

Effet d'une dérivation de la bile hors du tractus digestif pendant une période prolongée, sur le renouvellement de l'épithélium iléal chez le rat axénique et le rat holoxénique ⁽¹⁾

par J. C. MESLIN, E. SACQUET *, M. RIOTTOT *, P. C. LÉGLISE **

avec la collaboration technique de Nelly KAUSHIK ***

Station de Recherches de Nutrition, I.N. R.A.

** Laboratoire des Animaux sans Germes du C.N.R.S. au C.N.R.Z.*

*** Station de Physiologie Animale, I.N.R.A.*

**** Laboratoire de Nutrition des Poissons, I.N.R.A.,
78350 Jouy en Josas*

Summary. *Renewal of ileal epithelium in axenic (germ-free) and holoxenic (conventional) rats : effect of long-term bile diversion from the intestinal tract.*

The bile secretion of axenic and holoxenic rats was surgically diverted from the intestine. One month later epithelium morphology and renewal of the operated rats were compared to those of non-operated animals.

In holoxenic rats, bile diversion had no effect on the ileal epithelium. In operated axenic rats, on the contrary, enterocyte size, number of cells per villus, cell production and renewal time reached holoxenic values. It is therefore most likely that the ileal epithelium was modified by alterations of the bile secretion caused by intestinal microflora.

Introduction.

La morphologie et le renouvellement de la muqueuse intestinale dépendent de très nombreux facteurs d'origine interne ou externe : flore microbienne, composition de l'aliment et mode d'alimentation, sécrétions digestives... (Pansu, Berard, Lambert, 1977). La flore microbienne accélère le renouvellement de l'épithélium intestinal qui est, en effet, plus lent chez le sujet axénique que chez le sujet holoxénique (Poule : Cook et Bird, 1973 ; Rolls *et al.*, 1975 ; Souris : Abrams *et al.*, 1963 ; Leshner *et al.*, 1964 ; Khoury *et al.*, 1969 ; Ranken *et al.*, 1971 ; Mastromarino et Wilson, 1976 ; Rat : Guenet *et al.*, 1970 ; Galjaard *et al.*, 1972 ; Meslin *et al.*, 1974).

⁽¹⁾ Nous utilisons la terminologie de Raibaud (Raibaud *et al.*, 1966).

La façon dont la flore microbienne exerce cette action n'est pas pleinement expliquée. Divers travaux permettent de penser que la flore microbienne modifie le renouvellement de l'épithélium par l'intermédiaire des multiples altérations qu'elle fait subir aux sels biliaires. Ranken, Wilson et Bealmer (1971) montrent que l'acide cholique libre, introduit dans l'aliment, accélère le renouvellement de l'épithélium intestinal de la souris axénique et le rend semblable à celui de la souris holoxénique ; l'acide taurocholique n'exerce pas cette action. Mastromarino et Wilson (1976) confirment cet effet de l'acide cholique. Cependant, chez le Rat, la présence d'une flore microbienne réduite, qui ne métabolise pas les sels biliaires, et en particulier ne forme pas d'acide cholique libre, agit sur la morphologie et le renouvellement de l'épithélium intestinal de façon semblable à celle des rats holoxéniques. L'acide cholique libre n'est donc pas le seul facteur responsable du renouvellement cellulaire plus rapide observé chez les sujets holoxéniques comparés aux axéniques (Meslin *et al.*, 1974).

La flore microbienne diminue de façon considérable la quantité de sels biliaires qui est présente au niveau de l'intestin grêle chez l'axénique (Sacquet *et al.*, 1976). Nous nous sommes demandés si les différences précédemment décrites (Meslin *et al.*, 1973, 1974) n'étaient pas en partie liées à cette différence quantitative des sels biliaires.

Roy *et al.* (1975) montrent chez le rat holoxénique que l'absence de bile de la lumière intestinale, durant une période de 48 h, produit une diminution du pool des cellules en prolifération, une réduction de la desquamation et une diminution de 50 p. 100 de l'index des cellules marquées au niveau de l'iléon. Chez ces animaux, la perfusion de la lumière intestinale par du taurocholate de sodium produit une accélération de la migration des cellules épithéliales. Il n'est pas certain toutefois que les effets observés par Roy pendant une courte période de temps correspondent à l'action qu'exercent chez l'animal intact la sécrétion biliaire et plus particulièrement les sels biliaires.

Ces diverses considérations nous conduisent à étudier l'effet d'une dérivation de la bile hors du tractus digestif pendant une période d'un mois, sur le renouvellement de l'épithélium iléal chez le rat axénique et le rat holoxénique.

Matériel et méthodes.

Les rats en expérience sont, comme dans les expériences précédentes, des rats mâles de race Fischer, qui au moment du sacrifice sont âgés de 130 jours et pèsent 310 g. Ils reçoivent le régime semi-synthétique précédemment décrit (Meslin *et al.*, 1974), pendant une période d'un mois avant la fin de l'expérience.

L'étude porte sur 4 lots d'animaux : 5 rats axéniques témoins (AT), 9 rats axéniques opérés (AO), 9 rats holoxéniques témoins (HT) et 6 rats holoxéniques opérés (HO). Ils sont étudiés 27 h après l'injection de thymidine tritiée (1 μ Ci/g A.S 1 Ci/mM). Un deuxième temps de marquage de 41 h est utilisé de façon à préciser les différences observées à 27 h, et porte sur les lots AT, AO et HT.

La dérivation de la bile vers la vessie urinaire est effectuée un mois avant le marquage par la thymidine tritiée. Elle est réalisée par l'un d'entre nous de la façon suivante : on introduit, sous anesthésie, un cathéter en silicone (Silastic A 602 101 Dow Corning) dans la partie haute du canal cholédoque ; l'autre extrémité du cathéter qui

présente un épaulement, est insérée dans la vessie urinaire, où elle est retenue au niveau du dôme vésical par une suture en bourse. La paroi abdominale est refermée en deux plans à la soie 4×0 et le plan cutané est clos par un surjet intradermique.

Les rats axéniques et holoxéniques ainsi opérés reprennent en une semaine leurs poids initial et continuent leur croissance. Leur bile est excrétée dans l'urine.

Les technique de marquage des noyaux par la thymidine tritiée, de prélèvement et de fixation de l'intestin, d'histo-autoradiographie et les critères retenus pour la quantification des préparations ont été déjà publiés (Guenet *et al.*, 1970 ; Meslin *et al.*, 1973, 1974). La seule modification consiste dans la coloration des autoradiographies par le rouge nucléaire solide picro-indigocarmin, ce qui facilite la lecture des préparations.

Résultats.

Le poids du caecum des rats axéniques opérés n'est pas différent de celui des axéniques témoins (tabl.).

TABLEAU

Age (j), poids vif (g), poids du caecum pour 100 g de poids vif des rats des différents lots sacrifiés 27 ou 41 h après l'injection de thymidine tritiée (moyenne \pm écart type de la moyenne)

Lots	Durée du marquage (h)	Nombre de sujets	Age (j)	Poids vif (g)	Caecum Poids vif $\times 100$
Axéniques témoins (AT)	27	5	131 \pm 3	328 \pm 5	6,4 \pm 0,27
Axéniques opérés (AO)		9	137 \pm 4	320 \pm 7	6,8 \pm 0,84
Holoxéniques témoins (HT)		9	130 \pm 2	320 \pm 5	1,5 \pm 0,10
Holoxéniques opérés (HO)		6	130 \pm 2	307 \pm 11	1,7 \pm 0,05
Axéniques témoins (AT)	41	8	120 \pm 5	284 \pm 8	5,9 \pm 0,27
Axéniques opérés (AO)		5	140 \pm 5	309 \pm 15	6,0 \pm 0,67
Holoxéniques témoins (HT)		7	110 \pm 3	309 \pm 5	1,5 \pm 0,07

Les figures 1 et 2 représentent l'ensemble des résultats qui concernent les cryptes, les villosités et le front de marquage à 27 et 41 h. Dans la figure 1, ces données sont exprimées par leur dimension linéaire, et dans la figure 2, par le nombre de cellules épithéliales qui sont présentes dans chacun de ces compartiments. Dans ces figures, les surfaces hachurées représentent les cryptes de Lieberkühn et les surfaces en blanc représentent les villosités. Le compartiment des cellules marquées est représenté par la surface qui s'étend de la base du schéma jusqu'au trait en pointillé qui schématise la position du front de marquage.

Les différences entre rats axéniques et holoxéniques sont comparables à celles des expériences précédentes (Meslin *et al.*, 1974). Aussi nous ne les redécrivons pas en détail. Nous insisterons par contre sur les comparaisons axéniques-axéniques opérés

et holoxéniques-holoxéniques opérés qui expriment les effets de la dérivation de la bile sur la morphologie de l'épithélium intestinal.

Nombre de cellules épithéliales et profondeur des cryptes de Lieberkühn (fig. 1 et 2). — La dérivation de la bile ne modifie pas le nombre de cellules ni la profondeur des cryptes. Le nombre de cellules est : AT₂₇ : $19,5 \pm 0,2$ cellules ; AT₄₁ : $20 \pm 0,1$ cellules ; AO₂₇ : $20,3 \pm 0,2$ cellules ; AO₄₁ : $21,5 \pm 0,6$ cellules ; HT₂₇ : $20,7 \pm 0,3$ cellules ; HT₄₁ : $21,4 \pm 0,5$ cellules ; HO₂₇ : $21,2 \pm 0,3$ cellules.

La profondeur des cryptes est : AT₂₇ : 65 ± 3 microns ; AT₄₁ : $59 \pm 1,5$ microns ; AO₂₇ : 67 ± 3 microns ; AO₄₁ : 72 ± 2 microns ; HT₂₇ : 90 ± 4 microns ; HT₄₁ : $97 \pm 2,5$ microns ; HO₂₇ : $94,6 \pm 4$ microns. La seule différence qui mérite d'être retenue est la plus grande profondeur des cryptes chez les holoxéniques comparés aux axéniques.

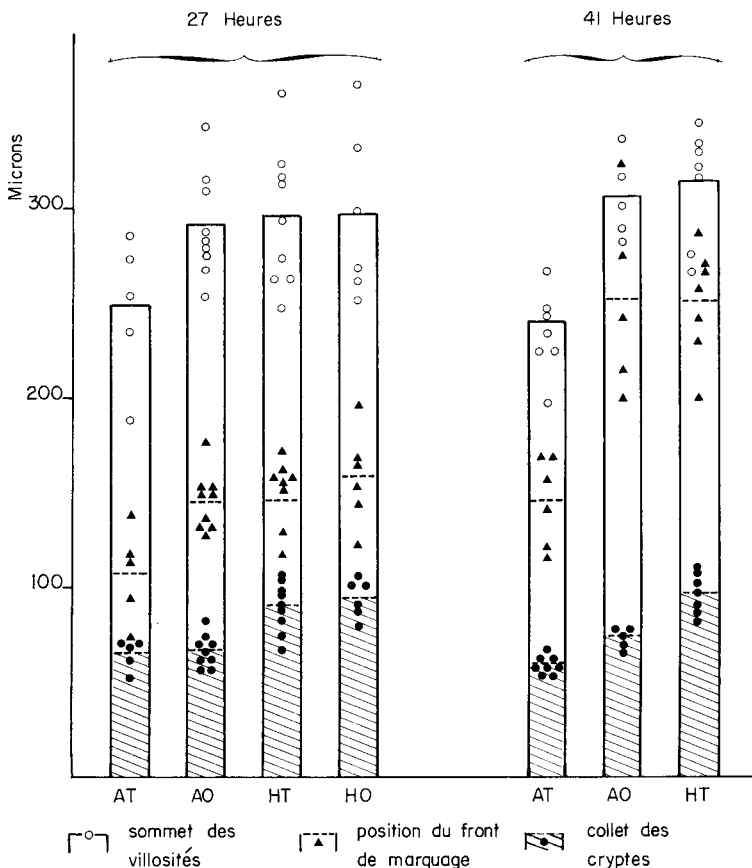


FIG. 1. — Iléon : Dimension linéaire, en microns, des cryptes de Lieberkühn, des villosités et du compartiment marqué par la thymidine tritiée, 27 et 41 h après l'inoculation du marqueur, chez les rats axéniques (A) et holoxéniques (H), porteurs (O) ou non (T) d'une dérivation biliaire depuis un mois. (les traits horizontaux représentent les valeurs moyennes, les points triangles et cercles, les valeurs individuelles).

Nombre de cellules épithéliales et longueur des villosités (fig. 1 et 2). — La dérivation de la bile augmente significativement le nombre de cellules épithéliales et la longueur des villosités. Le nombre de cellules est : AT₂₇ : $45,4 \pm 1,1$ cellules ; AT₄₁ : $42,4 \pm 1,6$ cellules ; AO₂₇ : $51,1 \pm 2$ cellules ; AO₄₁ : $47 \pm 1,2$ cellules ; HT₂₇ : $49,5 \pm 1$ cellules ; HT₄₁ : $47,6 \pm 1,3$ cellules ; HO₂₇ : $51,1 \pm 2$ cellules. La longueur des villosités est : AT₂₇ : 183 ± 15 microns ; AT₄₁ : 180 ± 8 microns ; AO₂₇ : 224 ± 8 microns ; AO₄₁ : 233 ± 9 microns ; HT₂₇ : 218 ± 14 microns ; HT₄₁ : 215 ± 9 microns ; HO₂₇ : 202 ± 17 microns.

Dans les deux cas, les valeurs des axéniques opérés ne diffèrent pas de celles des holoxéniques témoins ou opérés.

L'amplitude des différences observées ainsi que leur variabilité apparaissent plus grandes quand les résultats sont exprimés en dimension que lorsqu'ils sont exprimés en nombre de cellules.

Dimension des cellules épithéliales. — En divisant la longueur mesurée de la base des cryptes au sommet des villosités par le nombre de cellules, il apparaît que, chez les

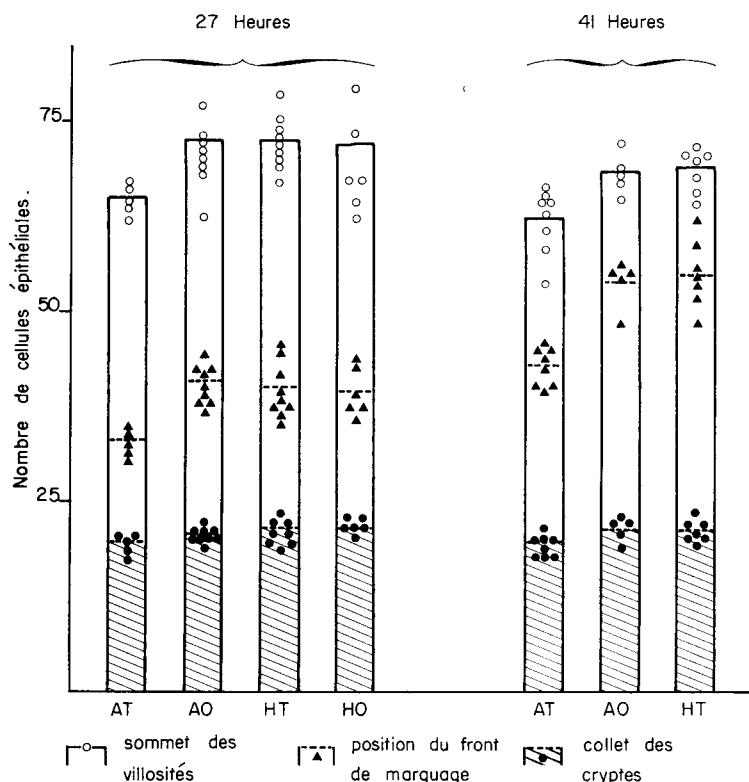


FIG. 2. — Iléon : Nombre de cellules épithéliales des cryptes de Lieberkühn, des villosités et du compartiment marqué par la thymidine tritiée, 27 et 41 h après l'inoculation du marqueur, chez les rats axéniques (A) et holoxéniques (H), porteurs (O) ou non (T) d'une dérivation biliaire depuis un mois. (les traits horizontaux représentent les valeurs moyennes, les points triangles et cercles les valeurs individuelles).

rats axéniques, le diamètre moyen des entérocytes est plus faible que chez les holoxéniques. La dérivation biliaire augmente cette dimension chez les rats axéniques et ne la modifie pas chez les holoxéniques : AT : $3,8 \pm 0,3$ microns ; AO : $4,2 \pm 0,3$ microns ; HT : $4,3 \pm 0,3$ microns ; HO : $4,3 \pm 0,2$ microns.

Position du front de marquage, nombre de cellules épithéliales dans le compartiment des cellules marquées à 27 et 41 h. — La dérivation de la bile augmente de façon significative la distance entre le front de marquage et la base de la crypte (fig. 1) chez les rats axéniques et la rend semblable à celle des holoxéniques et des holoxéniques opérés qui ne diffèrent pas entre eux (AT₂₇ : 107 ± 11 microns ; AO₂₇ : 145 ± 5 microns ; HT₂₇ : 146 ± 7 microns ; HO₂₇ : 159 ± 5 microns).

Il en est de même à 41 h (AT₄₁ : 145 ± 7 microns ; AO₄₁ : 251 ± 22 microns ; HT₄₁ : 250 ± 11 microns).

L'absence de bile dans la lumière intestinale chez le rat axénique augmente significativement le nombre de cellules épithéliales marquées de la base de la crypte au front de marquage (fig. 2), ceci à 27 comme à 41 h après l'injection de thymidine tritiée. Ce nombre devient semblable à celui des rats holoxéniques (AT₂₇ : $33 \pm 0,4$ cellules ; AO₂₇ : $40 \pm 0,6$ cellules ; HT₂₇ : 39 ± 1 cellules ; HO₂₇ : $39 \pm 1,3$ cellules ; AT₄₁ : $43 \pm 0,8$ cellules ; AO₄₁ : $54 \pm 1,4$ cellules ; HT₄₁ : $55 \pm 1,6$ cellules).

Production cellulaire horaire — Durée du renouvellement — Index mitotique. — Les données précédentes permettent de calculer la production cellulaire et la durée du renouvellement de l'épithélium.

La production cellulaire horaire moyenne est de $0,71 \pm 0,08$ chez l'axénique, de $1,00 \pm 0,09$ chez l'axénique opéré et de $1,14 \pm 0,13$ chez l'holoxénique.

La durée de renouvellement de l'épithélium est de $70,5 \pm 2,3$ heures chez l'axénique, de $57,5 \pm 2,3$ heures chez l'axénique opéré et de $54,4 \pm 1,9$ heures chez l'holoxénique.

La détermination de l'index mitotique fournit les données suivantes : AT : $2,33 \pm 0,07$; AO : $3,82 \pm 0,07$; HT : $4,00 \pm 0,07$; HO : $3,63 \pm 0,05$.

Pour les trois paramètres précédemment cités, les valeurs des axéniques opérés ne sont pas significativement différentes de celles des holoxéniques. La dérivation de la bile chez le rat axénique produit donc une augmentation de la production cellulaire, une réduction de la durée du renouvellement de l'épithélium et une augmentation de l'index mitotique. On remarque aussi que, entre les trois lots d'animaux, les rapports de l'index mitotique et de la production cellulaire sont dans le même ordre de grandeur.

Discussion.

Ce travail apporte trois informations :

- il indique que la dérivation de la bile hors du tractus digestif ne modifie pas la distension du caecum qui est présente chez le rat axénique ;
- il apporte de nouvelles données chiffrées concernant l'action qu'exerce la flore microbienne sur le renouvellement de l'épithélium iléal ;
- il met en évidence le rôle qu'exerce la sécrétion biliaire sur les différences de mor-

phologie et de renouvellement de l'épithélium chez le rat axénique et chez le rat holoxénique.

Le processus par lequel s'établit la distension du caecum chez le rat axénique est imparfaitement connu. Une hypothèse récente de Hofmann et Mekhjian (1973) est que la plus grande quantité de sels biliaires au niveau du caecum du rat axénique modifierait le mécanisme de l'absorption de l'eau, qui s'accumulerait au niveau de cet organe et en provoquerait la distension. Cette hypothèse est basée sur l'action qu'exercent les sels biliaires dans des cas pathologiques sur l'absorption de l'eau, action qui aboutit à l'établissement d'états diarrhéiques. L'absence de diminution de la distension caecale chez les rats axéniques privés de bile montre que l'hypothèse de Hofmann peut être rejetée.

La taille des cellules, le nombre de cellules épithéliales au niveau des villosités, mais non pas au niveau des cryptes, sont diminués chez le rat axénique comparé au rat holoxénique. Ceci est en accord avec les expériences précédentes (Meslin *et al.*, 1974).

L'emploi de deux temps de marquage, 27 et 41 h, permet de préciser la production cellulaire au niveau des cryptes de Lieberkühn de l'iléon et le temps de renouvellement de l'épithélium iléal. L'intervalle de temps entre les deux prélèvements est de 14 h alors qu'il aurait paru souhaitable qu'il fût de 24 h afin d'éviter l'influence possible d'une variation de la production cellulaire au cours du nyctémère. Le choix de ces temps de marquage correspond à des nécessités expérimentales. A 27 h les cellules marquées ont peu progressé au niveau des villosités et il aurait donc été difficile de bien mettre en évidence des différences entre les lots d'animaux en expérience en choisissant un temps inférieur. Avec un temps supérieur à 41 h on risquait que dans certains lots le front de marquage n'ait atteint le sommet des villosités, que les cellules épithéliales marquées aient déjà été desquamées dans la lumière intestinale, d'où une perte d'information. En outre, l'existence d'une variation de la production cellulaire au cours du nyctémère est douteuse : Abrams *et al.* (1963) chez la Souris, Galjaard *et al.* (1972) au niveau du duodénum du Rat, montrent qu'il existe une relation linéaire entre le nombre de cellules marquées et le temps.

Le temps de renouvellement qui est déterminé dans la présente expérience est, comme lors d'une expérience précédente (Guenet *et al.*, 1970), plus long chez le rat axénique que chez le rat holoxénique. Les différences dans la vitesse de renouvellement de l'épithélium entre le rat axénique et le rat holoxénique apparaissent plus faibles que celles qui sont indiquées chez d'autres espèces animales. Ainsi, chez la Souris (Abrams *et al.*, 1963 ; Leshner *et al.*, 1964 ; Matsuzawa et Wilson, 1965 ; Khoury *et al.*, 1969 ; Mastromarino et Wilson, 1976, et chez la Poule (Cook et Bird, 1973 ; Rolls *et al.*, 1975) les différences sont de l'ordre de 50 p. 100.

Ainsi, l'action de la flore microbienne sur la vitesse de renouvellement de l'épithélium est un fait général chez toutes les espèces étudiées, mais l'importance du phénomène apparaît variable d'une espèce animale à l'autre. La diminution de la production cellulaire au niveau des cryptes de Lieberkühn de l'iléon chez l'axénique demeure, par contre, importante.

Le dernier aspect est que la dérivation de la bile hors du tractus digestif ne produit aucune modification chez le rat holoxénique, mais que chez le rat axénique, elle rend

la morphologie et la vitesse de renouvellement semblables à ce qu'elles sont chez le rat holoxénique. Cela permet de penser que c'est par les modifications de la sécrétion biliaire que la flore agit sur la morphologie et le renouvellement de l'épithélium.

Les résultats de cette expérience s'accordent avec ceux de la précédente expérience (Meslin *et al.*, 1974) dans laquelle l'établissement chez le rat axénique d'une flore microbienne qui ne modifie pas les sels biliaires, mais qui réduit le caecum, confère à l'épithélium iléal des caractéristiques holoxéniques. Ces deux expériences diffèrent entre elles parce que dans l'une le caecum est réduit et dans l'autre il ne l'est pas, et elles ont un caractère en commun, c'est que dans les deux cas la quantité de sels biliaires au niveau de l'intestin grêle diminue considérablement : celle-ci est nulle dans la présente expérience et elle s'abaisse dans l'expérience précédente de $39 \pm 2,5$ micromoles par 100 g de poids vif chez le rat axénique à $30 \pm 0,5$ micromoles par 100 g de poids vif chez le rat gnotoxénique (Sacquet *et al.*, 1976). On peut donc penser que ce n'est pas la réduction du caecum qui est responsable de la modification des caractères de l'épithélium iléal, mais au contraire, la diminution de la quantité de sels biliaires au niveau de l'intestin grêle. Enfin, la dérivation de la bile hors de l'appareil digestif pendant une période d'un mois donne, chez le rat holoxénique, des résultats tout à fait différents de ceux que Roy *et al.* (1975) avaient obtenus en déviant la bile pendant une période de 48 h, puisque dans la présente expérience il n'y a aucune modification de l'épithélium iléal chez le rat holoxénique. Il faut donc admettre que la réponse de l'épithélium iléal à la privation de bile évolue au cours du temps, et qu'après une période de quelques jours, l'épithélium intestinal du rat holoxénique s'adapte à la nouvelle situation.

Reçu en octobre 1977.

Accepté en décembre 1977.

Références

- ABRAMS G. D., BAUER H., SPRINZ H., 1963. Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. A comparison of germ-free and conventional mice. *Lab. Invest.*, **12**, 355-364.
- COOK R. H., BIRD F. H., 1973. Duodenal villus area and epithelial cellular migration in conventional and germ-free chicks. *Poultry Sci.*, **52**, 2276-2280.
- GALJAARD H., VAN DER MEER-FIEGGEN W., GIESEN J., 1972. Feedback control by functional villus cells on cell proliferation and maturation in intestinal epithelium. *Exp. Cell Res.*, **73**, 197-207.
- GUENET J. L., SACQUET E., GUENEAU G., MESLIN J. C., 1970. Action de la microflore totale du rat sur l'activité mitotique des cryptes de Lieberkühn. *C. R. Acad. Sci., Paris, Sér. D*, **270**, 3087-3090.
- HOFMANN A. F., MEKHJIAN H. S., 1973. Influence of bile acids on water and electrolyte transport in the intestinal tract, 147-149. In NAIR P. P., KRITCHEVSKY D., *The bile acids, chemistry, physiology and metabolism*. Plenum Press, New York, London.
- KHOURY K. A., FLOCH M. H., HERSH T., 1969. Small intestinal mucosal cell proliferation and bacterial flora in the conventionalization of the germ-free mouse. *J. exp. Med.*, **130**, 659-670.
- LESHER S., WALBURG H. E., SACHER G. A., 1964. Generation cycle in the duodenal crypt cells of germ-free and conventional mice. *Nature*, **202**, 884-886.

- MASTROMARINO A. J., WILSON R., 1976. Increased intestinal mucosal turnover and radio-sensitivity to supralethal whole-body irradiation resulting from cholic acid-induced alterations of the intestinal microecology of germ-free CFW mice. *Radiat. Res.*, **66**, 393-400.
- MATSUZAWA T., WILSON R., 1965. The intestinal mucosa of germ-free mice after whole-body X-irradiation with 3 kiloroentgens. *Radiat. Res.*, **25**, 15-24.
- MESLIN J. C., SACQUET E., GUENET J. L., 1973. Action de la flore bactérienne sur la morphologie et la surface de la muqueuse de l'intestin grêle du rat. *Ann. Biol. anim. Biochim. Biophys.*, **13**, 203-214.
- MESLIN J. C., SACQUET E., RAIBAUD P., 1974. Action d'une flore microbienne qui ne déconjugue pas les sels biliaires sur la morphologie et le renouvellement cellulaire de la muqueuse de l'intestin grêle du rat. *Ann. Biol. anim. Biochim. Biophys.*, **14**, 709-720.
- PANSU D., BERARD A., LAMBERT R., 1977. Régulation du renouvellement cellulaire dans la muqueuse gastro-intestinale. *Path. Biol.*, **15**, 119-133.
- RAIBAUD P., DICKINSON A. B., SACQUET E., CHARLIER H., MOCQUOT G., 1966. La microflore du tube digestif du rat. IV. Implantation contrôlée chez le rat gnotobiotique de différents genres microbiens isolés du rat conventionnel. *Ann. Inst. Pasteur*, **111**, 193-210.
- RANKEN R., WILSON R., BEALMER P. M., 1971. Increased turnover of intestinal mucosal cells of germ-free mice induced by cholic acid. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **138**, 270-272.
- ROLLS B. A., HEGDE S. N., TURVEY A., COATES M. E., 1975. Some characteristics of germ-free and conventional chickens. *Vth intern. Symp. on Gnotobiology*, Stockholm 9-12 June 1975 (Abstr. n° 3).
- ROY C. C., LAURENDEAU G., DOYON G., CHARTRAND L., RIVEST M. R., 1975. The effect of bile and of sodium taurocholate on the epithelial cell dynamics of the rat small intestine. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **149**, 1000-1004.
- SACQUET E., MEJEAN C., LEPRINCE C., RIOTTOT M., RAIBAUD P., 1976. Action du régime alimentaire et de la flore microbienne du tractus digestif sur le pool intestinal et l'excrétion fécale des acides biliaires chez le rat : étude comparée chez des rats axéniques, gnotoxéniques et holoxéniques. *Ann. Nutr. Alim.*, **30**, 603-617.
-