a reçu pendant 14 jours 10<sup>10</sup> à 10<sup>11</sup> LGG/jour. On n'a pu observer de LGG ni dans le méconium du groupe LGG ni dans celui du groupe à placebo. Après un mois, soit deux semaines après le sevrage, on a pu mettre en évidence, dans le groupe LGG, des teneurs en coliformes, en lactobacilles et en bifidobactéries notablement plus élevées que dans le groupe placebo.

#### 3.4.3 Les effets des *Lactobacillus* GG sur l'adulte

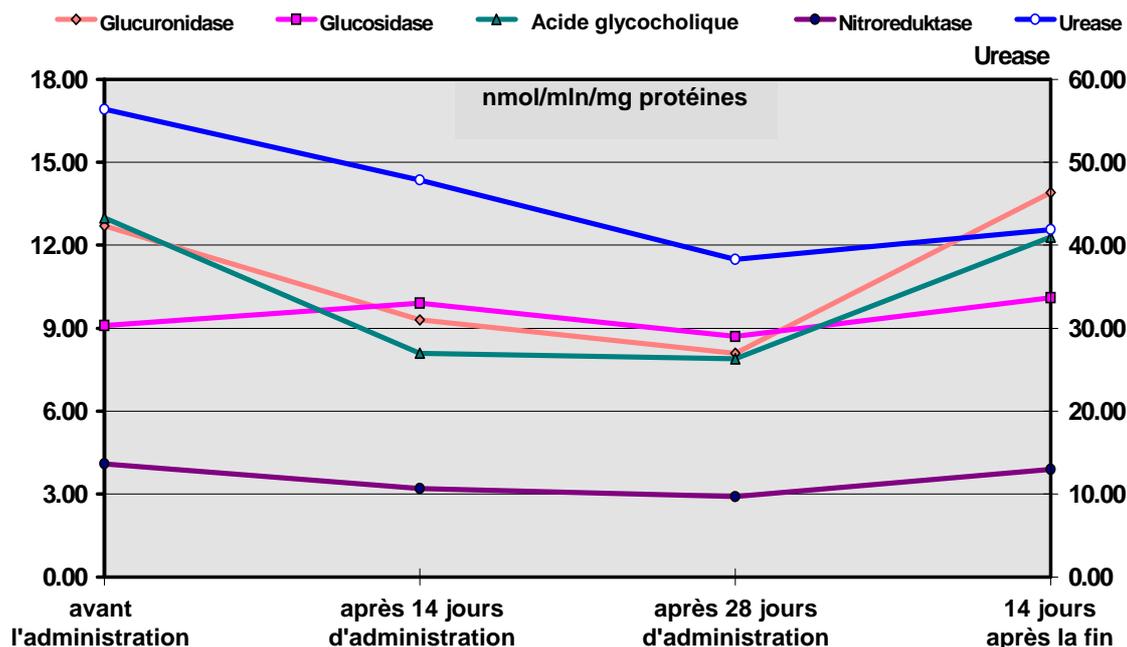
Au cours d'une étude menée au Japon, Hosoda et al. (1994) ont examiné les effets de lait fermenté à LGG sur la composition de la flore fécale. 8 personnes en bonne santé, d'âges compris entre 33 et 50 ans, ont reçu pendant 10 jours, 3 fois par jour, du lait caillé (90 g; dose totale 1,4 x 10<sup>10</sup> LGG/jour) puis, pendant les 10 jours suivants, toujours 3 fois par jour, du lait caillé en doses renforcées (300 g; dose totale 4,5 x 10<sup>10</sup> LGG/jour). Pendant la période d'administration de LGG, on a pu constater une teneur significativement accrue en bifi-

dobactéries et en lactobacilles, et une concentration réduite de *Clostridium* et d'ammonium (v. tableau 3).

Bactérie	Teneur avant l'étude (valeur de base) (illisible) UFC/g	Teneur après 10 jours à faibles doses (illisible) UFC/g	Teneur après 10 jours à fortes doses (illisible) UFC/g	Teneur 8 jours après la dernière dose (follow-up) (illisible) UFC/g
Nombre total	10.4 ± 0.3	10.5 ± 0.3	10.5 ± 0.2	10.4 ± 0.3
<i>Bacteroides</i> sp.	10.2 ± 0.3	10.2 ± 0.3	10.1 ± 0.2	10.0 ± 0.3
<i>Eubacterium</i> sp.	9.4 ± 0.4	9.6 ± 0.3	9.6 ± 0.3	9.5 ± 0.5
<i>Bifidobacterium</i> sp.	9.1 ± 0.4	9.5 ± 0.4 <sup>a</sup>	9.7 ± 0.3 <sup>b</sup>	9.3 ± 0.5
<i>Clostridium</i> sp.	8.6 ± 0.3	8.3 ± 0.6	7.9 ± 0.8 <sup>b,c</sup>	8.8 ± 0.4 <sup>d</sup>
Enterobacteriaceae	7.3 ± 0.8	6.8 ± 1.0	6.8 ± 0.9	7.5 ± 0.3
<i>Enterococcus</i> sp.	7.1 ± 0.6	7.0 ± 1.0	6.8 ± 0.8	7.1 ± 0.9
<i>Lactobacillus</i> sp.	4.3 ± 1.1	7.1 ± 1.4 <sup>a</sup>	7.5 ± 1.4 <sup>b</sup>	4.9 ± 1.4 <sup>d</sup>
<b>Lactobacillus GG</b>	<b>NN</b>	<b>7.1 ± 1.4</b>	<b>7.5 ± 1.4</b>	<b>NN</b>
Ammonium dans les fèces, µg/g	358.3 ± 175.2	291.7 ± 92.6	291.4 ± 97.0	316.7 ± 92.7

**Tableau 3:** variations de la composition de la flore fécale après ingestion de lait caillé à LGG (d'après Hosoda et al., 1994). <sup>a</sup>Différence significative entre la valeur de base et la dose faible. <sup>b</sup>Différence significative entre la valeur de base et la dose forte. <sup>c</sup>Différence significative entre doses faible et forte. <sup>d</sup>Différence significative entre dose forte et valeur de follow-up (p<0,05). UFC: unités formant colonies. ND: non décelable.

Certaines espèces de la flore intestinale peuvent sécréter des enzymes hydrolytiques, par ex. de la glucuronidase, de l'acide glycocholique-hydrolase, de la nitroréductase et de l'azotoréductase, qui convertissent des substances déterminées en procarcinogènes, accroissant ainsi le risque de cancer (Goldin, 1996; Goldin et al., 1992, 1996; Mykkänen, 1994). Ling (1992), Ling et al. (1994a) et Korpela (1995) ont étudié l'influence de LGG sur l'activité des enzymes hydrolytiques dans les fèces de 21 femmes en bonne santé. Comme le montre la figure 7, pendant la période d'ingestion les activités de la β-glucuronidase, de l'acide glycocholique hydrolase, de la nitroréductase et de l'uréase apparaissent notablement réduites (dans une mesure significative, avec p < 0,05). L'activité de la β-glucosidase n'est pas influencée.



**Figure 7:** évolution des activités enzymatiques dans les fèces de jeunes femmes (n = 21) en cas d'ingestion de lait caillé à LGG (selon Korpela, 1995)

*Lactobacillus* GG exerce un effet d'équilibrage sur la flore intestinale physiologique, en particulier sur les lactobacilles et les bifidobactéries. Après une ingestion régulière, le nombre de ces bactéries croît si la flore intestinale est perturbée ou insuffisamment développée (Hosoda et al., 1994; Isolauri et al., 1991; Marteau et Rambaud, 1993; Salminen et Tanaka, 1995; Salminen et al., 1989, 1991a, b); et il demeure stable si cette flore est normale (Goldin et al., 1992; Meurmann et al., 1994; Salovaara et al., 1993; Saxelin, 1995; Saxelin et al., 1991, 1993, 1995; Sepp et al., 1993; Standsbridge et al., 1993). Les résultats des études montrent donc que, chez le prématuré et le nouveau-né normal, *Lactobacillus* GG n'altère pas essentiellement la flore intestinale normale; mais, chez l'adulte, il réduit l'activité des enzymes hydrolytiques, influant ainsi sur la composition de la flore intestinale dans le sens d'une augmentation des bifidobactéries et des lactobacilles et d'une raréfaction des *Clostridium*. Ces capacités d'équilibrages révèlent que la flore intestinale normale tolère bien LGG et que ceux-ci peuvent rester présents même bien longtemps après le sevrage.

## 3.5 Études sur la prévention

### 3.5.1 Diarrhées associées aux antibiotiques

Lors de l'emploi des antibiotiques, dans 10% environ des cas apparaissent des troubles gastro-intestinaux dont les plus fréquents sont les diarrhées (Marteau et Rambaud, 1993): chez l'enfant, 20 à 40 fois sur 100 (Vanderhoof et al., 1999; Young et al., 1998). Les antibiotiques non absorbés ou sécrétés inhibent alors les bactéries intestinales et altèrent fortement leur répartition. En outre, la résistance naturelle de la muqueuse intestinale contre la colonisation bactérienne baisse fortement au cours des diarrhées: des bactéries résistantes et potentiellement pathogènes sont sélectionnées et peuvent supplanter la flore intestinale.

*Lactobacillus* GG présente *in vitro* une sensibilité aux antibiotiques qui est typique des micro-organismes gram-positifs (v. tableau 4).

Antibiotiques	MIC, µg/ml
Benzylpénicilline	0.19
Ciprofloxacine	2.0
Gentamycine	24.0
Ampicilline	0.5
Imipnem	2.0
Doxycycline	0.125
Vancomycine	> 258
Cefotaxim	4.0
Eruthromycine	0.094
Amoxicilline	0.50

**Tableau 4:** sensibilité aux antibiotiques du *Lactobacillus* GG, exprimée sous forme de MIC (concentration inhibitrice minimale), selon Saxelin, 1999.

Tout comme les espèces *Lactobacillus casei*, *Lb. plantarum* et *Lb. reuteri*, LGG est résistant à la vancomycine. Tynkkynen et al. (1998) ont pu montrer que, chez LGG, cette résistance se répartit sur plusieurs gènes, sans présenter de coïncidence avec les gènes de résistance transmissibles (gènes Van).

Siitonen et al. (1990) ont étudié sur 16 volontaires, avec contrôle par placebo, les effets de l'ingestion de lait fermenté à LGG en association avec de l'érythromycine (400 mg 3x par jour). Les sujets du groupe LGG ont signalé des douleurs abdominales beaucoup moins souvent (23% contre 39%), et la fréquence des diarrhées était notablement plus faible (2 au

lieu de 8 jours). Bien que, comme le montre le tableau 4, LGG réagisse très fortement à l'érythromycine lors des tests *in vitro*, chez 75% des sujets du groupe LGG on a pu le mettre en évidence dans les fèces. Lors d'une autre étude également (Goldin et al., 1992), réalisée avec de l'ampicilline, un autre antibiotique, on a pu observer *Lactobacillus* GG dans les fèces de 28 sujets sur 37 après 7 jours d'ingestion de lait ou de concentré fermenté à LGG. Ces études montrent que *Lactobacillus* GG demeure établi dans la flore intestinale même pendant les traitements aux antibiotiques, et atténue de manière significative les effets secondaires non désirés. Arvola et al. (1999) ont étudié l'effet du LGG chez 119 enfants d'âge allant jusqu'à 12,8 ans et qui ont reçu des antibiotiques en tant que traitement d'infections des voies respiratoires. Le groupe LGG, qui avait en outre reçu  $4.10^{10}$  UB de *Lactobacillus* GG par jour au cours du traitement aux antibiotiques, a présenté une incidence significativement plus basse des diarrhées: 5% contre 16% chez le groupe de contrôle. Vanderhoof et al. (1999) ont obtenu des résultats similaires lors d'une étude menée sur 188 enfants âgés de 6 mois à 10 ans et qui avaient reçu des antibiotiques en tant que traitement d'infections aiguës de l'appareil respiratoire, des voies urinaires, des tissus et de la peau. Le groupe LGG a présenté des diarrhées moins fréquentes (8% contre 26% chez le groupe de contrôle) et de moindre durée (4,7 jours contre 5,88 jours chez le groupe de contrôle), mais aussi des selles plus consistantes et moins fréquentes.

### 3.5.2 Diarrhée des voyageurs ("turista")

On a mené jusqu'ici deux grandes études en vue de connaître l'influence de *Lactobacillus* GG sur la fréquence des diarrhées (DuPont 1997). Oksanen et al. (1990) ont examiné 756 touristes finlandais qui avaient séjourné dans deux différentes localités de Turquie. Chez les 432 vacanciers qui étaient restés à Alamaris, la première de celles-ci, on n'a pu constater qu'une différence de tendance entre le groupe LGG et le groupe placebo (fréquences respectives des diarrhées de voyage: 42% et 38%). Chez les 144 touristes qui avaient séjourné à Alanya, la seconde localité, on a pu constater une fréquence notablement moindre des diarrhées chez le groupe LGG: 48% contre 68% chez le groupe placebo).

Hilton et al. (1997) ont étudié la prévention de la diarrhée des voyageurs au moyen de LGG chez 245 touristes américains qui voyagèrent ensuite dans différentes régions de la Terre (Asie, Afrique, Amérique du Sud, Inde, Amérique Centrale et Moyen-Orient). Le risque de contracter un jour ou l'autre la diarrhée des voyageurs s'est révélé moindre chez le groupe LGG, avec 3,9%, que chez le groupe placebo, avec 7,4%. Chez le groupe LGG, le risque relatif de diarrhée des voyageurs était de 53%, et le taux de protection, donc, de 47%.

## 3.6 Études thérapeutiques

### 3.6.1 Colites à *Clostridium difficile*

Après les traitements aux antibiotiques s'installe souvent une diarrhée chronique et récidivante dont l'agent est *Clostridium difficile*, bactérie pathogène opportuniste et hôte habituel de l'intestin (v. figure 1). Normalement inoffensive, en cas de troubles intestinaux elle peut dominer la flore intestinale et provoquer une colite pseudomembraneuse que l'on combat au moyen d'antibiotiques (métronidazole, vancomycine). Cette maladie récidive périodiquement dans 10 à 20% des cas (Biller et al., 1995; Gorbach et al., 1987; Naaber et al., 1998).

Au cours d'études sur les animaux, Naaber et al. (1998) ont étudié l'effet de *Lactobacillus* GG sur les diarrhées causées par *Cl. difficile* chez le rat. LGG en association avec le xylitol ont permis de prévenir efficacement tant l'infection elle-même que la léthalité.

Gorbach et al. (1987) ont traité avec LGG ( $10^{10}$  pendant 7 à 10 jours) cinq patients atteints de colite chronique récidivante à *Cl. difficile*. Quatre patients ont réagi spontanément audit traitement (fin de la diarrhée, absence ou faibles concentrations de toxine dans les fèces, plus de récurrences dans l'année). Quant au cinquième patient, il a eu besoin d'un second traitement. Gorbach (1990) et Biller et al. (1995) ont obtenu le même succès chez 12 patients. Lors d'une étude plus ample, menée par Bennet et al. (1996), on a traité au *Lactobacillus* GG (capsules de concentré à  $10^9$  UB) 32 patients à rechutes âgés de 4 à 93 ans. Les résultats en fonction des modalités de dosage sont illustrés au tableau 5. Pochapin et al. (1998) ont eux aussi obtenu des résultats similaires.

Dosage	Guérisons	Améliorations	Sans effet
1 à 2 x par jour pendant jours (ambulatoire)	9	2 <sup>b</sup>	1 <sup>c</sup>
2 x par jour pendant 21 jours (ambulatoire)	9	1 <sup>b</sup>	1 <sup>c</sup>
4 x par jour pendant 14 jours (à domicile)	9	0	0
<b>Total</b>	<b>27 (84 %)</b>	<b>3 (9 %)</b>	<b>2 (6 %)</b>

**Tableau 5:** réactions cliniques de 32 patients atteints de diarrhée récidivante à *Cl. difficile* au traitement au *Lactobacillus* GG (d'après Bennet et al., 1996). <sup>a</sup>Capsules à environ 10 UB de *Lactobacillus* GG. <sup>b</sup>Récidive après traitement initial. <sup>c</sup>Récidive après traitement initial et pas de follow-up.

Les résultats montrent que *Lactobacillus* GG peut être efficacement utilisé pour le traitement des diarrhées à *Cl. difficile*.

### 3.6.2 Diarrhées à rotavirus

Le traitement au *Lactobacillus* GG des diarrhées à rotavirus a fait l'objet d'amples études, dont les résultats sont résumés dans le tableau 6.

Infection	N	LGG	Durée de la diarrhée en jours ou heures		p <sup>a</sup>	Référence
			Groupe LGG	Groupe placebo		
82% rotavirus	71	Lait fermenté Poudre	1,4 ± 0,8 1,4 ± 0,8	2,4 ± 1,1	<0,001	Isolauri et al., 1991
88% rotavirus	39	Lait fermenté	1,1 ± 0,6	2,5 ± 1,4	0,001	Kaila et al., 1992
100% rotavirus	42	Poudre	1,5 ± 0,7	2,3 ± 0,8	0,002	Isolauri et al., 1994
100% rotavirus	49	Poudre	1,8 ± 0,8	2,8 ± 1,2 <sup>b</sup> 2,6 ± 1,4 <sup>c</sup> 2,6 ± 1,3 <sup>d</sup>	0,04 <sup>e</sup>	Majamaa et al., 1995
100% rotavirus	26	Poudre Poudre instantanée	1,5 (1,0 - 2,2) 1,6 (1,1 - 2,3)		0,03	Kaila et al., 1995
100% rotavirus	29	Lait à formule	2,8 ± 1,9	3,0 ± 1,6	ns <sup>f</sup>	Kaila et al., 1998
27% rotavirus 21% bactéries	123	Poudre	2,7 ± 2,2	3,8 ± 2,6	0,02	Shornikova et al., 1997
diarrhée aqueuse (sous-groupe) Total	26 39	Poudre	1,9 ± 0,6 pas de rapport	3,3 ± 2,3 pas de rapport	<0,05 ns	Pant et al., 1996
diarrhée aqueuse (sous-groupe) Total	32 38	Poudre	Diarrhée 31% après 2 jours de traitement Pas de rapport	Diarrhée 75% après 2 jours de traitement Pas de rapport	<0,01 ns	Raza et al., 1995
61% rotavirus	100	Poudre	3	5	<0,01	Guarino et al., 1997
92% rotavirus	123	Avec RO <sup>c</sup> , en doses unique ou multiples	17,7 (12,2 - 26,6 h)	30,4 (23,6 - 39,3) h après RO ou placebo	0,03 <sup>d</sup>	Rautanen et al., 1998
Total pos. rotavirus Total nég. rotavirus	287 101 186	RO + en continu	58,3 ± 27,6 h 56,2 ± 16,9 h 59,5 ± 33,5 h	71,9 ± 35,8 h 76,6 ± 41,6 h 69,4 ± 21,9 h	ns <0,05 ns	Guandalini, 1998

**Tableau 6:** traitement des diarrhées aiguës au LGG. Sauf mention contraire, les patients hospitalisés ont reçu LGG 2 x par jour après réhydratation orale (RO). <sup>a</sup>Probabilité d'erreur. <sup>b</sup>Lactophilus (*Lb. rhamnosus*). <sup>c</sup>Bactéries du yaourt. <sup>d</sup>Placebo. <sup>e</sup>ANOVA. ns: non significatif (p > 0,05). D'après Saxelin (1999).

*Lactobacillus* GG favorise et accélère le traitement des diarrhées aiguës (Gorbach, 1996b; Isolauri, 1996b; Isolauri et Kaila, 1997; Kaila et Isolauri, 1996; Oberhelman et al., 1999). Ces études ont été menées essentiellement sur des enfants. Le traitement à LGG a permis de réduire d'un jour en moyenne la durée d'hospitalisation. Dès le 2<sup>ème</sup> jour, il a réduit la fréquence des selles et en a amélioré notablement la consistance. Les enfants traités au LGG à domicile n'ont présenté de symptômes que pendant moitié moins de temps en comparaison avec ceux ayant reçu un placebo. On a obtenu les meilleurs résultats quand *Lactobacillus* GG a été employé dès l'apparition initiale des symptômes. Les modalités d'administration de LGG - sous forme de capsules ou dans des produits laitiers fermentés - n'ont montré aucune différence.

### 3.6.3 Autres études

On a étudié l'action de *Lactobacillus* GG sur des patients atteints de maladie de Crohn, d'arthrite chronique, de fibrose kystique et d'infections à levures (candidiase).

Malin et al. (1996a) ont administré à des enfants atteints de maladie de Crohn et d'arthrite chronique juvénile (ACJ) *Lactobacillus* GG en thérapie orale ( $2 \times 10^{10}$  UB par jour pendant 10 jours). Ce traitement a accru de manière significative la réaction immunitaire par anticorps spécifiques IgA chez les patients atteints de maladie de Crohn. Le nombre moyen de cellules sécrétant des anticorps spécifiques (CSAs) de classe IgA contre la  $\beta$ -lactoglobuline s'est accru de 0,2 (0,04 à 1,3) à 1,4 (0,3 à 6,0) millions; pour ceux agissant contre la caséine, ce nombre est passé de 0,3 (0,1 à 1,4) à 1,0 (0,2 à 4,6) millions. Chez les patients atteints d'ACJ, l'augmentation n'a pas été significative.

Dans une autre étude en double aveugle, Malin et al. (1997) ont examiné l'action de LGG, du colostrum bovin et du colostrum bovin immunisé chez des patients âgés de 1 à 15 ans et atteints d'ACJ. Le nombre de cellules immunostimulantes (CIS) de classe IgA apparaissait accru de manière significative après 7 jours chez le groupe LGG, mais non chez les autres groupes. Quant aux CIS des classes IgG et IgM, dans tous les groupes elles n'ont présenté aucune différence significative. La réaction des CSAs contre les antigènes alimentaires ( $\beta$ -lactoglobuline, caséine et gliadine) a été plus forte, de manière significative, dans la classe IgM ainsi que pour les CIS. On a également étudié les activités enzymatiques dans des échantillons de selles des patients: l'activité de l'uréase apparaissait inférieure, de manière significative, dans le groupe LGG; accrue de manière significative dans le groupe ayant reçu du colostrum; et ne présentait aucune différence dans celui traité au colostrum immunisé. Ces résultats confirment ceux de recherches effectuées précédemment sur 8 patients atteints d'ACJ (Malin et al., 1996b, 1997).

Guarino (1998) a étudié pendant 6 mois les effets de LGG sur 13 enfants ( $10,9 \pm 6,6$  ans) atteints de fibrose kystique. La fréquence des infections pulmonaires a été plus faible, de manière significative, chez le groupe LGG ( $0,7 \pm 0,8$  épisodes/enfant) que chez le groupe témoin ( $2,2 \pm 1,2$  épisodes/enfant). Ceci vaut également pour les douleurs abdominales signalées par les patients.

Dans une autre étude (Guarino, 1999), on a étudié l'effet de LGG appliqué comme complément thérapeutique du traitement standard chez 30 enfants atteints de fibrose kystique et d'infections à *Pseudomonas*. Chez le groupe ayant reçu LGG, on a constaté une baisse significative de l'incidence des aggravations des maladies causées par *Pseudomonas* (24% contre 37% chez le groupe de contrôle). Leur durée était également inférieure chez le groupe LGG (12,8 jours contre 16,3 jours chez le groupe de contrôle). Au total, le nombre d'hospitalisations et aussi leur durée ont été moindres, de manière significative, chez le

groupe LGG (respectivement 9 contre 21 chez le groupe de contrôle, et 10,6 jours contre 17,3 jours chez le groupe de contrôle).

Wagner et al. (1997a, b) ont étudié l'action protectrice de LGG contre *Candida albicans* chez la souris. Les résultats sont résumés dans le tableau 7. *Lactobacillus* GG a entraîné une réduction significative du nombre de *C. albicans*.

Microbieller Status	bg/bg-nu-nu Mäuse		bg/bg-nu/+ Mäuse	
	Diffusion (%)	Nombre de <i>C. albicans</i> (UB/g)	Diffusion (%) [%]	Nombre de <i>C. albicans</i> (UB/g)
<i>C. albicans</i> allein	75	7.0 ± 0.1	36	6.8 ± 1.2
<i>C. albicans</i> plus				
<b>+ LGG</b>	<b>0</b>	<b>AC</b>	<b>26</b>	<b>4.9 ± 0.8</b>
+ <i>Bif. animalis</i>	14	4.6 ± 0.6	12	3.6 ± 0.2
+ <i>Lb. acidophilus</i>	0	AC	0	AC
+ <i>Lb. reuteri</i>	-	-	0	AC

**Tableau 7:** Inhibition des candidiases systémiques d'origine endogène (tube digestif) par les bactéries probiotiques. La candidiase est mortelle chez les souris du type génétique bg/bg-nu-nu, mais non chez celles du type génétique bg/bg-nu/+. <sup>a</sup>AC: aucune croissance. D'après Wagner et al. (1997).

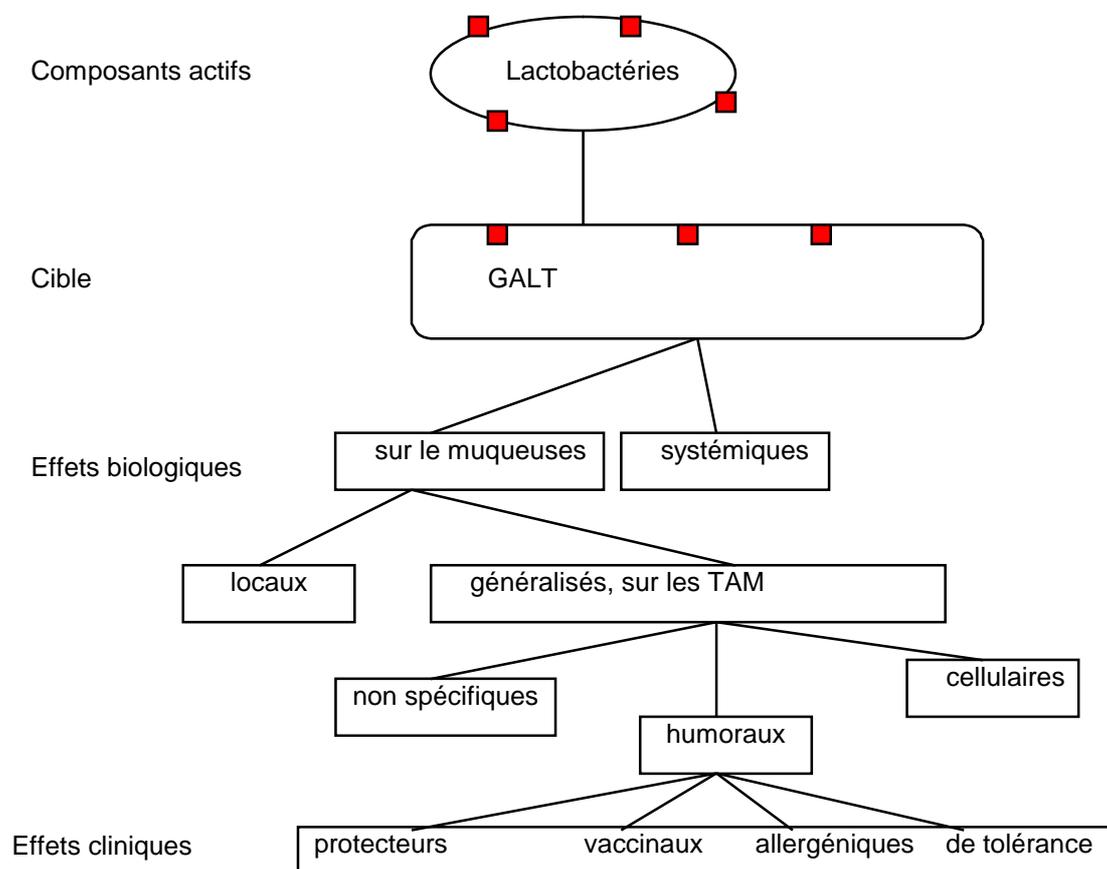
Hilton et al. (1995) ont rendu compte de l'action de *Lactobacillus* GG sur la candidiase vaginale. L'emploi de LGG en suppositoires a entraîné chez les 14 femmes traitées une atténuation de l'érythème et une réduction des pertes. C'est seulement chez 5 d'entre elles qu'on a encore pu mettre en évidence des quantités significatives de *C. albicans* après le traitement à LGG.

### 3.7 Immunostimulation et allergies alimentaire

La colonisation des muqueuses met les microbes en contact étroit avec le système immunitaire de l'organisme humain. Ce sont au total plus de 86% de ce système que l'on assigne aux muqueuses, dont une grande partie appartient au tube digestif. L'ample système immunitaire de l'intestin (GALT = Gut Associated Lymphoid Tissue) est constamment activé par les nombreux micro-organismes de la flore intestinale. Cet effet stimulant naturel qu'exerce la flore intestinale intacte est renforcé par la présence de bactéries probiotiques (v. à cet effet la fig. 8; Gill, 1998; Hudault et al., 1997; Huis In't Veld et Marteau, 1997; Isolauri et al., 1994, 1996a,b; Marteau, 1995; Marteau et Rambaud, 1993; Possi et al., 1999).

Un facteur important de l'inhibition des bactéries pénétrant dans l'organisme est la réponse immunitaire déclenchée par les tissus lymphatiques intestinaux (Marteau, 1998; Marteau et Rambaud, 1998; Salminen et Tanaka, 1995; Salminen et al., 1991a). On a pu démontrer que *Lactobacillus* GG renforce la réaction immunitaire locale lors des infections (Kaila, 1993; Kaila et Isolauri, 1996; Kaila et al., 1992, 1995; Majamaa et al., 1995; Malin et al., 1996a, 1996b; Miettinen, 1996).

La perméabilité de la muqueuse intestinale aux macromolécules est fortement accrue lors des infections graves par ex. à rotavirus. Les macromolécules pénètrent dans l'organisme, et certaines d'entre elles déclenchent une violente réaction immunitaire. En stimulant le système immunitaire local, LGG stabilise cette perméabilité (Isolauri, 1996; Isolauri et al., 1993b, 1994). Conjointement avec les vaccins administrés *per os*, LGG exerce également une action de soutien du système immunitaire (Isolauri et al., 1995).



**Figure 8:** Influence des lactobactéries probiotiques (y compris LGG) sur le système immunitaire (d'après Marteau, 1995, modifié). GALT: Gut Associated Lymphoid Tissues, organisés en agrégats lymphoïdes (cellules de Peyer, appendice, ganglions lymphatiques mésentériques, tissu et ganglions lymphatiques solitaires) et en éléments lymphoïdes non organisés contenus dans l'épithélium de la *lamina propria*. TAM: tissus associés aux muqueuses

Comme déjà illustré au point 3.6.3 ci-avant, *Lactobacillus* GG peut renforcer la réponse immunitaire humorale non spécifique (cellules sécrétant des immunoglobulines [CSI] des classes IgA, IgG et IgM). Kaila et al. (1992) ont déterminé sur 44 enfants atteints de diarrhée aiguë à rotavirus l'effet de *Lactobacillus* GG sur le statut immunitaire. Le nombre total des CSI était accru de manière significative chez le groupe LGG pour toutes les classes IgA, IgG et IgM. Trois semaines après la fin du traitement, on ne constatait plus de différences entre les groupes LGG et placebo. Isolauri et al. (1995) ont étudié le statut immunitaire chez 28 petits enfants (âgés de 60 à 150 jours) qui avaient été vaccinés contre les rotavirus. Comme le montre la tableau 8, chez le groupe LGG le nombre de CSA étaient plus élevé, de manière significative, par rapport au groupe placebo 8 jours après la vaccination.

	Groupe LGG	Groupe placebo
Accroissement du nombre de CSAs produisant de l'IgM (en %)	11/14 (79 %)	4/14 (29 %) <sup>a</sup>
Nombre moyen (95% IC) de cellulesCSAS par million de cellules avant la vaccination	0.3 (0.1 – 1.1)	0.7 (0.1 – 3.1)
8 jours après la vaccination	4.3 (1.5 – 12.3)	0.6 (0.1 – 2.7) <sup>b</sup>

**Tableau 8:** Rotavirus-spécifische IgM sekretierende Zellen (sASZ) vor und nach der Impfung mit DxRRV oralem Rotavirus Vakzin in Kindern, die Lactobacillus GG oder Placebo erhielten (nach Isolauri et al. 1995). <sup>a</sup>signifikant unterschiedlich ( $p=0.02$ ) mit  $\chi^2$ -Test, <sup>b</sup>signifikant unterschiedlich ( $p=0.02$ ) mit ANOVA.

Kaila et al. ont étudié, sur 41 enfants atteints de gastro-entérite, les effets immunostimulants des cellules de *Lactobacillus* GG vivantes ou inactivées par la chaleur. Comme le montre le tableau 9, on obtient un effet immunostimulant seulement avec des bactéries LGG vivantes.

	Groupe A	Groupe B
Nombre de patients avec CSAs (>5 par 10 <sup>5</sup> cellules / <5 par 10 <sup>5</sup> cellules)		
Aigus	2/9	2/8
Convalescents		
Moyenne (95% IC) des anticorps sériques IgA	10/12	<b>2/13<sup>a</sup></b>
Mittel (95 % KI) der IgA Serumantikörper		
Aigus	0.04 (0.01 – 0.3)	0.1 (0.01 – 0.5)
Convalescents	50.7 (29.4 - 87.2)	<b>22.4 (11.7 – 43.0)<sup>a</sup></b>

**Tableau 9:** Nombre de patients ayant présenté une réponse IgA des CSAs spécifique pour les rotavirus et teneur en anticorps sériques IgA spécifiques pour les rotavirus au cours des phases aiguë et de convalescence de la gastro-entérite à rotavirus chez des enfants ayant reçu des LGG vivants (groupe A) ou inactivés par la chaleur (groupe B)(d'après Kaila et al., 1995). <sup>a</sup>Différences significatives ( $p < 0,05$ ). IC: intervalle de confiance.

Miettinen et al. (1996, 1998) ont pu mettre en évidence, sur la base de systèmes *in vitro*, une réponse immunitaire spécifique (cytokines IL-12, IL-18 et IFN- $\alpha$  induisibles de type Th1) ainsi qu'une réponse immunitaire aspécifique de LGG et d'autres bactéries probiotiques.

Sur la base de tests effectués sur le lapin, Negretti et al. (1997) ont pu montrer que *Lactobacillus* GG induit une réponse immunitaire intestinale (IgA) spécifique tout en stimulant également l'immunoréactivité du sang, de la bile, de l'urine et de la salive. Au cours d'expériences ultérieures sur les animaux, Kirjavainen et al. (1999) ont réussi à démontrer que LGG exerce une action immunomodulatrice. Le caractère actif de la prolifération des lymphocytes B et T s'est accru pendant la période d'ingestion de LGG.

Pelto et al. (1996, 1998) ont examiné chez 17 étudiants l'action de LGG en cas d'ingestion de lait. Chez les sujets tolérant le lait, on a déterminé la réponse immunitaire à celui-ci en tant qu'expression des récepteurs du complément (CR1, CR3) et des récepteurs pour IgG (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RII, Fc $\gamma$ RIII) et pour IgA (Fc $\alpha$ R) sur les neutrophiles et les monocytes. Comme l'illustre le tableau 10, ces activités étaient en partie accrues chez les sujets tolérant le lait, mais apparaissent réduites chez les sujets intolérants au lait

	Sujets de contrôle		Sujets intolérants au lait	
	sans LGG	avec LGG	sans LGG	avec LGG
<b>CR1</b>				
Neutrophiles	104%	<b>128%<sup>a</sup></b>	<b>122%<sup>a</sup></b>	105%
Monocytes	101%	108%	<b>117%<sup>a</sup></b>	96%
<b>CR2</b>				
Neutrophiles	95%	<b>133%<sup>a</sup></b>	127%	122%
Monocytes	83%	109%	<b>137%<sup>a</sup></b>	104%
<b>Fc<math>\gamma</math>RI</b>				
Neutrophiles	104%	109%	<b>114%<sup>a</sup></b>	104%
Monocytes	105%	101%	100%	103%
<b>Fc<math>\gamma</math>RII</b>				
Neutrophiles	106%	110%	107%	97%
Monocytes	99%	106%	<b>98%</b>	105%
<b>Fc<math>\gamma</math>RIII</b>				
Neutrophiles	104%	<b>108%<sup>a</sup></b>	100%	104%
Monocytes	114%	<b>91%</b>	177%	117%
<b>Fc<math>\alpha</math>R</b>				
Neutrophiles	102%	<b>110%<sup>a</sup></b>	<b>114%<sup>a</sup></b>	102%
Monocytes	96%	104%	<b>113%<sup>a</sup></b>	93%

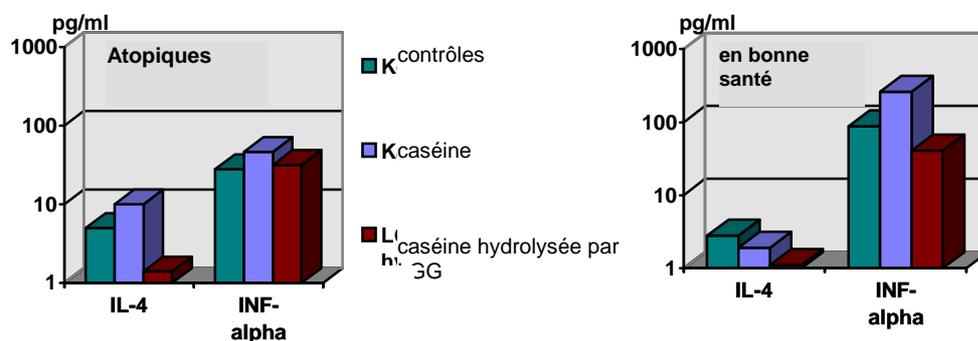
**Tableau 10:** variation de l'expression des récepteurs, en %, pendant 1 semaine d'ingestion de lait additionné ou non de LGG (avant/après l'ingestion de lait x 100%) chez des sujets de contrôle et des sujets hypersensibles; d'après Pelto et al., 1998. Pas de variation de l'ingestion = 100%. Probabilité d'erreur déterminée au moyen du Wilcoxon Signed Rank Test; <sup>a</sup> = significatif, avec  $p > 0,05$ .

En cas d'inflammations intestinales et de perturbations de la flore intestinale, la perméabilité de la muqueuse est accrue, ce qui permet à de grosses molécules (antigènes) et à des bactéries de pénétrer dans l'organisme à travers la muqueuse (Naaber et al., 1997; Isolauri et al., 1993a). Les micro-organismes probiotiques tels que par ex. *Lactobacillus* GG peuvent moduler la réaction inflammatoire (Kankanpää et al., 1998). Kaila (1993) a pu montrer que la sensibilité aux antigènes alimentaires est accrue après les diarrhées aiguës, car elles ont anormalement facilité le transport des antigènes à travers la paroi intestinale. Isolauri et al. (1993a,b, 1996a) ont montré, au vu d'expériences sur les animaux, que les anticorps étrangers et les diarrhées à rotavirus accroissaient la perméabilité de la muqueuse non encore complètement développée (nouveau-nés) sans causer cependant de réaction spécifique à l'antigène. Si, par contre, l'alimentation des animaux contient LGG, la muqueuse se développe normalement, et le passage d'antigènes s'en trouve fortement réduit et a lieu selon un processus d'absorption contrôlée via les cellules de Peyer. Il en résulte ensuite une réaction locale à IgA spécifique de l'antigène (v. tableau 11). Pessi et al. (1998) ont pu en outre montrer que LGG améliore la dégradation des antigènes dans la muqueuse intestinale des animaux.

	Sujets de contrôle	Groupe au lait	Groupe LGG
Segment ohne PZ	9 (7-12)	72 (60 – 87)	<b>15 (4 – 42)<sup>a</sup></b>
Segment mit PZ	3 (1 – 17)	80 (43 – 151)	<b>15 (4 – 56)<sup>a</sup></b>
Anzahl sASZ pro Mio. Zellen	0.02 (0.01 – 0.1)	0.3 (0.1 – 1.2)	<b>59 (42.1 – 83.6)<sup>a</sup></b>

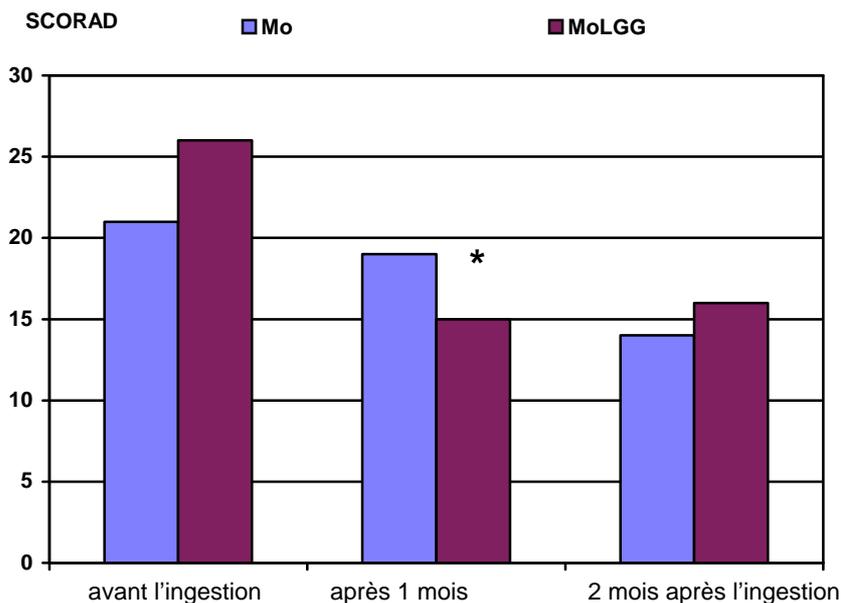
**Tableau 10:** Transport de la peroxydase du raifort à travers les segments contenant (segment avec CP) ou ne contenant pas (segment sans CP) de cellules de Peyer, et nombre de cellules de la muqueuse intestinale de rat sécrétant des anticorps IgA spécifiques (CSAs) (d'après Isolauri et al., 1993a). <sup>a</sup>Différences significatives.

Malin et al. (1997) ont en outre montré chez l'être humain que *Lactobacillus* GG accentue la réaction locale spécifique à IgA contre les antigènes alimentaires (v. point 3.6.3). Le renforcement de cette réaction joue un rôle important dans la tolérance aux denrées alimentaires (antigènes). La caséine, un composant essentiel du lait, est responsable de la réaction allergique initiale des enfants allaités au lait de vache. Les lactobacilles sont des bactéries protéolytiques qui peuvent dégrader les lactoprotéines en peptides et en acides aminés de moindre poids moléculaire (Ling et al., 1994; Rokka et al., 1997). Sütas et al. (1996a,b) ont pu montrer, au moyen d'expériences *in vitro*, que *Lactobacillus* GG possède des enzymes (protéases, peptidases) capables de dégrader la caséine. De tels hydrolysats de lactoprotéines ne causent plus de réaction immunitaire, ce qui réduit fortement la production d'interleukines par rapport à ce qui se passe avec les lactoprotéines non traitées. L'action de la caséine et de la caséine dégradée par *Lactobacillus* GG sur la production d'interleukine IL-4 et d'INF- $\alpha$  dans les monocytes du sang périphérique d'enfants atopiques et non atopiques (en bonne santé) a été étudié; les résultats sont illustrés dans la fig. 9.



**Figure 9:** action de la caséine et de la caséine hydrolysée par LGG sur la production d'IL-4 et d'INF- $\alpha$  par les monocytes du sang périphérique d'enfants atopiques et non atopiques (d'après Sütas, 1996b). \*accru de manière significative par rapport aux contrôles; \*\*réduit de manière significative par rapport aux contrôles ( $p < 0,05$ ).

Majamaa et Isolauri (1997) ont étudié l'action de *Lactobacillus* GG chez des enfants atteints d'eczéma atopique et d'allergie au lait de vache. Âgés de 2,5 à 15,7 mois, ces bébés ont été répartis en deux groupes, dont le premier (n = 16) a reçu pendant un mois une formule lactée contenant du petit-lait hydrolysé, tandis que le second (n = 15) recevait le même lait, mais additionné de 500 millions de LGG. Comme le montre la fig. 10, après un mois on pouvait constater, chez le groupe LGG, des améliorations significatives des symptômes, exprimées par les valeurs appelées SCORAD (sommées des indices de gravité). En outre, toujours dans le groupe LGG, les concentrations fécales d' $\alpha_1$ -antitrypsine et de TNF- $\alpha$  apparaissaient fortement réduites après un mois.



**Figure 10:** Variation des valeurs SCORAD relatives à l'eczéma atopique et à l'allergie au lait de vache chez des enfants ayant reçu, dans leur formule lactée, de l'hydrolysate de petit-lait additionné (P-L LGG) ou non (P-L) de *Lactobacillus* GG (d'après Majamaa et Isolauri, 1997). \*Différences significatives ( $p < 0,05$ ).

Au cours d'un autre essai, 10 mères allaitantes de nourrissons atopiques (âgés de 0,8 à 1,8 mois) ont reçu LGG pendant 1 mois. On a constaté chez ces enfants une amélioration significative, avec une chute des valeurs SCORAD de 26 (20 - 36) à 11 (0 - 25).

## 4. Résumé

L'aperçu, illustré après, de plus de 50 études cliniques scientifiques sur l'action de *Lactobacillus* GG autorise les conclusions suivantes:

### ***Lactobacillus* GG**

- **est actuellement la lactobactérie la mieux étudiée**
- **survit et demeure actif dans les produits laitiers**
- **survit au passage à travers l'estomac et l'intestin**
- **adhère à la muqueuse intestinale**
- **équilibre la microflore intestinale**
- **stimule les bifidobactéries dans le côlon**
- **agit sur le métabolisme de la flore intestinale**
- **réduit la formation de substances nocives dans l'intestin**
- **agit de façon préventif et thérapeutique contre diverses formes de diarrhée**
- **renforce le système immunitaire**
- **accélère la régénération de la muqueuse intestinale**
- **renforce la barrière immunitaire de la muqueuse intestinale**
- **équilibre la perméabilité de la muqueuse intestinale**
- **accélère la guérison dans les allergies au lait**
- **atténue les symptômes de la dermatite atopique**

L'étude des effets de *Lactobacillus* GG a été constamment intensifiée. Des recherches récentes indiquent que LGG exerce une action antioxydante (comme la vitamine C: Aholupa et al., 1996; Peukhuri et al., 1996; Korpela, 1997); peut dégrader les aflatoxines cancérigènes (El-Nezami et al., 1996, 1998a,b) et lier les entérotoxines (Lehmann et al., 1998); est stimulée par le  $\beta$ -glucane de l'avoine et du seigle (Jaskari et al., 1998; Kontula et al., 1998a,b; Kontula, 1999; Niemi et al., 1998; Salovaara et al., 1993); produit des substances antimicrobiennes (Silva et al., 1987; Yang et al., 1997), inhibant ainsi les micro-organismes pathogènes, en particulier les salmonelles (Lehto et Salminen, 1997b), les *E. coli* entéro-pathogènes (Mack et al., 1999) et *Helicobacter pylori* (Coconnier et al., 1998); et forme des substances bioactives (Korhonen, 1994; Rokka et al., 1997; Sütas, 1996a,b). Ces effets seront étudiés d'une manière encore plus approfondie, et examinera d'autres nouvelles propriétés, de manière à pouvoir formuler des affirmations encore plus précise et fiables (Salminen et Isolauri, 1995; Salminen et Saxelin, 1996; Saxelin, 1999) L'utilisation de *Lactobacillus* GG valorise les produits laitiers EMMI. Ses effets perdurant tant que l'on ingère régulièrement ces derniers. Cette contribution quotidienne à votre santé est offerte par les produits EMMI suivants:

- EMMI Aktifit, dans les variétés (nature, pomme/poire, fraise, pêche)

## 5. Literaturverzeichnis

- Ahotupa M., M. Saxelin and R. Korpela.** 1996. Antioxidative Properties of *Lactobacillus* GG. *Nutr. Today* **31** (6 Suppl.): 51S-52S
- Ahrné S., S. Nobaek, B. Jeppsson, I. Adlerberth, A.E. Wold and G. Molin.** 1998. The normal *Lactobacillus* flora of healthy human rectal and oral mucosa. *J. Appl. Microbiol* **85**: 88-94
- Alander M., R. Korpela, M. Saxelin, T. Vilpponen-Salmela, T. Mattila-Sandholm and A. von Wright.** 1997. Recovery of *Lactobacillus rhamnosus* GG from human colonic biopsies. *Lett. Appl. Microbiol.* **24**: 361-364
- Alander M., R. Korpela, M. Saxelin, T. Vilpponen-Salmela, T. Mattila-Sandholm and A. von Wright.** 1996. Recovery of *Lactobacillus rhamnosus* GG from human colonic biopsies. *Nutr. Today* **31** (6 Suppl.): 47S-48S
- Alander M., R. Satokari, R. Korpela, M. Saxelin, T. Vilpponen-Salmela, T. Mattila-Sandholm and A. von Wright.** 1999. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG after oral consumption. *Appl. Environ. Microbiol.* **65** (1): 351-354
- Arvola T., K. Laiho, S. Torkkeli, H. Mykkänen, S. Salminen, L. Maunula and E. Isolauri.** 1999. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections. a randomized study. *Pediatr.* **104** (5): e64 (1-4)
- Aureli P.** 1998. State of the art concerning *Lactobacillus* spp. *Gastroenterol. Int.* **11** (Suppl. 1): 22-26
- Baumgartner A., M. Kueffer, A. Simmen and M. Grand.** 1998. Relatedness of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from clinical specimens and such from food-stuffs, humans and technology. *Lebensm.-Wiss. u.-Technol.* **31** (5): 489-494
- Bennet R.G., S.L. Gorbach, B.R. Goldin, T. Chang, B.E. Laughon, W. Greenough III and J.G. Bartlett.** 1996. Treatment of relapsing *Clostridium difficile* diarrhea with *Lactobacillus* GG. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 35S-38S
- Benno Y., F. He, M. Hosada, H. Hashimoto, T. Kojima, K. Yamazaki, H. Iino, H. Mykkänen and S. Salminen.** 1996. Effects of *Lactobacillus* GG yogurt on human intestinal microecology in japanese subjects. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 9S-11S
- Berg R.D.** 1998. Probiotics, prebiotics or 'conbiotics' ? *Trends in Microbiology* **6** (3): 89-92
- Biller J.A., A.J. Katz, A.F. Flores, T.M. Buie and S.L. Gorbach.** 1995. Treatment of *C. difficile* colitis with *Lactobacillus* GG . *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **21**: 224-226
- Chauvière G., M.H. Coconnier, S. Kernéis, J. Fourniat and A.L. Servin.** 1992. Adhesion of human *Lactobacillus acidophilus* strain LB to human enterocyte-like Caco-2 cells. *J. Gen. Microbiol.* **138**: 1689-1696
- Coconnier M.H., T.R. Klaenhammer, S. Kernéis, M.F. Bernet and A.L. Servin.** 1992. Protein-mediated adhesion of *Lactobacillus acidophilus* BG2FO4 on human enterocyte and mucus-secreting cell lines in culture. *Appl. Environ. Microbiol.* **58** (6): 2034 -2039
- Coconnier M.H., V. Lievin, E. Hemery A.L. Servin.** 1998. Antagonistic activity against Helicobacter infection in vitro and in vivo by the human of *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl. Environ. Microbiol.* **64** (11): 4573-4580
- De Vrese M. und J. Schrezenmeir.** 1998. Prä- und Probiotika - Stand der Diskussion. *Ernährungs-Umschau* **45** (Sonderheft): S79 -S89
- Dong M.Y., T.W. Chang and S.L. Gorbach.** 1987. Effects on feeding *Lactobacillus* GG on lethal irradiation in mice. *Diagn Microbiol Infect Dis* **7**: 1-7
- Donohue D.C., M. Deighton, J.T. Ahokas and S. Salminen.** 1993. Toxicity of lactic acid bacteria. In: Salminen S. and A. von Wright (eds). *Lactic acid bacteria*. M. Dekker Inc., New York USA. Chapt. **11**: 307-313
- Donohue D.C., S. Salminen and P. Marteau.** 1998. Safety of probiotic bacteria. In: *Lactic acid bacteria*. Eds. Salminen S. and A. van Wright, A.M. Dekker Inc., New York, Chapt. **13**: 369- 383
- Donohue D.C. and S. Salminen.** 1996. Safety of probiotic bacteria. *Asia Pacific J. Clin. Nutr.* **5** (1): 25-28
- DuPont H.L.** 1997. *Lactobacillus* GG in prevention of traveler's diarrhea. *J. Travel Med.* **4** (1): 1-2
- Elmer G.W., C.M. Surawicz and L.V. McFarland.** 1996. Biotherapeutic Agents - A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* **275** (11): 870-876
- El-Nezami H., P. Kankaanpaa, S. Salminen and J. Ahokas.** 1998a. Ability of dairy strains of lactic acid bacteria to bind a common food carcinogen, Aflatoxin B1. *Food Chem. Tox.* **36**: 321-326

- El-Nezami H., P. Kankaanpää, S. Salminen and J. Ahokas.** 1998b. Physicochemical alterations enhance the ability of dairy strains of lactic acid bacteria to remove aflatoxin from contaminated media. *Food Prot.* **61** (4): 466-468
- El-Nezami H., S.J. Salminen and J. Ahokas.** 1996. Biologic control of food carcinogens with use of *Lactobacillus* GG. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 41S-42S
- Elo S., M. Saxelin and S. Salminen.** 1991. Attachment of *Lactobacillus casei* strain GG to human colon carcinoma cell line Caco-2: comparison with other dairy strains. *Lett. Appl. Microbiol.* **13**: 154-156
- Gibson G.R.** 1998. Dietary modulation of the human gut flora using prebiotics. *Brit. J. Nutrition* **80** (Suppl. 2): S209-S212
- Gill H.S.** 1998. Stimulation of the immune system by lactic cultures. *Int. Dairy J.* **8**: 535-544
- Goldin B.R.** 1998. Health benefits of probiotics. *Brit. J. Nutrition* **80** (Suppl. 2): S203-S207
- Goldin B.R.** 1996. The metabolic activity of the intestinal microflora and its role in colon cancer. *Lactobacillus* and other factors that alter intestinal metabolic activity. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 24S-27S
- Goldin B.R. and S.L. Gorbach.** 1992. Probiotics for humans. In: Fuller R. (ed.), *Probiotics. The scientific basis.* Chapman & Hall, London, Chapt. **13**: 355 -376.
- Goldin B.R., S.L. Gorbach, M. Saxelin, S. Barakat, L. Gualtieri and S. Salminen.** 1992. Survival of *Lactobacillus* species (Strain GG) in the human gastrointestinal tract. *Dig. Dis. Sci.* **37** (1): 121-128
- Goldin B.R., L. J. Gualtieri and R.P. Moore.** 1996. The effect of *Lactobacillus* GG on the initiation and promotion of dimethylhydrazine-induced intestinal tumors in the rat. *Nutr. Cancer* **25** (2): 197-204
- Goldin B.R. and S. Salminen.** 1998. Lactic acid bacteria and the gut mucosal barrier function. *Gastroenterol. Int.* **11** (Suppl. 1): 69-73
- Gorbach S.L.** 1990. Lactic acid bacteria and human health. *Ann. Med.* **22**: 37-41
- Gorbach S.L.** 1996a. The discovery of *Lactobacillus* GG. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 2S-4S
- Gorbach S.L.** 1996b. Efficacy of *Lactobacillus* in treatment of acute diarrhea. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 19S-23S
- Gorbach S.L., T.W. Chang and Goldin B.R.** 1987. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus* GG. *Lancet Dec.* **26**: 1519
- Gorbach S.L. and Goldin B.R.** 1989. *Lactobacillus* strains and methods of selection. US Pat. 4839281
- Grönlund M.M., O.-P. Lehtonen, P. Kero, M. Saxelin and S. Salminen.** 1997. *Lactobacillus* GG supplementation does not reduce faecal colonization of *Klebsiella oxytoca* in preterm infants. *Acta Paediatrica* **86** (7), 785 - 786
- Guandalini S.** 1998. Probiotics in the treatment of diarrheal diseases in children. *Gastroenterol. Int.* **11** (Suppl. 1): 87-90
- Guarino A.** 1999. Probiotics as adjunctive treatment in cystic fibrosis. *Gastroenterol.* **116** (4): AGA Abstr. G3848
- Guarino A.** 1998. Effects of probiotics in children with cystic fibrosis. *Gastroenterol. Int.* **11** (Suppl. 1): 91
- Guarino A., R.B. Canani, M.I. Spagnuolo, F. Albano and L. Di Benedetto.** 1997. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms of viral excretion in children with mild diarrhea. *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **25** (5), 516 - 519
- Havenaar R. and J.H.J. Huis in't Veld.** 1992. Probiotics: A general view. In: Wood B.J.B (ed.), *Lactic acid bacteria in health and disease.* Elsevier Applied Science, UK, Chapt. **6**: 151-170.
- Hilton E., P. Kolakowski, C. Singer and M. Smith.** 1997. Efficacy of *Lactobacillus* GG as a diarrheal preventive in travelers. *J. Travel Med.* **4** (1): 41-43
- Hilton E., P. Rindos and H.D. Isenberg.** 1995. *Lactobacillus* GG vaginal suppositories and vaginitis. *J. Clin. Microbiol.* **33** (5): 1433
- Holzappel W.H., P. Haberer, J. Snel, U. Schillinger and J.H.J. Huis in't Veld.** 1998. Overview of gut flora and probiotics. *Int. J. Food Microbiol.* **41** (2): 85-101
- Hosoda M., H. He, M. Hiramatu, H. Hasimoto and Y. Benno.** 1994. Effects of *Lactobacillus* GG strain intake on fecal microflora and defecation in healthy volunteers. *Bifidus* **8**: 21-28
- Hudault S., M.F. Bernet-Camard, M.H. Coconnier, V. Liévin, and A.L. Servin.** 1996. Adhesion and proliferation of probiotics strains in the intestine and their importance for the probiotic effect. *IDF Nutr. Newslett.* **5**: 25-27

- Hudault S., V. Liévin, M.F. Bernet-Camard and A.L. Servin** 1997. Antagonistic activity exerted in vitro and in vivo by *Lactobacillus casei* (strain GG) against Salmonella typhimurium C5 infection. *Appl. Environ. Microbiol.* **63** (2): 513-518
- Huis in't Veld J.H.J. and Ph. Marteau.** 1997. The role of LAB in relation to human health: progress over the last three years. *Actes du colloque LACTIC 97* (Caen, 10-12. Sept. 1997) 13-30
- Isolauri E.** 1994. Lactic acid bacteria and the immune response. *IDF Nutr. Newslett.* **3** (Aug.): 10
- Isolauri E.** 1996a. Studies on *Lactobacillus* GG in food hypersensitivity disorders. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 28S-31S
- Isolauri E.** 1996b. Lactobacilli in the treatment of gastrointestinal disorders in children. *IDF Nutr. Newslett.* **5**: 31
- Isolauri E.** 1998. Immunologic effects of probiotics and their clinical application in pediatric patients. *Gastroenterol. Int.* **11** (Suppl. 1): 83-86
- Isolauri E., J. Joensuu, H. Suomalainen, M. Luomala and T. Viskari.** 1995. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* **13**: 310-312
- Isolauri E., M. Juntunen, T. Rautanen, P. Sillanaukea and T. Koivula.** 1991. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp. strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* **88** (1): 90-97
- Isolauri E. and M. Kaila.** 1997. Lactic acid bacteria to cure or prevent infant diarrhea. *Actes du colloque LACTIC 97* (Caen, 10-12. Sept. 1997) 31-37
- Isolauri E., M. Kaila, T. Arvola, H. Majamaa, I. Rantala, E. Virtanen and H. Arvilommi.** 1993a. Diet during rotavirus enteritis affects jejunal permeability to macromolecules in suckling rats. *Pediatr. Res.* **33**: 548-553
- Isolauri E., H. Majamaa T., Arvola, I. Rantala, E. Virtanen and H. Arvilommi.** 1993b. *Lactobacillus casei* strain GG reverses intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology* **105**: 1643-1650
- Isolauri E., M. Kaila, H. Mykkänen, W.H. Ling and S. Salminen.** 1994. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Dig. Dis. Sci.* **39** (12), 2595-2600
- Jacobsen C.N., V. Rosenfeldt Nielsen, A.E. Hayford, P.L. Moller, K.F. Michaelsen, A. Paerregaard, B. Sandström, M. Tvede and M. Jakobsen.** 1999. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl. Environ. Microbiol.* **65** (11): 4949-4956
- Jaskari J., P. Kontula, A. Siitonen, H. Jousimies-Somer, T. Mattila-Sandholm and K. Poutanen.** 1998. Oat  $\beta$ -glucan and xylan hydrolysates as selective substrates for *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* strains. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **49**: 175-181
- Kaila M.** 1993. Immune response evoked by cow milk products in health and during rotavirus diarrhoea. MD Thesis. *Acta Universitatis Tamperensis ser A, Vol. 376.*
- Kaila M. and E. Isolauri.** 1996. Nutritional management of acute diarrhea. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 16S-18S
- Kaila M., E. Isolauri, M. Saxelin, H. Arvilommi and T. Vesikari.** 1995. Viable versus inactivated *Lactobacillus* strain GG in acute rotavirus diarrhoea. *Arch. Dis. Child.* **72**: 51-53
- Kaila M., E. Isolauri, E. Sepp, M. Mikelsaar and S. Salminen.** 1998. Fecal recovery of a human *Lactobacillus* strain (ATCC 53103) during therapy of rotavirus diarrhea in infants. *Biosci. Microflora* **17** (2): 149-151
- Kaila M., E. Isolauri, E. Soppi, E. Virtanen, S. Laine and H. Arvilommi.** 1992. Enhancement of circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr. Res.* **32** (2): 141-144
- Kankaanpää P., Y. Sütas, S. Salminen, E. Isolauri and H. Arvilommi.** 1998. Results on clinical demonstration of probiotics on children. *VTT Sympos.* **187**: 38-39
- Kasper H.** 1998. Protection against gastrointestinal diseases - present facts and future developments. *Int. J. Food Microbiol.* **41** (2): 127-131
- Kirjavainen P.V., H.S. El-Nezami, S.J. Salminen, J.T. Ahokas and P.F.A. Wright.** 1999a. Effects of orally administered viable *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS on mouse lymphocyte proliferation. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **6** (6): 799-802
- Kirjavainen P.V., E.M. Tuomola, R.G. Crittenden, A.C. Ouwehand, D.W.S.H. Harty, L.F. Morris, H. Rautelin, M.J. Payne, D.C. Donohue and S. Salminen.** 1999b. In vitro adhesion and platelet aggregation properties of bacteremia-associated lactobacilli. *Infect. Immun.* **67** (5): 2653-2655
- Kirjavainen P.V., A.C. Ouwehand, E. Isolauri and S. Salminen.** 1998. The ability of probiotic bacteria to bind to human intestinal mucus. *FEMS Microbiol. Lett.* **167**: 185-189

- Klein G., A. Pack, C. Bonaparte and G. Reuter.** 1998. Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria. *Int. J. Food Microbiol.* **41** (2): 101-125
- Kneifel W. und C. Bonaparte.** 1998. Neue Trends bei gesundheitlich relevanten Lebensmitteln: 1. Probiotica. *Ernährung/Nutrition* **22** (9): 357-363
- Kontula P.** 1999. In vitro and in vivo characterization of potential probiotic lactic acid bacteria and prebiotic carbohydrate. PhD Dissertation Finn. *J. Dairy Sci.* **54**: 1-142
- Kontula P., J. Jaskari, L. Nollet, I. De Smet, A. von Wright, K. Poutanen and T. Mattila-Sandholm.** 1998. The colonization of a simulator of the human intestinal microbial ecosystem by a probiotic strain fed on a fermented oat bran product: effects on the gastrointestinal microbiota. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **50**: 246-252
- Kontula P., A. von Wright and T. Mattila-Sandholm.** 1998. Oat bran  $\beta$ -gluco- and xylo-oligosaccharides as fermentative substrates for lactic acid bacteria. *Int. J. Food Microbiol.* **45**: 163-169
- Korhonen H.** 1994. Bioactive compounds in fermented milks. *IDF Nutr. Newslett.* **3** (Aug.): 10
- Korpela R.** 1995. Role of rye and *Lactobacillus* GG in colonic metabolism. Dissertation Kuopio University Publ. D Medicinal. Sci. 65
- Korpela R., E. Moilanen, M. Saxelin and H. Vapaatalo.** 1997. *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) and platelet aggregation in vitro. *Int. J. Food Microbiol.* **37** (1): 83-86
- Korpela R., K. Peuhkuri, T. Lähteenmäki, E. Sievi, M. Saxelin and H. Vapaatalo.** 1997. *Lactobacillus rhamnosus* GG shows antioxidative properties in vascular endothelial cell culture. *Milchwissenschaft* **52** (9), 503-505
- Lehmann F., K. Peltonen, H. El-Nezami, J. Ahokas, M. Deighton and S. Salminen.** 1998. The interactions of two lactic acid bacteria strains with *Staphylococcus aureus* Enterotoxin: A preliminary study. *Int. Congress Inf. Dis.* May 98, Boston
- Lehto E.M. and S.J. Salminen.** 1996. Adhesion of twelve different *Lactobacillus* strains to Caco-2 cell cultures. *Nutr. Today* **31** (6 Suppl.): 49S-50S
- Lehto E.M. and S.J. Salminen.** 1997a. Adhesion of two *Lactobacillus* and one *Propionibacterium* strain to cultured human intestinal Caco-2 cell line. *Biosci. Microflora* **16** (1): 13-17
- Lehto E.M. and S.J. Salminen.** 1997b. Inhibition of *Salmonella typhimurium* adhesion to Caco-2 cell cultures by *Lactobacillus* strain GG spent culture supernate: only a pH effect? *FEMS Immunol. and Med. Microbiol.* **18** (2): 125-132
- Ling W.H.** 1992. Effect of Lactobacilli-containing vegan diet and Lactobacillus GG on colonic chemical loading in man. Dissertation. Kuopio University Publ. D Medicinal. Sci. 5
- Ling W.H., O. Hänninen, H. Mykkänen, M. Heikura, S. Salminen and A. von Wright.** 1992. Colonization and fecal enzyme activities after oral *Lactobacillus* GG administration in elderly nursing home residents. *Ann. Nutr. Metab.* **36**: 162-166.
- Ling W.H., R. Korpela, H. Mykkänen, S. Salminen and O. Hänninen.** 1994a. *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J. Nutr.* **124**: 18-23
- Ling W.H., M. Saxelin, O. Hanninen and S. Salminen.** 1994b. Enzyme profile of *Lactobacillus* strain GG by a rapid API ZYM System: A comparison of intestinal bacterial strains. *Microb. Ecol. Health Dis.* **7**: 99-104
- Mack D.R., S. Michail, S. Wei, L. McDougall and M.A. Hollingsworth.** 1999. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am. J. Physiol.* **276** (Gastrointest. Liver Physiol. 39): G941-G950
- Majamaa H.** 1996. Gut mucosal barrier. Target for probiotic therapy. Dissertation. Acta Universitatis Tamperensis Ser. A, Vol. 476
- Majamaa H. and E. Isolauri.** 1997. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **99** (2): 179-185
- Majamaa H., E. Isolauri, M. Saxelin and T. Vesikari.** 1995. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J. Pediatr. Gastroent. Nutr.* **20** (3): 333-338
- Malin H.** 1997. Evaluation of the intestinal mucosal barrier in Crohn's disease and juvenile chronic arthritis. Dissertation Acta Universitatis Tamperensis Vol. 582
- Malin M., H. Suomalainen, M. Saxelin, and E. Isolauri.** 1996a. Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with Lactobacillus GG. *Ann. Nutr. Metab.* **40**: 137-145

- Malin M., P. Verronen, H. Mykkänen and E. Isolauri.** 1996b. Increased bacterial urease activity in faeces in juvenile chronic arthritis: evidence of altered intestinal microflora. *Brit. J. Rheumatol.* **35**: 689-694
- Malin M., P. Verronen, H. Korhonen, E.L. Syväoja, S. Salminen, H. Mykkänen H. Arvilommi, E. Eerola and E. Isolauri.** 1997. Dietary therapy with *Lactobacillus* GG, bovine colostrum or bovine immune colostrum in patients with juvenile chronic arthritis: evaluation of effect on gut defence mechanisms. *Inflammopharmacology* **5**: 219-236
- Marini M., D. Clerici-Bagozzi, D. Maglia, P. Casetta and F. Negretti.** 1997. Microbiological and immunological observations in the stools of preterm neonates orally treated with probiotic products: Note III: treatment with *Lactobacillus* GG. *Dev. Physiopath. Clin.* **7**: 87-94
- Marteau Ph.** 1995. Impact of ingested lactic acid bacteria on the immune system in man. Acte colloque LACTIC 94, 12 pages.
- Marteau P. and J.C. Rambaud.** 1993. Potential using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man. *FEMS Microbiol. Rev.* **12**: 207-220
- Meurman J.H., H. Antila and S. Salminen.** 1994. Recovery of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) from saliva of healthy volunteers after consumption of yoghurt prepared with the bacterium. *Microb. Ecol. Health Dis.* **7**: 295-298
- Miettinen M., S. Matikainen, J. Vuopio-Varkila, J. Pirhonen, K. Varkila, M. Kurimoto and I. Julkunen.** 1998. Lactobacilli and Streptococci induce Interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma Interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infection Immunity* **66** (12): 6058-6062
- Miettinen M., J. Vuopio-Varkila and K. Varkila** 1996. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infection Immunity* **64** (12): 5403-5405
- Mikkelsen M.** 1994. Lactobacillar probiotics and intestinal microecology. *IDF Nutr. Newslett.* **3** (Aug.): 11-12
- Millar M.R., C. Bacon, S.L. Smith, V. Walker and M.A. Hall.** 1993. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus* GG. *Arch. Dis. Childhood* **69**: 483-487
- Mitsuoka T.** 1990. Bifidobacteria and their role in human health. *J. Ind. Microbiol.* **6**: 263-268
- Moilanen E., R. Korpela, M. Saxelin and H. Vapaatalo.** 1996. Effect of *Lactobacillus* GG on platelet aggregation. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.), 43S-44S
- Mykkänen H.** 1994. Fermented dairy products and colon-cancer-related enzymes. *IDF Nutr. Newslett.* **3** (Aug.): 11
- Naaber P., P.H. Mikkelsen, S. Salminen and M. Mikkelsen.** 1998. Bacterial translocation, intestinal microflora and morphological changes in the intestinal mucosa in experimental models of *Clostridium difficile* infection. *Med. Microbiol.* **47** (1): 1-8
- Naidu A.S., W.R. Bidlack and R.A. Clemens.** 1999. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **38** (1): 13-126
- Nanji A.A., U. Khettry and S.M.H. Sadrzadeh.** 1994. *Lactobacillus* feeding reduces endotoxemia and severity of experimental alcoholic liver (disease). *PSEMB* **205**: 243-247
- Negretti F., P. Casetta, D. Clerici-Bogazzi and A. Marini.** 1997. Researches on the intestinal and systemic immunoresponses after oral treatments with *Lactobacillus* GG in the rabbit. *Dev. Physiopathol. Clin.* **7** (1): 15-21
- Niemi S.M., M. Saxelin and R. Korpela.** 1996. Fiber-rich bread and yoghurt with *Lactobacillus* GG improve bowel function in women with self-reported constipation. *Gastroenterol. Int.* **11** (Suppl. 1): 143-144
- Nighswonger B.D., M.M. Brashears and S.E. Gilliland** 1996. Viability of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in fermented milk products during refrigerated storage. *J. Dairy Sci.* **79**: 212-219
- Oberhelman R.A., R.H. Gilman, P. Sheen, D.N. Taylor, R.E. Black, L. Cabrera, A.G. Lescano, R. Meza and G. Madico.** 1999. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J. Pediatr.* **134** (1): 15-20
- Oksanen P.J., S. Salminen, M. Saxelin, P. Hämäläinen, A. Ihantola-Vormisto, L. Muurasniemi-Isoviita, S. Nikkari, T. Oksanen, I. I. Pörsti, E. Salminen, S. Siitonen, H. Stuckey, A. Toppila and H. Vapaatalo.** 1990. Prevention of travellers' diarrhoea by *Lactobacillus* GG. *Ann. Med.* **22**: 53-56
- Ouwehand A.C., P.V. Kirjavainen, M.M. Grönlund, E. Isolauri and S. Salminen.** 1999a. Adhesion of microorganisms to intestinal mucus. *Int. Dairy J.* **9**: 623 - 630
- Ouwehand A.C., P.V. Kirjavainen, C. Shortt and S. Salminen.** 1999b. Probiotics: mechanisms and established effects. *Int. Dairy J.* **9** (1): 43-52

- Pant A. R.** 1993. Evaluation of the role of *Lactobacillus* GG in the management of acute diarrhoea at Bangkok Children's Hospital, Mahidol University, Bangkok. Thesis Liverpool School of Tropical Medicine, Univ.
- Pant A. R., S.M. Graham, S.J. Allen, S. Harikul, A. Sabchareon, L. Cuevas and C.A. Hart.** 1996. *Lactobacillus* GG and acute diarrhoea in young children in the tropics. *J. Tropical Pediatrics* **42** (6): 162-165
- Parodi P.W.** 1999. The role of intestinal bacteria in the causation and prevention of cancer: modulation by diet and probiotics. *Austral. J. Dairy Technol.* **54** (10): 103-121
- Pelto L., E. Isolauri, E.M. Lilius, J. Nuutila and S. Salminen.** 1998. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin. Experim. Allergy* **28**: 1474-1479
- Pelto L., S.J. Salminen and E. Isolauri.** 1996. *Lactobacillus* GG modulates milk-induced immune inflammatory response in milk-hypersensitive adults. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 45S-46S
- Pessi T., Y. Sütas, A. Marttinen and E. Isolauri.** 1998. Probiotics reinforce mucosal degradation of antigen in rats: Implications for therapeutic use of probiotics. *J. Nutr.* **128**: 2313-2318
- Pessi T., Y. Sütas, M. Saxelin, H. Kallioinen and E. Isolauri.** 1999. Antiproliferative effects of homogenates derived from five strains of candidate probiotic bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.* **65** (11): 4725-4728
- Peuhkuri K., T. Lähteenmäki, E. Sievi, M. Saxelin, H. Vapaatalo and R. Korpela.** 1996. Antioxidative properties of *Lactobacillus* GG measured as prostacyclin and nitric oxide production in endothelial cell culture. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 39S-40S
- Pochapin M.B., A. Oltikar, R. Pringle-Smith and C. Schreiber.** 1999. A prospective randomized placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG in the combination with standard antibiotics for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Am. J. Gastroenterol.* **93** (9): 1697
- Rabalais G.P.** 1996. Recent advances in the prevention and treatment of diarrheal diseases. *Curr. Opinion Infect. Dis.* **9**: 210-213
- Rautanen T., E. Isolauri, E. Salo and T. Vesikari.** 1998. Management of acute diarrhoea with low osmolarity oral rehydration solutions and *Lactobacillus* strain GG. *Arch. Dis. Childhood* **79** (2): 157-160
- Raza S., S.M. Graham, S.J. Allen, S. Sultana, L. Cuevas and C.A. Hart.** 1995. *Lactobacillus* GG promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **14**(2): 107-111
- Reid G.** 1999. The scientific bases for probiotic strains of *Lactobacillus*. *Appl. Environ. Microbiol.* **65** (9): 3763-3766
- Renner E.** 1993. Role of cultured and culture-containing dairy products in health. Brief review of literature 1992. *IDF Nutr. Newslett.* **2**:11-14
- Roberfroid M.** 1993. Dietary fiber, Inulin, and Oligofructose: a review comparing their physiological effects. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **33**(2): 103-148
- Roberfroid M. B.** 1998. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. *Brit. J. Nutr.* **88** (Suppl. 2): S197-S202
- Roberfroid M. B., J.A.E. van Loo and G.R. Gibson.** 1998. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. *J. Nutr.* **128** (1) 11-19
- Roffe Ch.** 1996. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrhoeas. *J. Infection* **32** (1): 1-10
- Rokka T., E.L. Swyväoja, J. Tuominen and H. Korhonen** 1997. Release of bioactive peptides by enzymatic proteolysis of *Lactobacillus* GG fermented UHT milk. *Milchwiss.* **52** (12): 675-677
- Ruseler - van Embden J.G.H., L.M.C. van Lieshout and P. Marteau.** 1995a. No degradation of intestinal mucus glycoproteins by *Lactobacillus casei* strain GG. *Microecology Therapy.* **25**: 304-309
- Ruseler - van Embden J.G.H., L.M.C. van Lieshout, M.J. Gosselink and P. Marteau.** 1995b. Inability of *Lactobacillus casei* strain GG, *L. acidophilus*, and *Bifidobacterium bifidum* to degrade intestinal mucus glycoproteins. *Scand. J. Gastroenterol.* **30**: 675-680
- Saavedra J.M.** 1999. Probiotics plus antibiotics: regulating our bacterial environment. *J. Pediatr.* **135** (5): 535-537
- Salminen S.** 1994. Healthful properties of *Lactobacillus* GG. *Dairy Ind Int.* **January**: 36-37
- Salminen S., C. Bouley, M.-C. Boutron-Ruault, J.H. Cummings, A. Franck, G.R. Gibson, E. Isolauri, M.-C. Moreau, M. Roberfroid and I. Rowland.** 1998a. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Brit. J. Nutr.* **88** (Suppl. 2): S147-S171

- Salminen S. and M. Deighton.** 1992. Lactic acid bacteria in the gut in normal and disordered states. *Dig. Dis.* **10**: 227-238
- Salminen S., M. Deighton and S. Gorbach.** 1993. Lactic acid bacteria in health and disease. In: Salminen S. and A. von Wright (eds.), *Lactic acid bacteria*. M. Dekker Inc., New York. Chapt. **7**: 199-225
- Salminen S. and D.C. Donohue.** 1996. Safety assessment of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103). *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 12S-15S
- Salminen S., S. Gorbach and K. Salminen.** 1991a. Fermented whey drink and yogurt-type product manufactured using *Lactobacillus* strain. *Food Technol.* **45** (6): 112
- Salminen S.J., S. Gorbach and H. Vapaatalo.** 1989. Faecal colonization by *Lactobacillus* GG during antibiotic therapy. *Proc. Nutr. Soc. Austral.* **14**: 132
- Salminen S. and E. Isolauri.** 1995. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus* GG; ATCC 53103) as a functional ingredient for medical and clinical foods. *Actes du colloque LACTIC 94*, 6 pages.
- Salminen S., E. Isolauri and E. Salminen.** 1996a. Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. *Ant. van Leeuwenhoek* **70**: 374-358
- Salminen S., M. Laine, A. von Wright, J. Vuopio-Varkila, T. Korhonen and T. Mattila-Sandholm.** 1996b. Development of selection criteria for probiotic strains to assess their potential in functional foods: A nordic and european approach. *Biosci. Microflora* **15** (2): 61-67
- Salminen S., A.C. Ouwehand, Y. Benno and Y.K. Lee.** 1999. Probiotics: how should they be defined ? *Trends Food Sci. Technol.* **10**: 107-110
- Salminen S., A.C. Ouwehand and E. Isolauri.** 1998b. Clinical applications of probiotic bacteria. *Int. Dairy J.* **8**: 563-572
- Salminen S., K. Salminen and S. Gorbach.** 1991 b. *Lactobacillus* GG (Gefilac™) fermented whey drink and yogurt - new clinically tested dairy products to promote health. *Scandin. Dairy Inf.* **3**:66-67
- Salminen S. and M. Saxelin.** 1996. Comparison of successful probiotic strains. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 32S-34S
- Salminen S. and R. Tanaka.** 1995. Role of cultured and culture-containing dairy products in health. *IDF Nutr. Newsletter* **3** (Aug.): 12-15
- Salminen S. and A. von Wright.** 1998. Current probiotics - safety assured ? *Microbial Ecol. Health Dis.* **10**: 68-77
- Salminen S. and A. von Wright.** 1993. *Lactic acid bacteria*. Marcel Dekker Inc., New York.
- Salminen S., A. von Wright, L. Morelli, Ph. Marteau, D. Brassart, W.M. de Vos, R. Fondén, M. Saxelin, K. Collins, G. Mogensen, S.E. Birkeland and T. Mattila-Sandholm.** 1998c. Demonstration of safety of probiotics - a review. *Int. J. Food Microbiol.* **44**: 93-106
- Salovaara H., P. Kontula, A. Nieminen and S. Mantere-Alhonen.** 1993. Oat bran as a substrate for lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Proc. Euro. Food. Chem.* **VII**: 314-317 (Progress in food fermentation)
- Sarem-Damerdjil L.O., F. Sarem, L. Marchal and J.P. Nicolas.** 1995. In vitro colonization ability of human colon mucosa by exogenous *Lactobacillus* strains. *FEMS Microbiol. Lett.* **131**: 133-137
- Saxelin M.** 1999. LGG Summatim. Valio Ltd., 41 p.
- Saxelin M.** 1997. Colonization of the human gastrointestinal tract by probiotic bacteria. *Nutrition Today* **31** (6 Suppl.): 5S-8S
- Saxelin M.** 1996. *Lactobacillus* GG - a human probiotic strain with thorough clinical documentation. *Food Rev. Int.* **13** (2), 293-313
- Saxelin M.** 1995. Development of dietary probiotics: estimation of optimal *Lactobacillus* GG concentrations. Ph. D. Thesis. Turku University, Dept. Biochemistry and Food Chemistry.
- Saxelin M., S. Elo, S. Salminen and H. Vapaatalo.** 1993. Dose response colonisation of faeces after oral administration of *Lactobacillus casei* strain GG. *Microb. Ecol. Health Dis.* **4**: 209-214
- Saxelin M., M. Ahokas and S. Salminen.** 1993. Dose response colonisation of faecal colonization of *Lactobacillus* strain GG administered in two different formulations. *Microb. Ecol. Health Dis.* **6**: 119-122
- Saxelin M., N.H. Chuang, B. Chassy, H. H. Rautelin, P.H. Mäkelä, S. Salminen and S.L. Gorbach.** 1996a. Lactobacilli and bacteremia in Southern Finland, 1989-1992. *Clin. Infectious Diseases* **22**: 564-566

- Saxelin M., S. Elo, S. Salminen and H. Vapaatalo.** 1991. Dose response colonisation of faeces after oral administration of *Lactobacillus casei* strain GG. *Microb. Ecol. Health Dis.* **4**: 209-214
- Saxelin M., T. Pessi and S. Salminen.** 1995. Fecal recovery following oral administration of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) in gelatine capsules to healthy volunteers. *Int. J. Food Microbiol.* **20**: 199-203
- Saxelin M., H. Rautelin, S. Salminen and P.H. Mäkelä.** 1996b. Safety of commercial products with viable *Lactobacillus* strains. *Infect. Dis. Clin. Pract.* **5** (5): 331-335
- Saxelin M., S. Salminen and E. Isolauri.** 1998. Clinical efficacy of a human *Lactobacillus* strain as a probiotic. In: *Functional Foods. The consumer, the products and the evidence.* Eds. M.J. Sadler and M. Saltmarsh, Royal Soc. Chemistry, Cambridge, 23-29
- Sepp E., M. Mikelsaar and S. Salminen.** 1993. Effect of administration of *Lactobacillus casei* strain GG on the gastrointestinal microbiota of newborns. *Microb. Ecol. Health Dis.* **6**: 309-314
- Sepp E., E. Tamm, S. Torm, I. Lutsar, M. Mikelsaar and S. Salminen.** 1995. Impact of *Lactobacillus* probiotic on the faecal microflora in children with shigellosis. *Microecol. Therapy* **23**: 74-80
- Sheen P. R.A. Oberhelman, R.H. Gilman, L. Cabrera, M. Verastegui and G. Madico.** 1994. Short report: A placebo-controlled study of *Lactobacillus* GG colonization in one-to-three-year-old peruvian children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **52** (5): 389-392
- Shornikova A.V., E. Isolauri, L. Burnakova, S. Lukovnikova and T. Vesikari.** 1997. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhoea. *Acta Paediatr.* **86**: 460-465
- Siigur U. E.Tamm, S. Torm, I. Lutsar, S. Saminen and T. Midtvedt.** 1996. Effect of bacterial infection and administration of probiotic on faecal short-chain fatty acids. *Microbial Ecol. Health Dis.* **9**: 271-277
- Siitonen S., H. Vapaatalo, S. Salminen, A. Gordin, M. Saxelin, R. Wikberg and A.L. Kirkkola.** 1990. Effect of *Lactobacillus* GG yoghurt in prevention of antibiotic associated diarrhoea. *Ann. Med.* **22**: 57-59
- Silva M., N.V. Jacobus, C. Deneke and S.L. Gorbach.** 1987. Antimicrobial substance from human *Lactobacillus* strain. *Microb. Agents Chemotherapy* **31** (8): 1231-1233
- Standbridge E.M., V. Walker, M.A. Hall, S.L. Smith, M.R. Millar, C. Bacon and S. Chen.** 1993. Effects of feeding premature infants with *Lactobacillus* GG on gut fermentation. *Arch. Dis. Childhood* **69**: 488-492
- Sütas Y.** 1996. Food allergy and atopic dermatitis in children. *Acta Univ. Tamperensis Ser. A Vol.* **506**
- Sütas Y., M. Hurme and E. Isolauri.** 1996a. Downregulation of Anti-CD3 antibody-induced IL-4 production by bovine caseins hydrolysed with *Lactobacillus* GG-derived enzymes. *Scand. J. Immunol.* **43**: 687-689
- Sütas Y., E. Soppi, H. Korhonen, E.L. Syväoja, M. Saxelin, T. Rokka and E. Isolauri.** 1996b. Suppression of lymphocyte proliferation in vitro by bovine caseins hydrolysed with *Lactobacillus* GG derived enzymes. *J. Allergy Clin. Immunol.* **98** (1): 216-224
- Tuomola E.** 1999. In vitro adhesion of probiotic lactic acid bacteria. *Diss. Univ. Turku Food Chem.* **19**, 1-69
- Tuomola E.M., A.C. Ouwehand and S.J. Salminen.** 1999. Human ileostomy glycoproteins as a model for small intestinal mucus to investigate adhesion of probiotics. *Lett. Appl. Microbiol.* **28**: 159-163
- Tuomola-Lehto E.M. and S.J. Salminen.** 1998. Adhesion of some probiotic and dairy *Lactobacillus* strains to Caco-2 cell cultures. *Int. J. Food Microbiol.* **41** (1): 45-51
- Tynkkynen S., K.V. Singh and P. Varmanen.** 1998. Vancomycin resistant factor of *Lactobacillus rhamnosus* GG in relationship to enterococcal vancomycin resistance (van) genes. *Int. J. Food Microbiol.* **41**: 195-204
- Vanderhoof J.A., D.B. Whitney, D.L. Antonson, T.L. Hanner, J.V. Lupo and R.I. Young.** 1999. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J. Pediatr.* **135** (5): 564-568
- Vanderhoof J.A. and R.I. Young.** 1998. Use of probiotics in childhood gastrointestinal disorders. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* **27**: 323-322
- Vanderhoof J.A., R.I. Young, N. Murray and S.S. Kaufman.** 1998. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* **27**: 155-160
- Vahcic N., M. Hruskar and M. Ritz.** 1999. Aroma profiles and sensory evaluation of probiotic yoghurt. *Eur. Food Chem.* **X**: 202-206, Budapest, 22-24. Sept. 99
- Vaughan E.E, and B. Mollet.** 1999. Probiotics in the new millenium. *Nahrung* **13** (3): 148-153

- Wagner R.D., C. Pierson, T. Warner, M. Dohnalek, J. Farmer, L. Roberts, M. Hilty and E. Balish.** 1997a. Bio-therapeutic effects of probiotic bacteria on candidiasis in immunodeficient mice. *Infect. Immun.* **65** (10): 4165-4172
- Wagner R.D., T. Warner, L. Roberts, J. Farmer and E. Balish.** 1997b. Colonization of congenitally immunodeficient mice with probiotic bacteria. *Infect. Immun.* **65** (8): 3345-3351
- Wang X. and G.R. Gibson.** 1993. Effects of the in vitro fermentation of oligofructose and inulin by bacteria growing in the human large intestine. *J. Appl. Bacteriol.* **75**: 373-380
- Weberhofer C.M.** 1998. Probiotics in the prevention and treatment of antibiotic - associated diarrhoea and intestinal *Clostridium difficile* infection - a review. Internal Review as part of Msc Nutrition postgraduate course.
- Yang Z., T. Suomalainen, A. Mäyrä-Mäkinen and E. Huutunen.** 1997. Antimicrobial activity of 2-pyrrolidone-5-carboxylic acid produced by lactic acid bacteria. *Food Prot.* **60** (7): 786-790
- Young R.J., D.B. Whitney, T.L. Hanner, D.L. Antonson, J.V. Lupo and J.A. Vanderhoof.** 1998. Preventing of antibiotic-associated diarrhea utilizing *Lactobacillus* GG. *Gastroenterol Int.* **11** (Suppl. 1): 86

Dr. Albin Dubach, 02/2002

## Tests cliniques avec *Lactobacillus* GG

Indication	Test	Nombre/âge	Lieu	Référence
Sujets sains	Protection contre la diarrhée des voyageurs	756 personnes (10 - 80 ans)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Oksanen et al., 1990
Sujets sains	Prévention en cas de traitement aux antibiotiques; colonisation	16 hommes (16 - 24 ans)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Siltonen et al., 1990
Sujets sains	Colonisation	12 adultes (18 - 55 ans)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Saxelin et al., 1990
Sujets sains	Mise en évidence des activités enzymatiques fécales, emploi d'antibiotiques	76 adultes (21 - 55 ans)	Tufts University School of Medicine, Boston, USA	Goldin et al., 1992
Sujets sains	Protection lors de l'emploi d'antibiotiques	37 adultes (21 - 55 ans)	Tufts University School of Medicine, Boston, USA	Goldin et al., 1992
Sujets sains	Colonisation de l'intestin	3 nouveau-nés (25 - 33 semaines de grossesse)	Princess Anne Hospital, Southampton, Royaume Uni	Millar et al., 1993
Sujets sains	Colonisation	44 adultes (20 - 55 ans)	Université de Helsinki, Helsinki, Finlande	Saxelin et al., 1993
Sujets sains	Colonisation	25 nouveau-nés (1 - 4 semaines)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Sepp et al., 1993
Sujets sains	Colonisation, fermentation intestinale	20 nouveau-nés (1 - 28 jours)	Princess Anne Hospital, Southampton, Royaume Uni	Stansbridge et al., 1993
Sujets sains	Composition de la flore intestinale	6 adultes (33 - 55 ans)	Technical Research Laboratory, Yokohama, Japon	Hosoda et al., 1994
Sujets sains	Activité enzymatique fécale	64 femmes (20 - 41 ans)	Université de Kuopio, Kuopio, Finlande	Ling et al., 1994
Sujets sains	Mise en évidence dans la salive	10 adultes (25 ans)	Université de Kuopio, Kuopio, Finlande	Maurmann et al., 1994
Sujets sains	Vaccination antirotavirus	55 petits enfants (3 - 5 mois)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Isolauri et al., 1995
Sujets sains	Colonisation	20 adultes (20 - 55 ans)	Université de Turku, Turku, Finlande	Saxelin et al., 1995
Sujets sains	Colonisation, réponse immunitaire	24 petits enfants (6 - 24 mois)	Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Pérou	Sheen et al., 1995
Sujets sains	Transformation lymphocytaire	8 adultes	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Sütas et al., 1996b
Sujets sains	Colonisation (biopsie)	5 adultes (32 - 50 ans)	VTT Biotechnology and Food Research, Espoo, Finlande	Alander et al., 1997
Sujets sains	Colonisation	30 prématurés (2 - 4 semaines)	Hôpital central, Turku, Finlande	Grönlund et al., 1997
Sujets sains	Prévention de la diarrhée des voyageurs	400 personnes (17 - 80 ans)	Long Island Jewish Medical Center, Hyde Park, USA	Hilton et al., 1997
Sujets sains	Colonisation, immunisation	10 prématurés (1 - 15 jours)	Université de Milan, Milan, Italie	Marini et al., 1997
Vaginite à <i>Candida</i>	Thérapie	28 femmes	Long Island Jewish Medical Center, Hyde Park, USA	Hilton et al., 1995
Colite à <i>Clostridium difficile</i>	Thérapie	6 adultes (24 - 90 ans)	Tufts University School of Medicine, Boston, USA	Gorbach et al., 1997
Colite à <i>Clostridium difficile</i>	Thérapie	11 adultes	Tufts University School of Medicine, Boston, USA	Gorbach et al., 1990
Colite à <i>Clostridium difficile</i>	Thérapie	4 petits enfants (5 - 70 mois)	Newton-Wellesley Hospital, Newton, USA	Biller et al., 1995
Maladie de Crohn, arthrite chronique juvénile	Thérapie, anticorps	30 enfants (2 - 17 ans)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Malin et al., 1996
Dermatite atopique	Thérapie	14 petits enfants (6 - 28 mois)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Sütas et al., 1995a
Diarrhée aiguë	Thérapie	71 petits enfants (4 - 45 mois)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Isolauri et al., 1991
Diarrhée aiguë	Thérapie	40 petits enfants (1 - 24 mois)	Bangkok Children's Hospital, Bangkok, Thaïlande	Pant, 1993; Pant et al., 1996
Diarrhée aiguë	Thérapie	38 petits enfants (1 - 24 mois)	Infectious Diseases Hospital, Peshawar, Pakistan	Raza et al., 1995
Diarrhée aiguë	Thérapie	123 petits enfants (1 - 36 mois)	Hôpital des maladies infectieuses, Petrozavodsk, Russie	Shornikova et al., 1997
Diarrhée causée par antibiotiques	Thérapie	188 enfants (6 mois - 10 ans)	University of Nebraska, Omaha, USA	Young et al., 1998
Diarrhée légère	Thérapie	61 petits enfants (3 - 36 mois)	Université Federico II, Naples, Italie	Guarino et al., 1997
Diarrhée à rotavirus	Thérapie	287 petits enfants (1 - 36 mois)	Chaire de pédiatrie, Catanzaro, Italie	Guandalini, 1998
Fibrose kystique	Thérapie	30 enfants (6 - 16 ans)	University of Nebraska, Omaha, USA	Guarino, 1998

## Tests cliniques avec *Lactobacillus* GG

Indication	Test	Nombre/âge	Lieu	Référence
Gastro-entérite aiguë	Thérapie	44 petits enfants (7 - 37 mois)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Kalia et al., 1992
Gastro-entérite aiguë	Thérapie	42 petits enfants (5 - 26 mois)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Isolauri et al., 1994
Gastro-entérite à rotavirus	Thérapie	49 petits enfants (6 - 36 mois)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Majamaa et al., 1996
Arthrite chronique juvénile	Thérapie	56 personnes (1 - 45 ans)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Malin et al., 1997
Arthrite chronique juvénile	Thérapie	30 enfants (1 - 15 ans)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Malin et al., 1997
Constipation	Thérapie	12 personnes âgées (78 - 91 ans)	Université de Kuopio, Kuopio, Finlande	Ling et al., 1992
Allergie alimentaire	Thérapie	31 petits enfants (2 - 16 mois) 11 nourrissons (0,5 - 9 mois)	Université de Tampere, Tampere, Finlande	Majamaa et al., 1997
Salmonellose	Thérapie	11 enfants (1 - 13 ans)	Children's Hospital, Tartu, Estonie	Silgur et al., 1996
Shigellose	Thérapie	31 enfants (2 - 7 ans)	Children's Hospital, Tartu, Estonie	Sepp et al., 1995
Shigellose	Thérapie	22 enfants (1 - 13 ans)	Children's Hospital, Tartu, Estonie	Silgur et al., 1996

# Analyse nutritionnelle Aktifit

		Fraise		Pêche		Pomme-Poire		Nature	
		100 ml	65 ml						
<b>Valeur énergétique</b>	<b>kJ</b>	<b>281</b>	<b>183</b>	<b>138</b>	<b>90</b>	<b>138</b>	<b>90</b>	<b>344</b>	<b>224</b>
	<b>kcal</b>	<b>67</b>	<b>44</b>	<b>33</b>	<b>21</b>	<b>33</b>	<b>21</b>	<b>82</b>	<b>53</b>
<b>Protides</b>	<b>g</b>	<b>2.5</b>	<b>1.6</b>	<b>3.00</b>	<b>2.0</b>	<b>3.00</b>	<b>2.0</b>	<b>2.9</b>	<b>1.9</b>
<b>Glucides</b>	<b>g</b>	<b>14.0</b>	<b>9.1</b>	<b>5.0</b>	<b>3.3</b>	<b>5</b>	<b>3.3</b>	<b>14.7</b>	<b>9.6</b>
Glucose	g	3.6	2.3	0.1	0.1	0.1	0.1	3.1	2.0
Fructose	g	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	3.3	2.1
Laktose	g	2.1	1.3	2.4	1.6	2.4	1.6	2.2	1.5
Saccharose	g	6.6	4.3	0.1	0.1	0.1	0.1	3.9	2.5
Acide lactique	g	0.7	0.4	0.8	0.5	0.8	0.5	0.7	0.5
<b>Lipides</b>	<b>g</b>	<b>0.1</b>	<b>0.1</b>	<b>0.1</b>	<b>0.1</b>	<b>0.1</b>	<b>0.1</b>	<b>1.3</b>	<b>0.8</b>
acides gras saturés	g	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.9	0.6
acides gras mono-insaturés	g	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.3
acides gras pliy-insaturés	g	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cholestérol	mg	0	0	0	0	0	0	5	3
<b>Fibres alimentaires</b>	<b>g</b>	<b>0.9</b>	<b>0.6</b>	<b>0.8</b>	<b>0.5</b>	<b>0.9</b>	<b>0.6</b>	<b>0.6</b>	<b>0.4</b>
<b>Minéral</b>									
Calcium	mg	110	72	127	83	127	83	94	61
Magnesium	mg	11	7	12	8	12	8	9	6
Natrium	mg	45	29	51	33	51	33	37	24
Kalium	mg	149	97	167	108	167	108	123	80
Phosphor	mg	85	55	97	63	97	63	72	47
Zink	mg	0.4	0.2	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.2
<b>Vitamine</b>									
Vitamine C	mg	3.1	2.0	1.5	1.0	1.5	1.0	1.3	0.9
Vitamine B <sub>1</sub>	mg	0.03	0.02	0.03	0.02	0.03	0.02	0.03	0.02
Vitamine B <sub>2</sub>	mg	0.14	0.09	0.16	0.10	0.16	0.10	0.14	0.09
<b>Vitamine B<sub>6</sub></b>	<b>mg</b>	<b>0.90</b>	<b>0.59</b>	<b>0.90</b>	<b>0.59</b>	<b>0.90</b>	<b>0.59</b>	<b>0.90</b>	<b>0.59</b>
Vitamine B <sub>12</sub>	µg	0.3	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2
Biotine	µg	3	2	3	2	3	2	3	2
<b>Acide folique</b>	<b>mg</b>	<b>308</b>	<b>200</b>	<b>308</b>	<b>200</b>	<b>308</b>	<b>200</b>	<b>308</b>	<b>200</b>
Acide phantothen	mg	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2	0.3	0.2
<b>Part de protides/énergétique</b>	<b>%</b>	15		37		37		14	
<b>Part de glucides/énergétique</b>	<b>%</b>	84		61		61		72	
<b>Part de lipides/énergétique</b>	<b>%</b>	1		3		3		14	

Valeurs nutritives analysées ou calculées d'après BLS et Souci, Fachmann & Kraut 2000, R. ALP Info 426, 2001